

# Диабетическая нефропатия: о чем должен помнить кардиолог

Н.П. Трубицына<sup>✉</sup>, Н.В. Зайцева, А.С. Северина

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия  
<sup>✉</sup>trubitsina@mail.ru

## Аннотация

Распространенность сахарного диабета (СД) прогрессивно увеличивается во всем мире. Диабетическая нефропатия (ДН) остается значимой причиной терминальной почечной недостаточности и ассоциирована с высоким риском сердечно-сосудистой патологии и смертности. Необходимость применения дорогостоящих методов заместительной почечной терапии для лечения пациентов с развернутыми сосудистыми осложнениями СД и находящихся на стадии терминальной почечной недостаточности имеет существенное социально-экономическое значение, а СД как одна из ведущих причин заболевания почек конкурирует за ограниченные ресурсы здравоохранения. Применение заместительной почечной терапии у пациентов с СД полностью не снимает остроту проблемы, поскольку выживаемость этой категории больных в сравнении с больными с другими почечными заболеваниями остается низкой, в первую очередь из-за сердечно-сосудистой патологии. Гликемический контроль, контроль артериального давления и уровня холестерина в крови, а также использование ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и статинов, как показано в многочисленных исследованиях, уменьшают риск сердечно-сосудистых заболеваний и замедляют прогрессирование ДН. Таким образом, ведение пациентов с СД и ДН должно осуществляться с помощью комплексной стратегии, направленной на снижение риска прогрессирования заболевания почек и сердечно-сосудистых заболеваний.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2-го типа, диабетическая нефропатия, нефропротекция, кардиопротекция, ингибиторы натрийглюкозного котранспортера 2-го типа, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, ренин-ангиотензин-альдостероновая система

**Для цитирования:** Трубицына Н.П., Зайцева Н.В., Северина А.С. Диабетическая нефропатия: о чем должен помнить кардиолог. Consilium Medicum. 2021; 23 (1): 20–24. DOI: 10.26442/20751753.2021.200712

## Review

# Diabetic nephropathy: what should cardiologist remember

Natalia P. Trubitsyna<sup>✉</sup>, Natalia V. Zaitseva, Anastasia S. Severina

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia  
<sup>✉</sup>trubitsina@mail.ru

## Abstract

Prevalence of diabetes mellitus (DM) progressively increases around the world. Diabetic nephropathy (DN) is significant reason of end-stage renal disease and it is associated with high risk of cardiovascular disease and mortality. Necessity of expensive renal replacement therapy for patients with prominent vascular diabetic complications and end-stage renal disease has significant socio-economic impact. DM, as a one of leading causes of kidney diseases, competes for stricteed resources of public health. Renal replacement therapy in patients with DM does not solve the whole problem, because survival of such patients is low, comparing with another kidney diseases, first of all because of cardiovascular diseases. Good control of glycaemia, blood pressure and cholesterol level and prescription of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and statins decrease cardiovascular risk and slow down DN progression, as it was shown in many clinical trials. So patients with DM and DN should receive complex therapy for risk reduction of kidney disease and cardiovascular disorders progression.

**Keywords:** diabetes mellitus type 2, diabetic nephropathy, nephroprotection, cardioprotection, SGLT-2 inhibitors, GLP-1 agonists, renin-angiotensin-aldosterone system

**For citation:** Trubitsyna NP, Zaitseva NV, Severina AS. Diabetic nephropathy: what should cardiologist remember. Consilium Medicum. 2021; 23 (1): 20–24. DOI: 10.26442/20751753.2021.1.200712

