

**ОТВЪД ДОБРИЯ ГЛИКЕМИЧЕН КОНТРОЛ: РОЛЯТА НА АЛБУМИНУРИЯТА
КАТО ПРЕДИКТОР ЗА ХБЗ ПРИ ПАЦИЕНТИ СЪС ЗД ТИП 2**

Николай Костадинов^{1,2}, Златина Миринчева^{1,3}

¹Университет „Проф.д-р Асен Златаров“-Бургас,

²МЦ „Лекари за нас гр. Бургас“

³Нефрология, УМБАЛ гр. Бургас

n.kostadinov_m.d@abv.bg, drmirincheva@abv.bg

РЕЗЮМЕ

Захарният диабет представлява сериозен проблем в световен мащаб, който засяга и България. Късните усложнения на захарния диабет представляват сериозен проблем за пациентите. Захарният диабет е най-честата причина за развитието на хронично бъбречно заболяване (ХБЗ). От изключителна важност е ранното идентифициране и управлението на ХБЗ, за да се минимизира рискът от тежки сърдечно-съдови инциденти и преждевременна загуба на живот. В настоящия ретроспективен анализ проследихме 86 пациенти със захарен диабет тип 2 (ЗДТ2) и хронично бъбречно заболяване (ХБЗ) в периода от януари 2020 г. до януари 2022 г. Пациентите са разделени на две групи по 43-ма участници. Първата група получава стандартната си терапия, докато на втората група, в допълнение към стандартното лечение, е добавен инхибитор на натриев глюकोзен транспортер-2 (SGLT2). Данните от този анализ показват, че в групата на пациентите, получаващи инхибитори на натриев глюकोзен транспортер-2 (SGLT2), в периода от януари 2020 г. до януари 2022 г. е установено средно намаление на UACR с $0,37 \pm 0,73$ ($P < 0,001$) и стабилизиране на eGFR. В контекста на групата с стандартна терапия, резултатите показват, че албуминурията остава висока и рискът от усложнения продължава да е увеличен.

Ключови думи: захарен диабет тип-2, хронично бъбречно заболяване, албуминурия

**BEYOND GOOD GLYCEMIC CONTROL: THE ROLE OF ALBUMINURIA AS A
PREDICTOR OF CKD IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS**

Nikolay Kostadinov^{1,2}, Zlatina Mirincheva^{1,3}

¹University Prof. Dr. Asen Zlatarov – Burgas

²MC „Doctor for us Burgas“

³UH BURGAS-Nephrology

n.kostadinov_m.d@abv.bg, drmirincheva@abv.bg

ABSTRACT

Diabetes is a serious problem worldwide and affects Bulgaria as well. Late complications of diabetes mellitus represent a serious problem for patients. Diabetes mellitus is the most common cause of the development of chronic kidney disease (CKD). Early identification and management of CKD is of utmost importance to minimize the risk of severe cardiovascular events and premature loss of life. In the present retrospective analysis, we followed 86 patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and chronic kidney disease (CKD) from January 2020. until January 2022 In the present retrospective analysis, patients were divided into two groups of 43 participants. The first group received their standard therapy, while the second group, in addition to standard treatment, was given a sodium glucose transporter-2 (SGLT2) inhibitor. Data from this analysis show that in the group of patients

receiving sodium glucose transporter-2 (SGLT2) inhibitors, between January 2020 and January 2022, a mean reduction in UACR of 0.37 ± 0.73 was found ($P < 0.001$) and stabilization of eGFR. In the context of the standard therapy group, the results showed that albuminuria remained high and the risk of complications continued to be increased.

Key words: *diabetes mellitus type 2, chronic kidney disease, albuminuria*

Въведение

На глобално ниво се очаква броят на хората с диабет да нарасне от приблизително 450 милиона през 2017 година до над 690 милиона до 2045 година. Глобални оценки за разпространението на диабет през 2017 и прогнози за 2045.[1]

Захарният диабет представлява сериозен проблем в световен мащаб и засяга и България. В момента в страната има около 426 000 диагностицирани пациенти с диабет, което съставлява 7,9% от населението на възраст между 20 и 79 години, с разпределение от 57% мъже и 43% жени. Часта на захарния диабет в България, обхващаща както диагностицираните, така и недиагностицираните случаи, е нараснала от 7,9% през 2006 година до 9,55% през 2012 година ($p=0,06$). Това показва нарастване на разпространението с 20,88% за период от шест години, което съответства на средно около 3,5% годишно. Възрастта е значителен рисков фактор, особено в групата на лицата между 50 и 59 години, където нивото на диабет се увеличава от 9,4% през 2006 до 15,7% през 2012 година ($p<0,02$).[2]

