

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-222-2-22-30>

Избыточная масса тела, продолжительность инсулино- и антигипертензивной терапии замедляют темпы прогрессирования хронической болезни почек при сахарном диабете 2 типа

Первышин Н. А.¹, Булгакова С. В.¹, Василькова О. Н.², Шаронова Л. А.¹, Галкин Р. А.¹, Лебедева Е. А.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Чапаевская, 89, Самара, 443099, Россия)

² Учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет» (ул. Ланге, 5, г. Гомель, 246000, Беларусь)

Для цитирования: Первышин Н. А., Булгакова С. В., Василькова О. Н., Шаронова Л. А., Галкин Р. А., Лебедева Е. А. Избыточная масса тела, продолжительность инсулино- и антигипертензивной терапии замедляют темпы прогрессирования хронической болезни почек при сахарном диабете 2 типа. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024; 222 (2): 22–30. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-222-2-22-30

✉ Для переписки:

Первышин

Николай

Александрович

n.a.pervyshin@

samsmu.ru

Первышин Николай Александрович, ассистент кафедры эндокринологии и гериатрии, к.м.н.

Булгакова Светлана Викторовна, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой эндокринологии и гериатрии

Василькова Ольга Николаевна, доцент кафедры внутренних болезней № 1 с курсами эндокринологии и гематологии, к.м.н., доцент

Шаронова Людмила Александровна, доцент кафедры эндокринологии и гериатрии, к.м.н.

Галкин Рудольф А., профессор кафедры хирургии Института педиатрии, д.м.н.

Лебедева Елена А., профессор кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, д.м.н.

Резюме

Цель: изучение и клиническое обоснование взаимосвязи между избыточной массой тела и динамикой прогрессирования ХБП у пациентов с СД 2 типа различных возрастных групп с использованием диагностического параметра Индекс снижения скорости клубочковой фильтрации.

Материал и методы: выполнено одномоментное поперечное наблюдательное исследование клинических показателей в популяционной выборке пациентов с СД 2 типа различных возрастных групп, изучены закономерности взаимосвязей, значимости различий средних значений и меры влияния (ОШ(95%ДИ)) между показателями ИМТ, стадии ожирения и наличия диагноза ожирение в анамнезе и оригинальным расчётным диагностическим параметром Индекс снижения скорости клубочковой фильтрации (ИС_СКФ), позволяющим дать объективную количественную характеристику темпа прогрессирования ХБП.

Результаты: установлены значимые корреляции между ИС_СКФ и показателями возраста, ИМТ, стажа СД и длительности инсулинотерапии, достоверная обратная взаимосвязь с ИМТ отмечена только в группе старшего возраста; при анализе различий средних значений клинических показателей в группах быстрого и медленного прогрессирования ХБП, разделенных по пороговому значению ИС_СКФ, определены значимые факторы, влияющие на темп прогрессирования ХБП: стаж СД, длительность инсулинотерапии, ИМТ; при логистическом регрессионном анализе определена мера влияния перечисленных выше факторов на динамику снижения СКФ, подтверждена ее значимость; при анализе факторов медикаментозного лечения в группе пожилых выявлено, что комплексный подход к назначению гипотензивной терапии (назначение препаратов трех и более групп) значительно снижает риск быстрого темпа прогрессирования ХБП.

Выводы: наиболее значимыми факторами риска высокого темпа прогрессирования ХБП у пациентов с СД 2 типа и избыточной массой тела в генеральной выборке и у пациентов старшей возрастной группы являются стаж СД и длительность инсулинотерапии; динамика снижения СКФ у пациентов с СД 2 типа различных возрастных групп взаимосвязана с ИМТ, причем у пациентов с избыточной массой тела ХБП прогрессирует медленнее; комплексный подход к назначению гипотензивной терапии (назначение препаратов трех и более групп) у пациентов с СД 2 типа пожилого возраста значительно снижает риск быстрого темпа прогрессирования ХБП.

Ключевые слова: сахарный диабет, хроническая болезнь почек, индекс массы тела, ожирение, скорость клубочковой фильтрации

EDN: FGMВНА





Excess body weight, duration of insulin and antihypertensive therapy slow down the rate of progression of chronic kidney disease in type 2 diabetes

N. A. Pervyshin¹, S. V. Bulgakova¹, V. N. Vasilkova², L. A. Sharonova¹, R. A. Galkin¹, E. A. Lebedeva¹

¹ Samara State Medical University, (89 Chapaevskaya street, Samara, 443099, Russia)

² Educational Institution "Gomel State Medical University" (5, Lange Str., Gomel, 246000, Belarus)

For citation: Pervyshin N. A., Bulgakova S. V., Vasilkova V. N., Sharonova L. A., Galkin R. A., Lebedeva E. A. Excess body weight, duration of insulin and antihypertensive therapy slow down the rate of progression of chronic kidney disease in type 2 diabetes. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024; 222 (2): 22–30. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-222-2-22-30

✉ *Corresponding author:*

Nikolai A. Pervyshin, assistant of the Department of Endocrinology and Geriatrics, PhD (Medicine);
ORCID: 0000-0002-9609-2725

Nikolai A. Pervyshin
depoanalgin@yandex.ru

Svetlana V. Bulgakova, MD, PhD, the associate professor, Head of department of endocrinology and geriatrics;
ORCID: 0000-0003-0027-1786, SPIN: 9908-6292

Volha N. Vasilkova, Associate Professor of the Department of Internal Medicine № 1 with endocrinology and hematology courses, MD, PhD, Associate Professor; ORCID: 0000-0002-6956-9014

Ludmila A. Sharonova, assistant of professor of department of endocrinology and geriatrics, MD, PhD (Medicine), Associate Professor; ORCID: 0000-0001-8827-4919

Rudolf A. Galkin, Professor of the Department of Surgery of the Institute of Pediatrics, MD, ORCID: 0000-0003-3665-3161

Elena A. Lebedeva, Professor of the Department of Hospital Therapy with courses of polyclinic therapy and Transfusiology, MD, ORCID: 0000-0001-6494-3778

Summary

Objective: to study and clinically substantiate the relationship between overweight and the dynamics of CKD progression in patients with type 2 diabetes of different age groups using the diagnostic parameter Index of glomerular filtration rate reduction.