## Введение

Распространенность сахарного диабета (СД) во всем мире достигла масштабов эпидемии. Хотя СД поражает более 8% населения земного шара (более 450 млн человек), эта цифра, по прогнозам, достигнет к 2045 г. более 700 млн человек [1]. У более чем 40% пациентов СД может привести к развитию хронической болезни почек (ХБП), включая значительное число тех, у кого развивается почечная недостаточность, требующая диализа и/или трансплантации [2]. Согласно данным Государственного регистра СД (2017 г.) распространенность ХБП в России составляет в среднем около 30% при СД 1 и 2-го типов (СД 1 и СД 2). При этом доля терминальной стадии ХБП при СД 1 и СД 2 стабильно снижается в сравнении с данными 2013 г. В настоящее время в мире на заместительной почечной терапии (ЗПТ) [гемодиализ (ГД), перитонеальный диализ (ПД) и трансплантация почки] находятся более 2,5 млн человек, а к 2030 г. предполагается удвоение их численности [3]. По данным регистра Российского диализного общества (РДО), на 31.12.2018 в Российской Федерации лечение программным ГД получали 42 621 человек, ПД – 2585 человек. Среди пациентов с СД (по ранее опубликованным данным РДО) 13,8% составляют находящиеся на лечении ГД и 14,6% – на лечении ПД, хотя реальная потребность такая же, как в развитых странах (30–40%) [4].

Под термином «диабетическая нефропатия» – ДН (диабетический гломерулосклероз) понимают ряд типичных морфоло-

гических изменений почечной ткани, развивающихся при СД 1 и СД 2, которые сопровождаются формированием диффузного и узелкового гломерулосклероза, приводящего к развитию хронической почечной недостаточности [5]. Изучение ДН имеет долгую историю. Первое описание ДН принадлежит Гиппократу. В 1936 г. Р. Kimmelstiel и С. Wilson составили морфологическую картину узелкового гломерулосклероза у пациентов с СД. В середине 80-х годов прошлого столетия формируется современная концепция повреждения почек при СД и определяются принципы лечения ДН.

Длительность СД остается одним из ведущих факторов развития ДН: ДН развивается у 5,1% больных при длительности СД 1 менее 5 лет, при длительности СД 1 более 30 лет – у 48% пациентов, при СД 2 – у 3,5 и 20,3% соответственно [6].

Развитие ДН обусловлено результатом совокупного воздействия метаболических и гемодинамических факторов с участием генетической предрасположенности. Важную роль в развитии ДН играют окислительный стресс, митохондриальная дисфункция, активация воспалительных факторов. Кроме того, ожирение, дислипидемия, гиперурикемия также задействованы в механизмах повреждения почек [7]. Указанные механизмы определяют направленность терапевтических вмешательств. К сожалению, до настоящего времени часто имеет место диагностика ДН уже на продвинутых стадиях, что ограничивает возможности профилактического

Стадия	Определение	СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>
1	Высокая и оптимальная	>90
2	Незначительно сниженная	60–89
3a	Умеренно сниженная	45–59
3b	Существенно сниженная	30–44
4	Резко сниженная	15–29
5	Терминальная почечная недостаточность	<15

воздействия. В связи с этим представляет интерес изучение ранних маркеров повреждения почек, таких как KIM-1, VEGF-A, L-FABP, TGF- $\beta$ 1, NGAL, NAG [8].

Хроническое повреждение почек при СД ассоциируется с резким снижением общей выживаемости больных СД [9] и является одной из наиболее частых причин развития терминальной почечной недостаточности [10]. Ее лечение ежегодно требует колоссальных средств, в связи с чем проблема СД и его почечных осложнений уже давно перестала быть только медицинской, но стала носить социально-экономический характер.

В настоящее время ХБП классифицируется с учетом скорости клубочковой фильтрации – СКФ (табл. 1) и уровня альбуминурии (табл. 2), поскольку СКФ и определение экскреции альбумина с мочой имеют самостоятельное диагностическое и прогностическое значение.

Несомненный интерес представляет изучение кардиоренальных взаимоотношений при СД. Как показали результаты многочисленных исследований, наличие ДН является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистой патологии [11]. В классификации кардиоренальных взаимоотношений выделен нефрокардиальный синдром 4-го типа, отражающий иницирующую роль хронической почечной патологии в снижении коронарной функции и повышении риска серьезных сердечно-сосудистых осложнений. Хотя за последние 10 лет заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) заметно снизились в общей популяции, их показатели все еще остаются высокими среди пациентов с ХБП. По этой причине пациенты с ХБП должны быть тщательно обследованы на предмет факторов риска ССЗ, которые требуют агрессивного лечения. Патология почек приводит к более быстрому прогрессированию атеросклеротических изменений сосудов, что нельзя объяснить только традиционными факторами риска, такими как артериальная гипертензия, курение, дислипидемия, ожирение. Дополнительный вклад вносят нетрадиционные факторы риска, такие как альбуминурия, системное воспаление, анемия, гиперфосфатемия и др. [12, 13].