Късните усложнения на захарния диабет представляват сериозен проблем за пациентите, тъй като могат да доведат до тежки условия като слепота, хронична бъбречна недостатъчност и необходимост от хемодиализа, ампутации на крайници, както и съдови усложнения, сред които исхемична болест на сърцето, миокарден инфаркт, мозъчно-съдова болест, инсулт и еректилна дисфункция[3]. Тези усложнения не само че оказват негативно влияние върху живота на пациентите и техните близки, но също така нанасят удар и на общественото здраве.

Захарният диабет е най-честата причина за развитието на хронично бъбречно заболяване (ХБЗ). Според данни от Глобалното изследване на заболеваемостта, около 700 милиона души по света страдат от ХБЗ).[4]

Диабетна нефропатия се наблюдава при 20% до 40% от пациентите със захарен диабет и представлява ключова причина за възникване на хронична бъбречна недостатъчност. При пациенти с диабет, ХБЗ може да произтича не само от диабетна нефропатия, но и от индиректни увреждания на бъбреците, които се дължат на автономна полиневропатия, засягаща пикочния мехур, често повтарящи се уроинфекции или диабетна макроангиопатия.[2]

Хроничното бъбречно заболяване е значим рисков фактор за преждевременна смърт и развитие на сърдечносъдови заболявания, включително сърдечна недостатъчност.

Пациентите с хронично бъбречно заболяване (ХБЗ) са от 5 до 10 пъти по-склонни да умрат преждевременно, в сравнение с риска от преминаване в терминална бъбречна недостатъчност (ТБН). С намаляването на естимирания гломерулен филтрационен ръст (eGFR) и с увеличаването на нивата на албуминурия, вероятността от развитие на сърдечна недостатъчност, нефатален миокарден инфаркт и смърт се увеличава значително.[6]

Такива данни подчертават важността на ранното идентифициране и управлението на ХБЗ, за да се минимизира рискът от тежки сърдечно-съдови инциденти и преждевременна загуба на живот.

Причинната патофизиологична връзка между албуминурията и сърдечно-съдовото увреждане е добре документирана. Няколко изследвания показват, че дори умерено повишени нива на албуминурия са свързани с повишен риск от сърдечно-съдови събития.[7]

Framingham Heart Study, FHS проучване на установява, че абнормалната албуминурия е свързана с увеличен риск от развитие на сърдечна недостатъчност (СН). По-специално, албуминурията е силно свързана със СН с намалена фракция на изтласкване (HR 2,10, 95% CI 1,35–3,26), но няма значима връзка с формите на СН със запазена фракция на изтласкване (HR 1,26, 95% CI 0,78–2,03).[8]

В проучването Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) е установено, че пациентите с диабет и налична албуминурия имат 90% по-висок риск да развият заболяване на периферните артерии в сравнение с тези, които нямат албуминурия.[9]

Клиничното значение на албуминурията при пациенти с диабет тип 2 (ЗДТ2) и факторите, способстващи за нейното намаляване, се намират в центъра на научните изследвания през последните години. Повишената екскреция на албумин в урината при диабетици е свързана с най-висок кардиоренален риск. Диабетът е състояние, което носи значителен риск от развитие на микро- и макросъдови усложнения. Намаляването на протеинурията при пациентите с диабет, независимо от метода на лечение, може да доведе до забавяне на прогресията на бъбречните и сърдечно-съдовите заболявания.[10]

Насоките на Европейското кардиологично дружество (ESC) и Европейската асоциация за изучаване на диабета (EASD) от 2019 г. подчертават ключовата роля на протеинурията в оценката на риска от сърдечно-съдови заболявания при пациенти с диабет.[11]

Протеинурията е индикатор за органно увреждане и сама по себе си е достатъчна, за да класифицира пациента с диабет в категория на много висок сърдечно-съдов риск, като това може да повлияе на избора на антихипергликемични лекарства.[12]

Напредъкът в лечението на пациенти с ЗДТ2 и хронично бъбречно заболяване (ХБЗ) е забележим. Управлението на ХБЗ е многопластово и обхваща индивидуализирани подходи. Въвеждането на инхибитори на натриев глюкозен транспортер-2 (SGLT2-i) в клиничната практика значително подобри бъбречния риск при пациенти с ЗДТ2, благодарение на хемодинамичните и антипровокиращи албуминурия свойства на тези медикаменти. Положителният ефект на SGLT2-i върху бъбречната функция беше първоначално документиран в проучванията EMPAREG, CANVAS и DECLARE, които оценяваха сърдечно-съдовата безопасност при пациенти с диабет тип 2, като бъбречните резултати бяха анализирани като вторични крайни точки.[13,14,15]

Инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE) и ангиотензин II рецепторните блокери (ARB) демонстрират значителен антипротеинурен и кардиопротективен ефект. В последните години антихипергликемичните лекарства GLP-1 рецепторни агонисти (GLP-1ra) и инхибитори на натриев глюкозен транспортер-2 (SGLT2i) също се доказали като ефективни в намаляването на прогресията или регресията на микроалбуминурията, като по този начин осигуряват сърдечно-съдовите ползи при пациенти с установено бъбречно увреждане. Комбинираната терапия с SGLT2 инхибитори и ARB/ACE инхибитори има по-силни ренопротективни ефекти в сравнение с използването на всяко от лекарствата поотделно, благодарение на синергичните им действия при пациенти с диабетна нефропатия.[16]

В рамките на клиничните проучвания DAPA-CKD и EMPA-Kidney, добавянето на SGLT 2 inh. към стандартната терапия понижава риска от прогресия на хронично бъбречно заболяване (ХБЗ) и сърдечно-съдови събития при пациенти с ХБЗ, независимо дали имат диабет тип 2 или не.[5]

Материал и методи

В настоящия ретроспективен анализ проследихме 86 пациенти със захарен диабет тип 2 (ЗДТ2) и хронично бъбречно заболяване (ХБЗ) в периода от януари 2020 г. до януари 2022 г.

От общия брой на пациентите, 42 са жени, а 44 са мъже, което показва сравнително равномерно разпределение между половете.

Участници в проучването имат среден eGFR 68 mL/min/1.73, а нивото на албуминурията (UACR) при тях е ≥ 30 mg/mmol, което е индикатор за протеинурия и риск от бъбречни усложнения. Средната възраст на пациентите е 67,3 години, като това подчертава, че повечето от тях попадат в категорията на възрастни хора, където честотата на диабет и бъбречни заболявания е по-висока.

Средно от 9,5 години е поставена диагнозата ЗДТ 2. Средният HbA1c на пациентите е 7,56%, което е важен показател за контрол на гликемията в дългосрочен план. Допълнителен важен фактор е средният индекс на телесна маса (BMI), който при участниците е 28,35 kg/m², сочещ за наднормено тегло или затлъстяване, което е често срещано при пациенти със ЗДТ2.

При оценка на бъбречната функция, нивото на UACR е 182,5 mg, а повечето участници също страдат от хипертония (92,4%), което е значим рисков фактор за сърдечно-съдови заболявания и допълнително усложнява управлението на диабетните и бъбречните проблеми. Средното систолно и диастолично артериално налягане при пациентите е 149,6/89,0 mmHg.

От гледна точка на лечението, 77% от пациентите са приемали ангиотензин II рецепторни блокери (ARB), а 21% - инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE инхибитори).

43-ма от участниците в проучването са на терапия с инхибитори на натриев глюкозен транспортер-2 (SGLT2), които са известни със своите ренопротективни и сърдечно-съдови ползи, а другите 43-ма участника са останали на старата си терапия.

Рискът от хронично бъбречно заболяване (ХБЗ) беше оценен с помощта на класификацията по KDIGO от 2012 година. В настоящия анализ участваха 86 пациенти, класифицирани като с умерен и висок риск за развитие на ХБЗ, разделени на групи G3a\A1 и G3a\A2.

Резултати

Резултатите от този анализ подчертават важноста на стратегиите за управление на диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване, особено в контекста на комбинираното лечение, насочено към подобряване на бъбречната функция и намаляване на сърдечно-съдовия риск при пациентите.