Material and methods: a single-stage cross-sectional observational study of clinical indicators in a population sample of patients with type 2 diabetes of different age groups was performed, patterns of relationships, significance of differences in mean values and measures of influence (OR (95%CI)) were studied between the indicators of BMI, the stage of obesity and the presence of a diagnosis of obesity in the anamnesis and the original calculated diagnostic parameter, the Index of glomerular filtration rate reduction (RI_GFR), which allows to give an objective quantitative characteristic of the rate of progression of CKD.

Results: significant correlations were established between RI_GFR and indicators of age, BMI, DM experience and duration of insulin therapy, a significant inverse relationship with BMI was noted only in the older group; when analyzing differences in the average values of clinical indicators in the groups of rapid and slow progression of CKD, divided by the threshold value of RI_GFR, significant factors affecting the rate of progression were determined CKD: DM experience, duration of insulin therapy, BMI; the logistic regression analysis determined the measure of the influence of the above factors on the dynamics of GFR reduction, confirmed its significance; when analyzing the factors of drug treatment in the elderly group, it was revealed that an integrated approach to the appointment of antihypertensive therapy (prescribing drugs of three or more groups) significantly reduces the risk of rapid progression of CKD.

Conclusions: the most significant risk factors for the high rate of progression of CKD in patients with type 2 diabetes and overweight in the general sample and in patients of the older age group are the length of diabetes and duration of insulin therapy; the dynamics of GFR reduction in patients with type 2 diabetes of different age groups is interrelated with BMI, and in patients with overweight CKD progresses more slowly; an integrated approach to prescribing antihypertensive therapy (prescribing drugs of three or more groups) in elderly patients with type 2 diabetes significantly reduces the risk of rapid progression of CKD.

Keywords: diabetes mellitus, chronic kidney disease, body mass index, obesity, glomerular filtration rate

Список сокращений:

СД — сахарный диабет, ХБП — хроническая болезнь почек, КРС — кардиоренальный синдром, ИМТ — индекс массы тела, АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, АРМЭСД — автоматизированное рабочее место эндокринолога для амбулаторного приема пациентов с сахарным диабетом, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ИС_СКФ — индекс снижения скорости клубочковой фильтрации, RI_GFR — glomerular filtration rate reduction index, HbA1c — гликированный гемоглобин, АД — артериальное давление.

Обоснование

Существенной особенностью диабетического поражения почек является высокая роль коморбидных факторов, тесно взаимосвязанных общими патогенетическими механизмами. Кроме фактора хронической гипергликемии, большой вклад в снижение СКФ при СД 2 типа вносят артериальная гипертензия (АГ) и ожирение [3, 4]. Поскольку ожирение, инсулинорезистентность и СД 2 типа в актуальной медицинской литературе рассматривается в рамках концепции единого метаболического синдрома, многие работы посвящены изучению меры влияния избытка массы тела и ожирения на развитие ХБП. Так, в исследовании Ejerblad и соавт. было показано, что у пациентов без СД или АГ риск развития ХБП был в три раза выше, если они имели избыточный вес в возрасте 20 лет [6]. В исследовании Hsu и соавт. более высокий исходный ИМТ оставался независимым предиктором терминальной ХПН после введения поправок на АД и сахарный диабет [7]. По данным исследования REGARDS (n=21840, 2014), было показано, что лица с избыточной массой тела, ожирением и метаболическим синдромом имеют более высокий риск развития терминальной стадии ХБП [22].

Помимо косвенного влияния на течение коморбидной триады (СД 2 типа, дислипидемия, АГ), ожирение может также оказывать непосредственное влияние на функцию почек. В некоторых исследованиях по изучению взаимосвязей между распределением жировой ткани и почечной гемодинамикой, абдоминальный тип ожирения определен как независимый фактор прогрессирования патологии почек [8]. В обзорной работе Wickman и Kramer отмечено, что увеличение массы жировой ткани приводит к мезангиальной экспансии и повышению метаболической потребности почек, что может способствовать гиперфильтрации, гипертрофии клубочков, снижению плотности подоцитов, т.е. тем патогенетическим звеньям, которые способствуют протеинурии и гломерулосклерозу [9]. При этом необходимо отметить, что результаты проведенных к настоящему времени исследований, изучающих связь ожирения и исходов в популяции пациентов с ХБП, сложны и часто неоднозначны. В некоторых работах продемонстрировано, что ожирение, наоборот, ассоциировано с лучшей выживаемостью при тяжелой и терминальной ХБП [19], особенно у пациентов, находящихся на гемодиализе, — феномен, который получил название «парадокс ожирения» или «обратная эпидемиология» [10]. Подобный феномен отмечен также и у пациентов с рядом хронических заболеваний (застойная хроническая сердечная

недостаточность, хроническая обструктивная болезнью легких, ревматоидный артрит), у лиц пожилого возраста [20].

Один из биохимических механизмов, лежащих в основе данного явления, заключается в изменении уровня циркулирующих цитокинов: у пациентов с терминальной почечной недостаточностью повышена концентрация ФНО- α , что оказывает повреждающее действие на сердечно-сосудистую систему посредством проапоптотических и отрицательных инотропных эффектов, замыкая один из патологических кругов кардиоренального синдрома. Жировая ткань нейтрализует эти неблагоприятные биологические эффекты продукцией растворимых рецепторов ФНО- α [11]. Еще одна версия заключается в том, что у пациентов с ожирением наблюдается более высокая концентрация липидов и липопротеинов, которые могут связывать и удалять циркулирующие эндотоксины, впоследствии уменьшая последствия воспалительного и атеросклеротического повреждения клеток почечного эпителия [12].