## Лечение ДН

Немедикаментозные методы терапевтического воздействия являются важными компонентами в лечении ДН. Пациентам с ХБП необходимо вести активный образ жизни, рекомендовать физические нагрузки с учетом имеющихся ССЗ, направленные на снижение массы тела до оптимальных величин, прекращение курения. Целесообразно проведение консультации диетолога с разъяснением необходи-

мости ограничения поваренной соли, фосфатов, калия, продуктов, богатых пуринами, и белка в рационе.

Важнейшую роль в профилактике развития и замедлении прогрессирования ХБП у больных СД играет компенсация углеводного обмена, поскольку именно гипергликемия является пусковым фактором повреждения почек. Роль контроля гликемии в профилактике развития и прогрессирования ДН подтверждена результатами крупнейших исследований: DCCT (Diabetes Control and Complications Trial), UKPDS (UK Prospective Diabetes Study), ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation) [14–16]. Для каждого пациента индивидуально устанавливается целевой уровень гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>), который зависит от возраста пациента или ожидаемой продолжительности его жизни, длительности заболевания, наличия сосудистых осложнений, риска развития гипогликемий [17]. Контроль гликемии при ХБП стадии 3b и выше крайне затруднен. Снижение ренального глюконеогенеза и кумуляции инсулина значительно увеличивает риск гипогликемии, в связи с чем достоверность HbA<sub>1c</sub> как показателя компенсации углеводного обмена на этих стадиях ХБП ограничена [18, 19]. Тем не менее необходимость контроля гликемии на всех стадиях ХБП очевидна.

Пациенты с СД 2 с точки зрения нефро- и кардиопротекции в настоящее время находятся в более выигрышном положении. В арсенале диабетологов в последние годы появился ряд препаратов, позволяющих не только эффективно контролировать уровень сахара, но и предотвращать развитие серьезных сердечно-сосудистых осложнений.

Рассмотрим группы препаратов, представляющих интерес как для эндокринологов, так и для кардиологов.

Имеются достаточные убедительные данные о положительных сердечно-сосудистых эффектах метформина, однако вопрос о месте данного препарата у пациентов с ХБП до сих пор остается открытым. До недавнего времени использование метформина при ХБП ограничивалось (отмена при СКФ ниже 60 мл/мин) [20], однако в настоящее время, с учетом новых данных о безопасности его использования при СКФ 30–45 мл/мин, эти границы значительно расширены [21, 22].

Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4) могут быть интересными в связи с их влиянием на сердечно-сосудистую систему. Есть данные о том, что иДПП-4 могут способствовать умеренному снижению артериального давления (АД), положительно воздействовать на толщину комплекса интима-медиа сонных артерий. Антиатеросклеротические свойства иДПП-4 могут быть связаны с противовоспалительной активностью, улучшением эндотелиальной функции, влиянием на метаболизм липидов [23]. Одним из важных преимуществ иДПП-4 является благоприятный профиль переносимости и безопасности (в том числе сердечно-сосудистой). Крупномасштабные исследования сердечно-сосудистой безопасности иДПП-4 CARMELINA (Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk), CAROLINA (Cardiovascular Outcome Study of Linagliptin vs Glimpiride in Type 2 Diabetes), EXAMINE (Cardiovascular Outcomes Study of Alogliptin in Patients With Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome), SAVOR-TIMI (Saxagliptin

Таблица 2. Классификация ХБП по уровню альбуминурии

Категория	Альбумин/креатинин мочи		Скорость экскреции альбумина, мг/24 ч	Описание
	мг/ммоль	мг/г		
A1	<3	<30	<30	Норма или незначительно повышена
A2	3–30	30–300	30–300	Умеренно повышена
A3	>30	>300	>300	Значительно повышена

Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus – Thrombolysis in Myocardial Infarction), TECOS (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes With Sitagliptin) не выявили негативного влияния линаглиптина, алоглиптина, саксаглиптина и ситаглиптина на частоту атеросклеротических сердечно-сосудистых событий, на течение хронической сердечной недостаточности (за исключением саксаглиптина), увеличение риска госпитализаций по поводу сердечной недостаточности у пациентов с сердечно-сосудистой патологией и нарушением функции почек [24, 25]. Прием саксаглиптина в отличие от трех других иДПП-4 ассоциировался с небольшим, но статистически значимым увеличением частоты госпитализаций по поводу хронической сердечной недостаточности при сравнении с плацебо [26].

В настоящее время 2 класса сахароснижающих препаратов рассматриваются как препараты с доказанными нефро- и кардиопротективными свойствами: ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (НГЛТ-2) и агонисты рецепторов глюконоподобного пептида-1 (аГПП-1).

Ингибиторы НГЛТ-2 являются одним из новых классов пероральных сахароснижающих препаратов. Непосредственным эффектом ингибирования НГЛТ-2 в почках является уменьшение гипергликемии за счет увеличения выведения глюкозы с мочой, однако в качестве потенциальных нефропротективных эффектов отмечают уменьшение гиперфильтрации и снижение активности локальной ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в почках. Клинически это проявляется в снижении СКФ примерно на 4–6 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, которое, как правило, является полностью обратимым. Результаты проведенных клинических исследований эмпаглифлозина указывают на отсутствие необходимости коррекции дозы при снижении СКФ, однако величина глюкозурического эффекта обратно пропорциональна степени поражения почек [27]. В экспериментальных работах применение эмпаглифлозина приводило к явному уменьшению выраженности процессов воспаления, фиброза и тубулярного некроза [28]. При исходной гиперфильтрации (СКФ ≥ 135 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) применение ингибиторов НГЛТ-2 приводит к нормализации функции почек, что особенно выражено при высокой исходной гипергликемии; указанный нефропротективный эффект сопоставим с эффектами ингибиторов РААС [29].

В исследовании EMPA-REG RENAL (Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients) при назначении эмпаглифлозина снижалась вероятность развития или скорость прогрессирования нефропатии (нарастание альбуминурии до уровня А3, двукратное увеличение уровня креатинина в сыворотке крови, необходимость инициации ЗПТ или смерть от почечной недостаточности) по сравнению с плацебо (12,7% против 18,8%; отношение рисков – ОР 0,61 при 95% доверительном интервале – ДИ 0,53–0,70;  $p < 0,001$ ), в том числе при субанализе различных подгрупп. Кроме того, в подгруппах пациентов как с нормальной, так и сниженной СКФ (менее 60 мл/мин,  $n=2250$ ) отмечалось уменьшение частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [30, 31]. Почечные эффекты ингибиторов НГЛТ-2 представляли собой вторичные конечные точки в исследованиях сердечно-сосудистых исходов, при оценке которых продемонстрировано относительное снижение риска почечных исходов примерно в 2 раза эффективнее, чем в исследованиях RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan) и IDNT (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial). В исследовании CANVAS (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study) у пациентов, получавших канаглифлозин, также отмечалась более низкая частота развития почечных осложнений (стойкое снижение СКФ на 40% и более, необходимость ЗПТ или смерть от почечной недостаточности): 5,5 случая против 9,0 случая на 1000 пациенто-лет; ОР 0,60 при 95% ДИ 0,47–0,77 [32, 33].