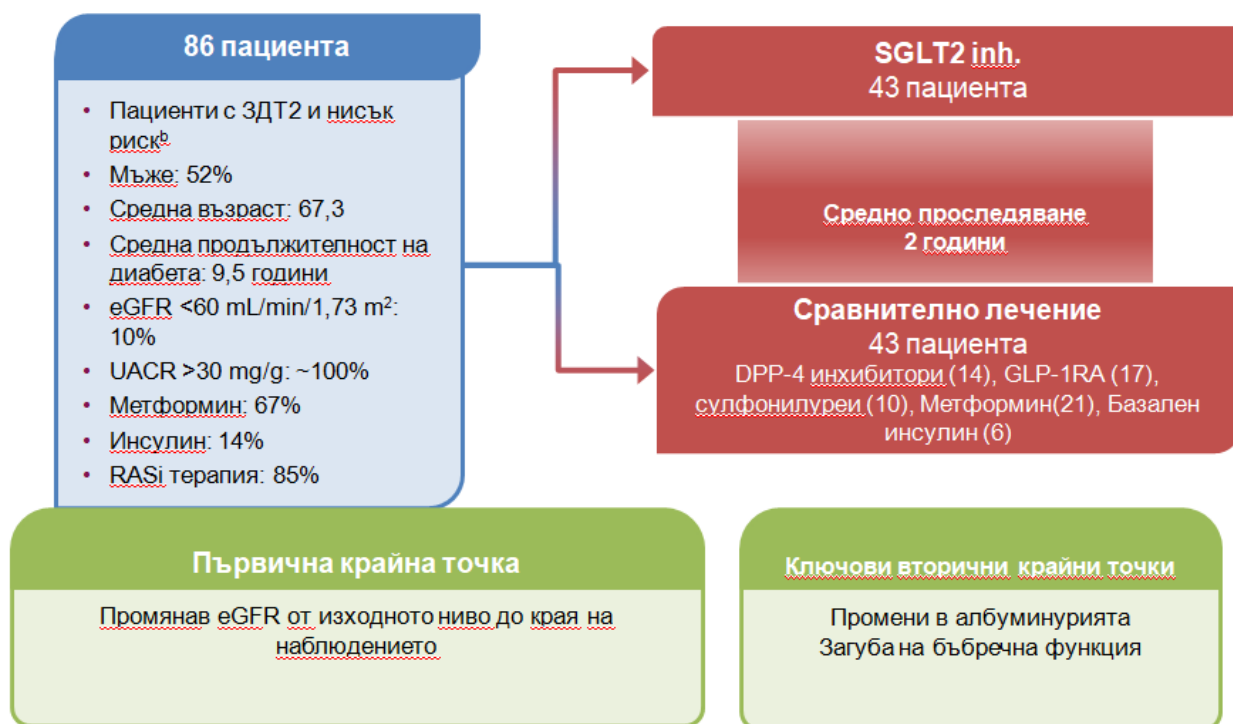
В настоящия ретроспективен анализ пациентите са разделени на две групи по 43-ма участници. Първата група получава стандартната си терапия, докато на втората група, в допълнение към стандартното лечение, е добавен инхибитор на натриев глюкозен транспортер-2 (SGLT2).

Антидиабетната терапия на проследените пациенти обхваща различни класове медикаменти. В първата група, 25 участници са на сулфониурейни производни (СУП), 58 получават метформин, 21 - инхибитори на DPP4, 17 - GLP-1 рецепторни агонисти и 12 - базален инсулин. Втората група включва 21 жени и 22 мъже, а 43-ма пациенти получават терапия с SGLT2 инхибитори, което подчертава значението на този клас лекарства в управлението на диабет тип 2 и свързаните с него бъбречни заболявания.

При анализ на групата, получаваща добавка от SGLT2 инхибитори- среден eGFR 68 mL/min/1.73, средна албуминурията (UACR) при тях е ≥ 186 mg/mmol. Терапия: 37 пациенти получават метформин, 5 - СУП, 5 - инхибитори на DPP4 и 6 - базален инсулин.

В групата без добавени SGLT2 инхибитори- среден eGFR 67 mL/min/1.73, средна албуминурията (UACR) при тях е ≥ 179 mg/mmol. Терапия: 21 пациенти са на метформин, 10 - СУП, 17 - GLP-1 рецепторни агонисти, 16 - инхибитори на DPP4 и 6 - базален инсулин. (фиг.1)

Този анализ подчертава различията в терапевтичния подход между двете групи пациенти и значението на инхибиторите на SGLT2 в контекста на комплексното управление на диабет тип 2 и съпътстващите бъбречни заболявания.