Нормальное физиологическое старение сопровождается характерными возрастными изменениями почечной ткани даже в отсутствии специфических заболеваний, приводящих к развитию ХБП. У здоровых пожилых людей отмечаются структурные изменения нефронов на микроанатомическом (артериосклероз, гломерулосклероз и атрофия канальцев с интерстициальным фиброзом) и макроанатомическом (уменьшение объема коры, увеличение объема мозгового вещества, появление более крупных и многочисленными кист) уровнях. Как отмечено в работе Denic A, Glassock RJ и соавт., средний темп снижения СКФ в когорте тщательно отобранных здоровых доноров составляет 6,3 мл/мин/1,73 м² за десятилетие [1]. В некоторых исследованиях продемонстрировано умеренное неблагоприятное влияние возраста на почечную гемодинамику [2]. Изменения, происходящие в почечной ткани с возрастом, имеют высокое клиническое значение как у здоровых людей, так и у пациентов с СД 2 типа, поскольку снижение функционального резерва почек ассоциировано с высоким риском смертности, развития терминальной стадией почечной недостаточности и острого повреждения почек [14].

Цель: изучение и клиническое обоснование взаимосвязи между избыточной массой тела и динамикой прогрессирования ХБП у пациентов с СД 2 типа различных возрастных групп с использованием диагностического параметра Индекс снижения скорости клубочковой фильтрации.

Материалы и методы

Объектом исследования являлись пациенты с СД 2 типа в возрасте более 18 лет, состоящие на диспансерном учете в ГБУЗ СО СГП № 4. Случайным образом отобраны 150 участников, получивших амбулаторную медицинскую помощь в медицинской организации за период с января по декабрь 2021 г. Сбор первичной медицинской информации

выполнен с применением оригинального программного обеспечения «Автоматизированное рабочее место врача-эндокринолога для амбулаторного приема пациентов с СД» АРМЭ СД [15] с использованием матрицы специализированного формализованного протокола для амбулаторного приема пациентов с СД [16].

Дизайн: одномоментное поперечное наблюдательное исследование клинических показателей в популяционной выборке пациентов с СД 2 типа различных возрастных групп.

Стандартный протокол обследования АРМЭ СД включает в себя 72 позиции клинического статуса пациента, в том числе анамнестические (наличие, давность наступления событий и стадия отдельных хронических осложнений СД и коморбидной патологии), антропометрические, гемодинамические, лабораторные, параметры самоконтроля гликемии и АД, а также данные о получаемых медикаментозных препаратах (сахаропонижающих и гипотензивных) по отдельным классам. В рамках проводимого исследования изучались закономерности взаимосвязей ИМТ, стадии ожирения и наличия диагноза ожирение в анамнезе с оригинальным расчётным диагностическим параметром Индекс снижения скорости клубочковой фильтрации (ИС_СКФ), позволяющим дать объективную количественную характеристику темпа прогрессирования ХБП.

Характеристика группы участников. Критерии включения: пациенты с СД 2 типа в возрасте более 18 лет, уровень СКФ которых находится в диапазоне 15–90 мл/мин/1,73м². Критерии исключения: СД 1 типа, острые осложнения СД 2 типа, обострение интеркуррентной патологии на момент консультации, терминальная стадия ХБП (СКФ <15 мл/мин/1,73м²), наличие сопутствующих заболеваний, которые могли оказать влияние на фильтрационную функцию почек (анемия, подагра). Клиническая характеристика выборки участников представлена в таб. 1.

На втором этапе исследования выделена когорта пожилых пациентов с СД 2 типа (старше 60 лет) с целью изучения динамики прогрессирования ХБП и ее взаимосвязи с ИМТ в старшей возрастной группе по сравнению с генеральной выборкой.

В ходе исследования также оценивали весомость предикторов прогрессирования ХБП с возрастом для определения наиболее значимых факторов у лиц пожилого возраста. Клиническая характеристика группы пожилых участников представлена в таб. 2.

Общеклинические методы исследования: объективное обследование включало сбор жалоб, анамнеза, антропометрию и определение основных показателей клинического статуса. Всем участникам выполнено лабораторное обследование по стандартной программе диспансерного наблюдения при СД, забор крови проводился утром натощак (не менее 10 часов после последнего приема пищи). В обязательном порядке учитывались уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1c) и креатинина. Расчет ИМТ и СКФ проводился программой АРМЭ СД в автоматическом режиме (формула ИМТ = масса тела (кг) / (рост (м))² формуле расчета СКФ СКД-ЕРІ на основании значений креатинина, возраста и пола).

Метод расчета индекса скорости снижения СКФ (ИС_СКФ). Основное предназначение предложенного диагностического параметра ИС_СКФ заключается в количественной оценке темпа прогрессирования ХБП при СД, поскольку для изучения динамики развития ХБП необходима соответствующая переменная с единицей измерения мл/мин/1,73м² за год [17]. Как и в случаях любого иного расчётного параметра, концепция ИС_СКФ основана на определённых допущениях и имеет ряд ограничений в применении:

- принято допущение о том, что развитие ХБП при СД носит необратимый поступательный характер, у конкретного пациента темп прогрессирования патологии имеет линейную характеристику и определяется снижением СКФ с каждым годом течения СД;

Таблица 1. Клиническая характеристика выборки исследования факторов динамики прогрессирования ХБП, связанных с ожирением, у пациентов с СД 2 типа

Участники, n	150	
Пол (м/ж), n (%)	44 (29,3%) / 106 (70,7%)	
Из них на инсулинотерапии, n (%)	109 (72,7%)	
Средний возраст, лет	64,84 ± 8,57	66,0 [60,0; 71,0]
«Стаж» СД, лет	11,80 ± 7,80	11,0 [6,0; 14,0]
ИМТ, кг/м ²	31,80 ± 5,70	31,6 [27,6; 35,1]
HbA1c, %	8,78 ± 2,70	8,1 [7,2; 9,8]
Креатинин, мкмоль/л	92,66 ± 29,25	84,0 [74,6; 102,5]
СКФ СКД-ЕРІ (мл/мин/1,73 м ²)	72,16 ± 22,38	73,5 [56,0; 92,7]