аГПП-1 – препараты с высокой сахароснижающей активностью, низким риском гипогликемии и дополнительным благоприятным эффектом в отношении снижения массы тела. В связи с локализацией рецепторов ГПП-1 (рГПП-1) в различных органах и тканях аГПП-1 обладают pleiotропными эффектами, в том числе нефропротективными, благодаря их противовоспалительным, антиоксидантным, антиапоптоидным свойствам [34]. Наличие рГПП-1 в эндотелии почечных капилляров и мезангии почек послужило предпосылкой для изучения нефропротективного потенциала данного класса препаратов [35]. Непосредственное воздействие аГПП-1 на почечные каналы приводит к натрийурезу и увеличению диуреза, что подтверждено в исследованиях [36, 37]. Кроме того, натрийуретические и гипотензивные эффекты аГПП-1 могут быть опосредованы стимуляцией предсердного натрийуретического пептида. Препарат лираглутид в исследовании LEADER (Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results) стал первым из этого класса препаратов, доказавшим преимущества в отношении снижения частоты сердечно-сосудистых событий и смертности. Дополнительно к сердечно-сосудистым конечным точкам в исследовании оценены почечные исходы. Комбинированный показатель частоты развития микрососудистых осложнений заболеваний почек и глаз статистически значимо ниже в группе лираглутида (ОР 0,84 при 95% ДИ 0,73–0,97;  $p=0,02$ ). Такое снижение в основном обусловлено более низкой частотой развития нефропатии в группе лираглутида по сравнению с группой плацебо (1,5 и 1,9 случая на 100 человеко-лет наблюдения соответственно; ОР 0,78 при 95% ДИ 0,67–0,92;  $p=0,003$ ) [38].

Многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование REWIND (Researching Cardiovascular Events With a Weekly Incretin in Diabetes) оценивало эффекты аГПП-1 дулаглутида (1,5 мг подкожно 1 раз в неделю) в развитии серьезных нежелательных кардиальных событий при дополнении к стандартной терапии СД 2. В исследование включены пациенты с подтвержденной патологией сердечно-сосудистой системы (31,5%) или кардиоваскулярными факторами риска (68,5%). Конечная комбинированная почечная точка значимо реже фиксировалась в группе пациентов, получавших дулаглутид [848 (17,1%)], чем в группе пациентов, получавших плацебо [970 (19,6%)] (ОР 0,86; 95% ДИ 0,77–0,93;  $p=0,0004$ ). Анализ вторичных почечных исходов у пациентов среднего и пожилого возраста со средней расчетной СКФ 76,9 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и наличием патологической альбуминурии в 35% случаев продемонстрировал значимое снижение риска развития комбинированной конечной почечной точки в сравнении с плацебо [39].

Пациенты с СД 1 лишены столь весомой медикаментозной органопротективной поддержки. Однако и у этой когорты пациентов, возможно, появится инновационная терапия. Так, на 55-м конгрессе Европейской ассоциации по изучению СД (EASD 2019) представлена сессия под председательством P. Narendran, посвященная возможности применения ингибиторов НГЛТ-2 в дополнение к интенсивной инсулинотерапии у пациентов с СД 1 (это показание одобрено только Европейским медицинским агентством для дапаглифлозина и сотаглифлозина). Основными средствами предотвращения развития сосудистых осложнений при СД 1 по-прежнему являются компенсация углеводного обмена и поддержание целевых значений АД при помощи ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ)/блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА).

Артериальная гипертония, несомненно, играет ключевую роль в развитии и прогрессировании ДН. Блокада РААС остается наиболее важной в терапии ДН и обеспечивает основную нефро- и кардиопротективный эффект. ИАПФ стали первыми препаратами, внедренными в клиническую прак-

тику для блокирования активности РААС с целью профилактики развития и прогрессирования ДН и недиабетических хронических заболеваний почек прежде всего благодаря своим антигипертензивным, антипротеинурическим свойствам [40]. Длительное (более 30 лет) применение ИАПФ показало, что в реальной клинической практике нефропротективный эффект от их применения развивается только у 50% больных ДН. У части пациентов с ДН вновь начинаются процесс прогрессирующего снижения фильтрационной функции почек, нарастание альбуминурии. Причин такой недостаточной эффективности ИАПФ (феномен ускользания) несколько: активация альтернативных путей образования ангиотензина II (химазы, катепсина G, тонин и др.), злоупотребление солью, а также генетическая детерминированность. Параллельно повышается концентрация альдостерона, который стимулирует процессы склерозирования тканей и ремоделирования стенок сосудов и миокарда [41]. Более полную и селективную блокаду системы могут обеспечить БРА [42, 43]. За счет конкурентной блокады рецепторов ангиотензина II они подавляют вазоконстрикцию, секрецию альдостерона, уменьшают гипертрофию миокарда, а также улучшают функцию эндотелия. ИАПФ и БРА могут вызывать гипотензию, гиперкалиемию и повышение уровня креатинина в сыворотке крови. Ингибирование действия альдостерона и его влияние на расширение эфферентных артериол могут привести к гиперкалиемии и повышению уровня креатинина в сыворотке крови у пациентов со стенозом почечных артерий. Следовательно, пациентам, начавшим блокаду РААС, или тем, кому требуется изменение дозы препарата, следует контролировать АД, уровень калия и креатинина в сыворотке крови.