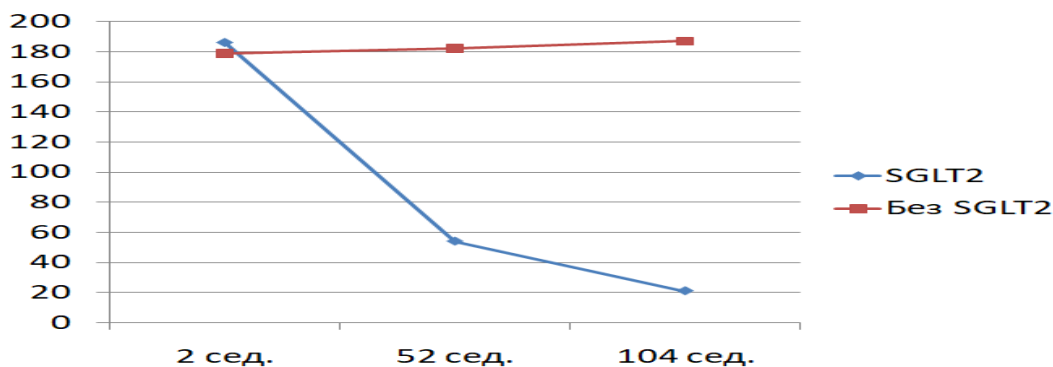


Фиг.1 Дизайн на проучването

Данните от този анализ показват, че в групата на пациентите, получаващи инхибитори на натриев глюкозен транспортер-2 (SGLT2), в периода от януари 2020 г. до януари 2022 г. на 43 участници е започнато лечение с SGLT2 инхибитори, в комбинация с оптимизирана придружаваща антидиабетна терапия. След 52 седмици наблюдение, при тези пациенти е установено средно намаление на UACR с $0,37 \pm 0,73$ ($P < 0,001$) и стабилизиране на eGFR.

Към седмица 104, допълнителната терапия с SGLT2 инхибитори е довела до стабилизиране на eGFR. Среден eGFR 70 mL/min/1.73, значително намаление на средна албуминурията (UACR) при тях е ≥ 21 mg/mmol, значително намаление на систоличното артериално налягане с $-4,4 \pm 17,7$ mmHg ($P = 0,0163$) и на диастоличното артериално налягане с $-2,3 \pm 11,0$ mmHg ($P = 0,0354$). Отчетливо е намаление на телесното тегло с 9 кг.(фиг.2)

Промяна на UACR за 104 сед.

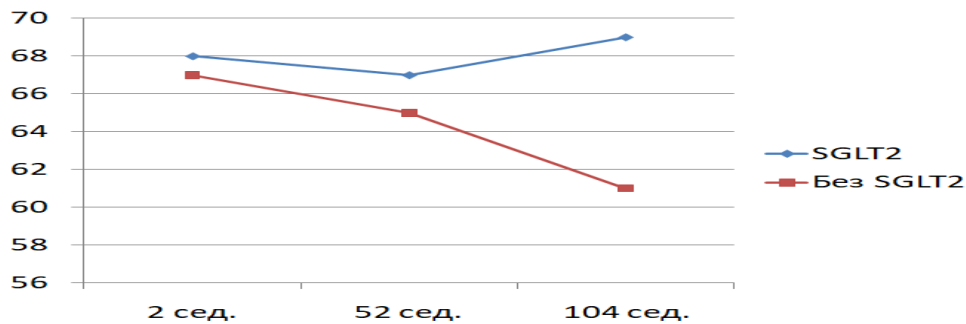


Фиг.2 Промяна на UACR

В контекста на групата с стандартна терапия, резултатите показват, че албуминурията остава висока и рискът от усложнения продължава да е увеличен. среден eGFR 61

mL/min/1.73, средна албуминурия (UACR) при тях е ≥ 187 mg/mmol. Освен това, средният естимиран гломерулен филтрационен ръст (eGFR) е спаднал средно с 6 mL/min/1.73 mL за целия период. Отчетливо намаление на телесното тегло само в групата на GLP-1 рецепторните агонисти, със средно намаление от 12 кг.(фиг.3)

Промяна на eGFR за 104 сед.



Фиг.3 Промяна на eGFR

Тези данни подчертават важноста на инхибиторите на SGLT2 в управлението на диабет тип 2 и свързаните бъбречни заболявания.

Тези данни ясно демонстрират положителния ефект на SGLT2 инхибиторите, върху бъбречната функция и контрола на артериалното налягане при пациенти с диабет тип 2 и съпътстващо хронично бъбречно заболяване, подчертавайки необходимостта от индивидуализирано лечение и лечение на съпътстващите заболявания.