Данные представлены средним значением, стандартным отклонением (M±SD), медианой, квартилями [25 процентиль; 75 процентиль] (Me [Q₂₅; Q₇₅])

Таблица 2. Клиническая характеристика группы пожилых пациентов с СД 2 типа исследования факторов динамики прогрессирования ХБП, связанных с ожирением

Участники, n	118	
Пол (м/ж), n (%)	31 (26%) / 87 (74%)	
Из них на инсулинотерапии, n (%)	102 (86%)	
Средний возраст, лет	67,98±5,96	67,0 [62,0; 71,25]
Стаж СД, лет	12,37±8,08	11,0 [6,75; 15,0]
ИМТ, кг/м ²	31,34±5,23	31,2 [27,55; 33,60]
HbA1c, %	8,61±2,62	8,0 [7,00; 9,10]
Креатинин, мкмоль/л	89,95±25,05	1,1 [0,30; 2,60]
СКФ СКД-ЕРІ (мл/мин/1,73 м ²)	72,28±22,26	75,0 [53,0; 92,63]

Данные представлены средним значением, стандартным отклонением (M±SD), медианой, квартилями [25 процентиль; 75 процентиль] (Me [Q₂₅; Q₇₅])

- принято допущение о том, что длительность заболевания СД соответствует разнице между датой консультации и датой постановки пациента на диспансерный учет с верифицированным диагнозом СД. При этом в большинстве реальных клинических ситуаций диагноз СД устанавливается намного позже, чем в организме пациента стартуют патогенетические процессы, связанные с хронической гипергликемией [18];
- принято допущение о том, что исходный уровень СКФ до манифестации СД у конкретного пациента был выше 90 мл/мин/1,73м²;
При соблюдении данных условий ИС_СКФ может быть рассчитан по формуле:

$$\text{Индекс снижения СКФ (ИС_СКФ)} = (90 - X) / \text{стаж СД},$$

где X — уровень СКФ на момент консультации, 90 мл/мин/1,73м² — пороговый уровень нормального значения СКФ

При анализе гистограммы параметра ИС_СКФ в генеральной выборке выявлено смещение кривой распределения вправо 2,75 [1,22; 4,21]. Значение максимума параметра достигало 25 мл/мин/1,73м² за год (5 наблюдений в диапазоне 15–25 мл/мин/1,73м² за год). По результатам индивидуального разбора клинической ситуации пациентов с высокими значениями ИС_СКФ, выбросы посчитали влиятельными наблюдениями. За пороговое значение разделения групп «быстрого» и «медленного» прогрессирования ХБП принят верхний квартиль распределения пациентов в выборке, который составил 4,21 мл/мин/1,73м² за год.

Результаты

Для оценки тесноты взаимосвязей между клиническими показателями и ИС_СКФ у пожилых выполнен ранговый корреляционный анализ для количественных параметров (см. таб. 3).

В ходе анализа были установлены значимые взаимосвязи между ИС_СКФ и показателями возраста, ИМТ, стажа СД и длительности инсулинотерапии. Согласно представленным в таблице 3 данным, наибольшую значимость как в генеральной выборке, так и в группе пожилых пациентов показали отрицательные корреляции ИС_СКФ со стажем СД ($r = -0,685$, $p < 0,001$; $r = -0,664$, $p < 0,001$ соответственно) и длительностью терапии инсулином ($r = -0,323$, $p = 0,001$; $r = -0,336$, $p = 0,002$ соответственно). При этом ни в одной из групп не было отмечено влияния параметров достижения компенсации углеводного обмена на темп прогрессирования ХБП. Для показателя ИМТ в отличие от генеральной выборки ($r = -0,188$, $p = 0,058$), в группе пожилых пациентов ИС_СКФ была выявлена достоверная обратная взаимосвязь с ИМТ ($r = -0,230$, $p = 0,041$).

Анализ значимости различий в группах быстрого и медленного прогрессирования ХБП по пороговому значению ИС_СКФ представлен в таб. 4, 5.

При анализе различий в группах быстрого и медленного прогрессирования ХБП, разделенных по пороговому значению ИС_СКФ, можно отметить, что

Аналогичное распределение наблюдений по параметру ИС_СКФ было отмечено в группе пожилых пациентов с СД 2 типа: 2,67 [1,19; 3,83], поэтому за пороговое значение у пожилых также принят верхний квартиль, равный 3,83 мл/мин/1,73м² за год.

Статистический анализ. Для статистического анализа использовали специализированное программное обеспечение: SPSS 25.0 (IBM Corporation, Armonk, New York, USA). Номинальные признаки кодировали числами и присваивали им соответствующие метки. Описательная статистика для количественных признаков представлена средним и среднеквадратическим отклонением ($M \pm SD$) либо, в случае отклонений от нормальности медианой и квартилями ($Me [Q1; Q3]$). Номинальные признаки представлены числом наблюдений и процентом от размера группы. Для сравнения количественных признаков в группах применяли критерии Манна-Уитни, Стьюдента, однофакторный дисперсионный анализ и анализ Краскела-Уоллиса. Частоты номинальных признаков сравнивались между собой с помощью критерия Хи-квадрат (χ^2) и двустороннего точного критерия Фишера.

Метод корреляционного анализа Спирмена применяли для определения тесноты взаимосвязей качественных переменных. Оценку вклада отдельных клинических показателей в риск быстрого прогрессирования ХБП проводили методом одномерной логистической регрессии путем расчёта отношения шансов (ОШ, odds ratio), 95% доверительного интервала (95% ДИ), значимости различий. Для всех видов статистического анализа критический уровень значимости результатов принят при $p < 0,05$.