Дислипидемия является значимым фактором прогрессирования заболеваний почек, в том числе и ДН. Согласно теории J. Moorhead (1991 г.) о нефротоксическом воздействии атерогенных фракций липидного профиля [44], механизм развития гломерулосклероза проходит те же этапы, что и формирование атеросклеротической бляшки [45, 46]. Таким образом, достижение целевых показателей липидного профиля является неотъемлемым компонентом нефропротективной стратегии. Терапевтические цели контроля липидного обмена у больных СД определены действующими алгоритмами специализированной медицинской помощи больным СД [47].

## Заключение

Пациенты с СД и ДН имеют более высокий риск сердечно-сосудистой смерти и смерти от всех причин по сравнению с пациентами без СД и ДН. Гликемический контроль, контроль АД и уровня холестерина в крови, а также использование ингибиторов РААС и статинов, как показано в многочисленных исследованиях, уменьшает риск ССЗ и замедляет прогрессирование ДН. Таким образом, ведение пациентов с СД и ДН должно осуществляться с помощью комплексной стратегии, направленной на снижение риска прогрессирования заболевания почек и ССЗ.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.

## Литература/References

- Williams R, Colagiuri S, Almutairi R, et al. IDF Diabetes Atlas 2019; 9: 2.
- Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016; 6: 1–2. DOI: 10.1371/journal.pone.0158765
- Bikbov B, Purcell CA, Levey AS, et al. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2020; 395 (10225): 709–33. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30045-3
- Мартынов С.А., Северина А.С., Ларина И.И., и др. Подготовка пациента с сахарным диабетом 1 типа на заместительной почечной терапии диализом к трансплантации почки. *Проблемы эндокринологии*. 2020; 66 (6): 18–30. DOI: 10.14341/probl12686 [Martynov S.A., Severina A.S., Larina I.I., et al. Podgotovka patsienta s sakharnym diabetom 1 tipa na zamestitel'noi pochechnoi terapii dializom k transplantatsii pochki. *Problemy endokrinologii*. 2020; 66 (6): 18–30 (in Russian)].
- Johnstone MT, Veves A. *Diabetes and Cardiovascular Disease*. Humana Press, 2005. DOI: 10.1385/1592599087
- Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., и др. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: что изменилось за последнее десятилетие? *Терапевтический архив*. 2019; 91 (10): 4–13 [Zheleznyakova M.V., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V., et al. Diabetes epidemiology in Russia: what has changed over the decade? *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2019; 91 (10): 4–13 (in Russian)]. DOI: 10.26442/00403660.2019.10.000364
- Tonneijck L, Muskiet MH, Smits MM, et al. Glomerular hyperfiltration in diabetes: mechanisms, clinical significance, and treatment. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28 (4): 1023–39. DOI: 10.1681/ASN.2016060666
- Szeto CC, Kwan BC, Lai KB, et al. Urinary expression of kidney injury markers in renal transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5 (12): 2329–37. DOI: 10.2215/CJN.01910310
- Valmadrid CT, Klein R, Moss SE, Klein BEK. Disease Mortality Associated With Microalbuminuria and Gross Proteinuria in Persons With Older-Onset Diabetes Mellitus. *Arch Intern Med* 2000; 160 (8): 1093–100. DOI: 10.1001/archinte.160.8.1093
- Collins AJ, Foley RN, Herzog C, et al. US Renal Data System 2010 Annual Data Report. *Am J Kidney Dis* 2011; 57 (1): 1–526. DOI: 10.1053/j.ajkd.2010.10.007