Изисква се засилено внимание към наличието на хронично бъбречно заболяване при пациенти с диабет, тъй като е важно да се осигури повишен контрол на рисковите фактори, както свързани с кръвната захар, така и извън тях. Терапията при пациенти с диабет тип 2 (ЗДТ2) вече не се фокусира само върху гликемичните ефекти на инхибиторите на натриев глюкозен транспортер-2 (SGLT2). Вместо това, съвременната концепция акцентира на комплексния подход в лечението, който може да спре развитието на хронично бъбречно заболяване.

Чрез интегрирането на SGLT2 инхибитори в терапевтичния план, лекарите могат да адресират не само контрол на гликемията, но и да намалят бъбречния риск и свързаните с него усложнения, в допълнение към управляването на сърдечно-съдовите рискове. Този мултидисциплинарен подход е ключов за подобряване на дългосрочните резултати и качеството на живот на пациентите с диабет и хронично бъбречно заболяване.

Заклучение

Клиничното значение на албуминурията при пациенти с диабет тип 2 (ЗДТ2) и факторите, способстващи за нейното намаляване, се намират в центъра на научните изследвания през последните години. Повишената екскреция на албумин в урината при диабетици е свързана с най-висок кардиоренален риск. Диабетът е състояние, което носи значителен риск от развитие на микро- и макросъдови усложнения. Намаляването на протеинурията при пациентите с диабет, независимо от метода на лечение, може да доведе до забавяне на прогресията на бъбречните и сърдечно-съдовите заболявания.

Важно е да се отбележи, че след 2021 г. лечението с дапаглифлозин и емпаглифлозин вече не е ограничено само до пациенти със ЗДТ2, а включва и тези, които нямат диабет. Тази промяна предлага нови терапевтични възможности за пациенти с бъбречно увреждане, свързани с диабет, и подчертава значението на инхибиторите на натриев глюкозен транспортер-2 (SGLT2) за подобряване на бъбречната функция и намаляване на риска от сърдечно-съдови заболявания.

Библиография

1. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018;138:271-281.
2. Препоръки за добра клинична практика при ЗД-БДЕ-2019г.
3. Миринчев, Н. Лечение с ударни вълни с ниска интензивност (LI-SWT) при пациенти с лека до умерена васкулогенна еректилна дисфункция. *Management & Education/Upravlenie i Obrazovanie*, 18(5). 2022, 93-93
4. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2018;392:1789-1858/
5. Heerspink HJL, Steffónsson BV, Correa-Rotter R, et al, for the DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2020;383:1436-1446/
6. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, et al. Chronic kidney disease. *Lancet.* 2017;389:1238-1252.
7. Liyanage T, Ninomiya T, Jha V, et al. Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: a systematic review. *Lancet.* 2015;385:1975-1982.
8. Naylor M, Larson MG, Wang N, et al. The association of chronic kidney disease and microalbuminuria with heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2017;19:615-623.
9. Mann J.F., Yi Q.-L., Gerstein H.C.E., Mann Q.-L.Y.J.F. Albuminuria as a predictor of cardiovascular and renal outcomes in people with known atherosclerotic cardiovascular disease. *Kidney Int.* 2004
10. Naylor M., Larson M.G., Wang N., Santhanakrishnan R., Lee D.S., Tsao C.W., Cheng S., Benjamin E.J., Vasan R.S., Levy D., et al. The association of chronic kidney disease and microalbuminuria with heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction. *Eur. J. Heart Fail.* 2017
11. Wattanakit K., Folsom A.R., Criqui M.H., Kramer H.J., Cushman M., Shea S., Hirsch A.T. Albuminuria and peripheral arterial disease: Results from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) Atherosclerosis. 2008
12. Cosentino F., Grant P.J., Aboyans V., Bailey C.J., Ceriello A., Delgado V., Federici M., Filippatos G.E., Grobbee D., Hansen T.B., et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur. Heart J.* 2019;41:255–323.
13. Parving H.-H., Lambers-Heerspink H., De Zeeuw D. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2016,
14. Perkovic V., De Zeeuw D., Mahaffey K.W., Fulcher G., Erondy N., Shaw W., Barrett T.D., Weidner-Wells M., Deng H., Matthews D.R., et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes: Results from the CANVAS Program randomised clinical trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018
15. Mosenzon O., Wiviott S.D., Cahn A., Rozenberg A., Yanuv I., Goodrich E.L.A., Murphy S., Heerspink H.J.L.A., Zelniker T., Dwyer J.P., et al. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: An analysis from the DECLARE–TIMI 58 randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019
16. Zou H, Zhou B, Xu G. SGLT2 inhibitors: a novel choice for the combination therapy in diabetic kidney disease. *Cardiovasc Diabetol.* 2017