показатель возраста не продемонстрировал значимости, ИМТ сохранил ее и в группе пожилых ($p = 0,039$), и в генеральной выборке ($p = 0,019$), наиболее существенными по значимости факторами остались стаж СД и инсулинотерапии, показатели гликемического контроля не продемонстрировали значимых различий в обеих выборках.

С применением методики логистического регрессионного анализа выполнена количественная оценка вклада отдельных предикторов в темп прогрессирования ХБП в группах, разделенных по пороговому значению ИС_СКФ. Для удобства клинической интерпретации и прикладного использования количественные переменные были разделены на подгруппы номинальных признаков, одна из которых была принята за референс (ОШ=1).

ОШ отдельного клинического предиктора позволяет оценить, во сколько раз изменится шанс повышения ИС_СКФ на 1 мл/мин за год при увеличении фактора риска на единицу. При интерпретации результатов учитывалось, что признаки, для которых ОШ > 1, увеличивают риск быстрого прогрессирования ХБП, соответственно, при ОШ < 1 — снижают. Фактор риска считается достоверным ($p < 0,05$), если его ДИ не включает единицу. Значения отношения шансов (ОШ) и их 95% доверительных интервалов (95% ДИ) представлены в таб. 6, 7.

Таблица 3.
Взаимосвязи ИС_СКФ и клинических показателей у пациентов с СД 2 типа

	Генеральная выборка		Группа пожилых	
	r	p	r	p
Возраст, лет	-0,239*	0,016	-0,227*	0,044
Гликемия на приеме, ммоль/л	-0,121	0,225	-0,09	0,43
ИМТ, кг/м ²	-0,188	0,058	-0,230*	0,041
НbA1c, %	0,082	0,411	0,152	0,181
Креатинин, мкмоль/л	0,348**	0	0,337**	0,002
Стаж СД на момент конс., лет	-0,685**	<0,001	-0,664**	<0,001
Стаж инсулинотерапии, лет	-0,323**	0,001	-0,336**	0,002
Давность события АГ, лет	-0,08	0,427	0,009	0,94
ЦУ НbA1c, %	-0,108	0,281	-0,035	0,762
delta НbA1c = X-ЦУ, %	0,122	0,223	0,181	0,11
СКФ СКD-EPI, мл/мин/1,73 м ²	-0,416**	0	-0,446**	<0,001
Лечение СД инсулин	-0,134	0,181	-0,19	0,093

r — коэффициент корреляции
 *. корреляция является значимой на уровне 0,05
 **. корреляция является значимой на уровне 0,01
 delta НbA1c — показатель достижения терапевтических целей гликемического контроля, где X — значение НbA1c на момент консультации, ЦУ — его целевой уровень для данного пациента, ед. измерения %.

Таблица 4.
Сравнение количественных клинических показателей по диагностическому параметру ИС_СКФ в генеральной выборке пациентов с СД 2 типа

	ИС_СКФ ≤ 4,2 мл/мин/1,73м ²	ИС_СКФ > 4,2 мл/мин/1,73м ²	p
Возраст, лет	66,40±9,44	63,56±9,12	0,077
Гликемия на приеме, ммоль/л	9,75±3,30	8,43±2,48	0,022
ИМТ, кг/м ²	32,90±5,83	29,44±6,21	0,019
НbA1c, %	9,37±3,20	8,84±2,50	0,298
Креатинин, мкмоль/л	99,55±30,31	110,14±31,38	0,041
Стаж СД на момент конс., лет	15,52±7,83	5,13±4,14	<0,001
Стаж инсулинотерапии, лет	5,81±5,71	2,09±2,90	0,009
Давность события АГ, лет	16,47±10,17	16,23±9,09	0,909
delta НbA1c = X-ЦУ, %	2,52±3,24	2,10±2,67	0,526
СКФ СКD-EPI, мл/мин/1,73 м ²	62,53±18,32	55,74±15,60	0,091

Данные представлены средним значением, стандартным отклонением (M±SD)
 p — значимость различий

Таблица 5.
Сравнение количественных клинических показателей по диагностическому параметру ИС_СКФ в группе пожилых пациентов с СД 2 типа

	ИС СКФ < 3,8 мл/мин/1,73м ²	ИС СКФ ≥ 3,8 мл/мин/1,73м ²	p
Возраст, лет	69,84±5,50	68,22±6,79	0,256
Гликемия на приеме, ммоль/л	9,80±3,34	7,86±1,75	0,007**
ИМТ, кг/м ²	32,30±5,45	28,77±5,52	0,039**
НbA1c, %	9,32±3,24	8,25±1,75	0,132
Креатинин, мкмоль/л	96,00±20,15	110,43±37,61	0,209
Стаж СД на момент консультации, лет	16,03±8,03	5,31±4,49	<0,001**
Стаж инсулинотерапии, лет	6,00±5,70	2,50±3,33	0,048*
Давность события АГ, лет	17,50±10,32	18,88±8,01	0,406
delta НbA1c = X-ЦУ, %	2,47±3,26	1,39±1,98	0,184
СКФ СКD-EPI, мл/мин/1,73 м ²	62,60±17,89	54,17±17,00	0,121

Данные представлены средним значением, стандартным отклонением (M±SD);
 p — значимость различий; * — p<0,05; ** — p<0,01

При анализе полученных данных можно отметить, что в генеральной выборке показатель возраста при делении на группы с пороговым значением 65 лет оказывает значимое влияние на темп прогрессирования ХБП (ОШ (95%ДИ) 0,38 (0,15–0,93) p=0,034); при делении выборки по градации степени ожирения отмечено значимое влияние на ИС_СКФ по всех подгруппах с высокой значимостью (p от 0,08 до 0,098), причем снижение СКФ происходит медленнее у полных пациентов; в группе пожилых показатели ИМТ выше 25,0 и диагноз ожирение демонстрируют

высокую значимость (p=0,023 и p=0,034 соответственно). Наиболее выраженное и мощное влияние на динамику снижения СКФ в обеих группах оказывают стаж СД и инсулинотерапии, причем с каждым годом заболевания темп прогрессирования ХБП снижается, данная особенность наиболее ярко проявляется в первые 5 лет СД; в генеральной выборке ОШ (95%ДИ) составило 162,50 (18,18–1452,24) p<0,001; у пожилых ОШ (95%ДИ) 110,00 (11,59–1043,94), p<0,001. При анализе факторов медикаментозного лечения в группе пожилых была

Таблица 6.

Оценка вклада отдельных клинических показателей в темп прогрессирования ХБП в генеральной выборке пациентов с СД 2 типа при выделении подгрупп номинальных признаков (пороговое значение ИС_СКФ с 4,21 мл/мин/1,73м² за год)

Предиктор	Градации	ОШ, (95% ДИ)	p
Возраст	старше 65 / младше 65	0,38 (0,15–0,93)	0,034
	референс: норма	1,00	1,000
ИМТ	ИМТ 25,0–29,9 / норма	0,30 (0,07–1,25)	0,098
	ИМТ 30,0–34,9 / норма	0,18 (0,05–0,63)	0,008
	ИМТ 35,0–39,9 / норма	0,21 (0,05–0,91)	0,037
	ИМТ выше 40,0 / норма	0,17 (0,03–1,07)	0,059
Стаж СД на момент консультации, лет	референс: более 10 лет	1,00	1,000
	от 5 до 9,9 лет / референс	7,22 (1,91–27,28)	0,004
	до 5 лет / референс	162,50 (18,18–1452,24)	p<0,001
Стаж инсулинотерапии, лет	до 5 лет / более 5 лет	9,10 (2,50–33,13)	0,001
Группа риска АГ	IV / нет	0,20 (0,06–0,70)	0,012

Таблица 7.

Оценка вклада отдельных клинических показателей в темп прогрессирования ХБП у пожилых пациентов с СД 2 типа при выделении подгрупп номинальных признаков (пороговое значение ИС_СКФ с 3,83 мл/мин/1,73м² за год)

Фактор	Градации	ОШ (95% ДИ)	p
Возраст	Увеличение на 1 год	0,95 (0,86–1,05)	0,301
ИМТ выше 25,0	есть/нет	0,88 (0,78–0,98)	0,023
Ds ЭКО (ИМТ выше 30,0)	есть/нет	0,31 (0,10–0,92)	0,034
Стаж СД на момент консультации, лет	референс: более 10 лет	1,00	
	от 5 до 9,9 лет / референс	6,60 (1,21–36,10)	0,029
	до 5 лет / референс	110,00 (11,59–1043,94)	<0,001
Стаж инсулинотерапии, лет	до 5 лет / более 5 лет	9,43 (1,99–44,59)	0,005
Группа риска АГ IV	есть/нет	0,09 (0,02–0,45)	0,003
Гипотензивные медикаменты	более 3 препаратов / 1–2 препарата	0,194 (0,051–0,737)	0,016

выявлена интересная закономерность: комплексный подход к назначению гипотензивной терапии значительно снижает риск быстрого темпа прогрессирования ХБП. У пациентов пожилого возраста, получающих лечение препаратами трех и более групп

гипотензивных средств (учитывались ингибиторы АПФ, бета-блокаторы, антагонисты кальция, блокаторы ренин-ангиотензиновой системы, диуретики), динамика снижения СКФ происходила медленнее ОШ (95%ДИ) 0,194 (0,051–0,737), p=0,016.

Обсуждение

Патогенетические механизмы повреждения почек на фоне ожирения активно изучаются. Клубочковая гиперфилтрация с последующим снижением СКФ является характерным изменением функции почек при избыточной массе тела. Способствуют прогрессированию почечного повреждения также липотоксичность, в результате которой происходит внутриклеточное накопление свободных жирных кислот и триглицеридов, а также повышение внутрипочечного давления, в том числе и из-за компрессии почек избыточной жировой тканью [21].

Herrington W.G. и соавт. (2017) в своей работе также сообщают, что среди лиц в возрасте 20–79 лет индекс массы тела >25 кг/м² был связан с увеличением риска ХБП 4–5 стадии независимо от наличия или отсутствия СД 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний. При этом снижение ИМТ на каждую единицу приводило к снижению риска ХБП [23].

В нашем исследовании была получена обратная ассоциация ИМТ и ИС_СКФ у пациентов с СД 2 типа, как в генеральной выборке, так и среди пожилых пациентов (r= -0,239, p=0,016 и r= -0,227, p=0,044, соответственно). Также в пожилом возрасте наличие избыточного веса было достоверно взаимосвязано с ИС_СКФ ниже 3,83 мл/мин/1,73м² за год (подгруппа «медленного» прогрессирования) с ОШ (95%ДИ)

0,88 (0,78–0,98), p=0,023, что позволяет выдвинуть предположение о том, что у пациентов с ожирением снижение СКФ происходит с более медленным темпом. Подобные результаты были получены в ряде мета-анализов, свидетельствующих о парадоксальной ассоциации между ИМТ, соответствующим избыточной массе тела и ожирению, и более низкой смертностью у пациентов с преддиализной стадией ХБП и у диализных пациентов [10, 13].

В реферативном обзоре Csaba P. Kovessy с соавт. (2017) отмечены следующие положительные эффекты, связанные с повышенным ИМТ: наличие у таких пациентов более высокой мышечной массы, более стабильная гемодинамика с уменьшением выраженности ответа на стресс и повышенную активность симпатической и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, увеличением продукции жировой тканью адипонектинов и растворимой формы рецепторов фактора некроза опухоли-α (ФНО-α), которые нейтрализуют патологические эффекты ФНО-α. Кроме того у лиц с ожирением отмечено также увеличение связывания циркулирующих эндотоксинов за счет повышенного уровня холестерина и секвестрации уремических токсинов в жировой ткани [24]. Согласно полученным нами данным, нельзя исключить, что «парадокс

ожирения» у пациентов с избыточной массой тела и ожирением может иметь место и на более ранних стадиях ХБП, при более высоком уровне СКФ.

Интересны результаты по взаимосвязи длительности СД и ИС_СКФ. Нами была получена обратная ассоциация этих параметров у пациентов генеральной выборки и у пожилых пациентов ($r = -0,685$, $p < 0,001$ и $r = -0,664$, $p < 0,001$, соответственно). СД 2 типа в большинстве случаев ассоциирован с ожирением и инсулинорезистентностью и долгое время может развиваться бессимптомно. Это приводит к тому, что еще до клинической манифестации заболевания запускаются патогенетические каскады метаболических нарушений как со стороны углеводного, так и липидного обмена. В рутинной амбулаторной практике случаются ситуации, когда такие пациенты обращаются в специализированное учреждение несвоевременно и их «реальный» стаж СД может не соответствовать «официальному». При таких условиях первая, самая острая фаза снижения СКФ (первые 5 лет СД), у таких пациентов начинается раньше, чем происходит официальное установление диагноза СД и постановка на диспансерный учет (знаменатель формулы ИС_СКФ). Этот фактор также может оказывать влияние на снижения темпа снижения СКФ у полных пациентов по сравнению с худыми. При этом необходимо учитывать, что данное исследование является одномоментным поперечным и большую достоверность будут иметь результаты проспективных обсервационных исследований с более строгими критериями при формировании групп.

АГ и ХБП признаны независимыми факторами прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), которые являются основной причиной летальных исходов у пациентов с ХБП. Доказано, что эффективный контроль АД замедляет темпы развития почечного повреждения и снижает риск развития ССЗ, а достижение целевых показателей

АД — основная лечебная стратегия, позволяющая обеспечить нефро- и кардиопротекцию. В данном исследовании положительное влияние медикаментозной терапии проявлялось в снижении темпов прогрессирования ХБП. Так, у пациентов пожилого возраста, получающих лечение препаратами трех и более групп гипотензивных средств, способствующим достижению лучшего контроля АГ, динамика снижения СКФ происходила медленнее ОШ (95%ДИ) 0,194 (0,051–0,737), $p = 0,016$.

Следует отметить несколько лимитирующих факторов в данном исследовании. Во-первых, поскольку критерии отбора участников были ограничены пациентами с СД 2 типа, наши результаты не всегда могут быть распространены на другие нозологические группы. К другим важным ограничениям можно отнести исключение пациентов с СКФ < 15 мл/мин/1,73м², использование расчетной СКФ вместо непосредственно измеренной. Но на сегодняшний день современная оценка СКФ предполагает использование формул для расчета значений СКФ, которые были выведены на основе клинических исследований и одобрены к широкому практическому применению.

Анализ взаимосвязей ИМТ, стадии и диагноза ожирения с оригинальным расчетным диагностическим параметром Индекс снижения скорости клубочковой фильтрации (ИС_СКФ), выполненный в рамках исследования, позволил расширить представления о патогенетических механизмах влияния избыточной массы тела на динамику прогрессирования ХБП у пациентов с СД 2 типа различных возрастных групп. Активное изучение патогенетических механизмов и клинических проявлений ХБП при СД 2 типа с применением оригинального диагностического индекса ИС_СКФ и математического моделирования ведется на кафедре эндокринологии и гериатрии Самарского государственного медицинского университета.

Выводы

1. Темп прогрессирования ХБП у пациентов с СД 2 типа и избыточной массой тела взаимосвязан со многими факторами риска, среди которых наиболее значимыми являются стаж СД и длительность инсулинотерапии.
2. Наиболее интенсивная динамика снижения СКФ при СД 2 типа в генеральной выборке и у пациентов старшей возрастной группы отмечается в первые 5 лет течения основного заболевания.
3. Темп прогрессирования ХБП у пациентов с СД 2 типа различных возрастных групп взаимосвязан с ИМТ, причем у пациентов с избыточной массой тела отмечена менее интенсивная динамика снижения СКФ.
4. Изучение меры влияния избыточной массы тела на динамику прогрессирования ХБП у пациентов с СД2 различных возрастных групп может способствовать выявлению пациентов, нуждающихся в более интенсивном наблюдении и индивидуальной коррекции терапевтических целей лечения.
5. Комплексный подход к назначению гипотензивной терапии (назначение препаратов трех и более групп) у пациентов с СД 2 типа пожилого возраста значительно снижает риск быстрого темпа прогрессирования ХБП.

Литература | References

1. Denic A., Glasscock R. J., Rule A. D. Structural and Functional Changes With the Aging Kidney. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2016 Jan;23(1):19–28. doi: 10.1053/j.ackd.2015.08.004.
2. Levey A. S., Coresh J. Chronic kidney disease. *Lancet.* 2012 Jan 14;379(9811):165–80. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60178-5.

3. Redon J., Lurbe E. The kidney in obesity. *Curr Hypertens Rep.* 2015 Jun;17(6):555. doi: 10.1007/s11906-015-0555-z.
4. Guan Z., Makled M. N., Inscho E. W. Purinoreceptors, renal microvascular function and hypertension. *Physiol Res.* 2020 Jul 16;69(3):353–369. doi: 10.33549/physiol-res.934463.
5. Oshima M., Shimizu M., Yamanouchi M., Toyama T., Hara A., Furuichi K., Wada T. Trajectories of kidney function in diabetes: a clinicopathological update. *Nat Rev Nephrol.* 2021 Nov;17(11):740–750. doi: 10.1038/s41581-021-00462-y.
6. Ejerblad E., Fored C. M., Lindblad P., Fryzek J., McLaughlin J. K., Nyrén O. Obesity and risk for chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 2006 Jun;17(6):1695–702. doi: 10.1681/ASN.2005060638.
7. Hsu C. Y., McCulloch C. E., Iribarren C., Darbinian J., Go A. S. Body mass index and risk for end-stage renal disease. *Ann Intern Med.* 2006 Jan 3;144(1):21–8. doi: 10.7326/0003-4819-144-1-200601030-00006.
8. Kwakernaak A. J., Zelle D. M., Bakker S. J., Navis G. Central body fat distribution associates with unfavorable renal hemodynamics independent of body mass index. *J Am Soc Nephrol.* 2013 May;24(6):987–94. doi: 10.1681/ASN.2012050460.
9. Wickman C., Kramer H. Obesity and kidney disease: potential mechanisms. *Semin Nephrol.* 2013 Jan;33(1):14–22. doi: 10.1016/j.semnephrol.2012.12.006.
10. Park J., Ahmadi S. F., Streja E. et al. Obesity paradox in end-stage kidney disease patients. *Prog Cardiovasc Dis.* 2014 Jan-Feb;56(4):415–25. doi: 10.1016/j.pcad.2013.10.005.
11. Feldman A. M., Combes A., Wagner D. et al. The role of tumor necrosis factor in the pathophysiology of heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2000 Mar 1;35(3):537–44. doi: 10.1016/s0735-1097(99)00600-2.
12. Rauchhaus M., Coats A. J., Anker S. D. The endotoxin-lipoprotein hypothesis. *Lancet.* 2000 Sep 9;356(9233):930–3. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02690-8.
13. Stenvinkel P., Zoccali C., Ikizler T. A. Obesity in CKD — what should nephrologists know? *J Am Soc Nephrol.* 2013 Nov;24(11):1727–36. doi: 10.1681/ASN.2013040330.
14. Muntner P., Bowling C. B., Gao L. et al. Age-specific association of reduced estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause mortality. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011 Sep;6(9):2200–7. doi: 10.2215/CJN.02030311.
15. Pervyshin NA, Zelenko LS, Galkin RA, Spivakov DA. Certificate of state registration of computer programs No. 2018619024 dated July 27, 2018. [Automated workplace of an endocrinologist for the admission of patients with diabetes mellitus (ARME SD)]. Accessed June 7, 2023. (in Russ.)
Первышин Н. А., Зеленко Л. С., Галкин Р. А., Спиваков Д. А. Свидетельство о государственной регистрации программ для ЭВМ № 2018619024 от 27 июля 2018 г. Автоматизированное рабочее место врача-эндокринолога для приема пациентов с сахарным диабетом (АРМЭ СД). Ссылка активна на 07.06.2023.
16. Pervyshin N. A., Galkin R. A. Formalized protocol of outpatient admission of patients with diabetes mellitus by an endocrinologist. *Preventive medicine.* 2018;6(21):87–92. (In Russ.) doi: 10.17116/profmed20182106187.
Первышин Н. А., Галкин Р. А. Формализованный протокол амбулаторного приема пациентов с сахарным диабетом врачом-эндокринологом. Профилактическая медицина. 2018;6(21):87–92. doi: 10.17116/profmed20182106187.
17. Pervyshin N. A. A diagnostic criterion for the dynamics of chronic kidney disease in patients with diabetes. *Aspirantskiy Vestnik Povolzh'ya.* 2023;23(1):65–72. (in Russ.) doi: 10.55531/2072-2354.2023.23.1.65-72.
Первышин Н. А. Диагностический критерий динамики прогрессирования хронической болезни почек при сахарном диабете // Аспирантский вестник Поволжья. — 2023. — Т. 23. — № 1. — С. 65–72. doi: 10.55531/2072-2354.2023.23.1.65-72.
18. Dedov I. I., Shestakova M. V., Galstyan G. R. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *Diabetes Mellitus.* 2016;19(2):104–112. (in Russ.) doi: 10.14341/DM2004116-17.
Дедов И. И., Шестакова М. В., Галстян Г. Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). Сахарный диабет. — 2016. — Т. 19. — № 2. — С. 104–112. doi: 10.14341/DM2004116-17
19. Lu J. L., Kalantar-Zadeh K., Ma J. Z. et al. Association of body mass index with outcomes in patients with CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2014 Sep;25(9):2088–96. doi: 10.1681/ASN.2013070754.
20. Kovesdy C. P., Furth S. L., Zoccali C.; World Kidney Day Steering Committee. Obesity and kidney disease: hidden consequences of the epidemic. *Future Sci OA.* 2017 Feb 6;3(3):FSO159. doi: 10.4155/fsoa-2016-0081.
21. Bashkinov R. A., Batluk T. I., Melnikov E. S., Trubnikova M. A., Arutyunov A. G. Influence of metabolic disorders on the development of renal pathology. *South Russian Journal of Therapeutic Practice.* 2022;3(2):7–18. (In Russ.) doi: 10.21886/2712-8156-2022-3-2-7-18.
Башкинов Р. А., Батлук Т. И., Мельников Е. С., Трубникова М. А., Арутюнов А. Г. Влияние метаболических нарушений на формирование патологии почек. Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2022;3(2):7–18. doi: 10.21886/2712-8156-2022-3-2-7-18.
22. Panwar B., Hanks L. J., Tanner R. M., Muntner P., Kramer H., McClellan W. M. et al. Obesity, metabolic health, and the risk of end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2015;87(6):1216–22. doi: 10.1038/ki.2014.384
23. Herrington W. G., Smith M., Bankhead C., Matsushita K., Stevens S., Holt T. et al. Body-mass index and risk of advanced chronic kidney disease: Prospective analyses from a primary care cohort of 1.4 million adults in England. *PLoS One.* 2017;12(3): e0173515. doi: 10.1371/journal.pone.0173515.
24. Kovesdy C. P., Furth S. L., Zoccali C.; World Kidney Day Steering Committee. Obesity and kidney disease: hidden consequences of the epidemic. *Future Sci OA.* 2017 Feb 6;3(3):FSO159. doi: 10.4155/fsoa-2016-0081.