- Bakris GL, Serafidis PA, Weir MR, et al. ACCOMPLISH Trial Investigators. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH) a prespecified secondary analysis of randomised controlled trial. *Lancet* 2010 (375): 1173–81. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)62100-0
- Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL, et al. Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome. *N Engl J Med* 2012; 367 (24): 2296–304. DOI: 10.1056/NEJMoa1210357
- Моисеев В.С., Мухин Н.А., Смирнов А.В. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. *Российский кардиологический журнал*. 2014; 8 (112): 7–37 [Moiseev V.S., Mukhin N.A., Smirnov A.V. Serdechno-sosudisty risk i khronicheskaya bolezn' pochek: strategii kardio-nefroprotektcii. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*. 2014; 8 (112): 7–37 (in Russian)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2014-8-7-37
- Nathan DM. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study at 30 Years: Overview. *Diabetes Care* 2014; 37 (1): 9–16. DOI: 10.2337/dc13-2112
- Hayes AJ, Leal J, Gray AM, et al. UKPDS outcomes model 2: a new version of a model to simulate lifetime health outcomes of patients with type 2 diabetes mellitus using data from the 30 year United Kingdom Prospective Diabetes Study: UKPDS 82. *Diabetologia* 2013; 56 (9): 1925–33. DOI: 10.1007/s00125-013-2940-y
- Hirakawa Y, Arima H, Zoungas S, et al. Impact of visit-to-visit glycemic variability on the risks of macrovascular and microvascular events and all-cause mortality in type 2 diabetes: the ADVANCE trial. *Diabetes Care* 2014; 37 (8): 2359–65. DOI: 10.2337/dc14-0199
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. *Сахарный диабет*. 2019; 22 (1): 1–144 [Dedov I.I., Shestakova M.V., Maiorov A.Yu. Algoritmy spetsializirovannoi meditsinskoi pomoshchi bol'nym sakharnym diabetom. *Sakharnyi diabet*. 2019; 22 (1): 1–144 (in Russian)]. DOI: 10.14341/DM221S1
- Robinson TW, Freedman BI. Assessing glycemic control in diabetic patients with severe nephropathy. *J Ren Nutr* 2013; 23: 199. DOI: 10.1053/j.jrn.2013.01.021
- Alsahli M, Gerich JE. Hypoglycemia in Patients with Diabetes and Renal Disease. *J Clin Med* 2015; 4 (5): 948–64. DOI: 10.3390/jcm4050948
- Triggler CR, Ding H. Cardiovascular impact of drugs used in the treatment of diabetes. *Ther Adv Chronic Dis* 2014; 5 (6): 245–68. DOI: 10.1177/2040622314546125
- Takiyama Y, Harumi T, Watanabe J, et al. Tubular injury in a rat model of type 2 diabetes is prevented by metformin: a possible role of HIF-1 $\alpha$  expression and oxygen metabolism. *Diabetes* 2011; 60 (3): 981–92. DOI: 10.2337/db10-0655
- Seco-Mayer PW, Thulin G, Zhang L, et al. Preactivation of AMPK by metformin may ameliorate the epithelial cell damage caused by renal ischemia. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011; 301 (6): 1346–57. DOI: 10.1152/ajprenal.00420.2010
- Mita T, Katakami N, Shiraiwa T, et al. Sitagliptin attenuates the progression of carotid intima-media thickening in insulin-treated patients with type 2 diabetes: the sitagliptin preventive study of intima-media thickness evaluation (SPIKE): a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2016; 39 (3): 455–64. DOI: 10.2337/dc15-2145
- Рабочая группа по сахарному диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям Европейского общества кардиологов (ESC, EOK) и Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (EASD, EACD). 2019 Рекомендации ESC/EASD по сахарному диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям. *Российский кардиологический журнал*. 2020; 25 (4): 3839 [Rabochoia gruppa po sakharnomu diabetu, prediabetu i serdechno-sosudistym zabolevaniyam Evropeiskogo obshchestva kardiologov (ESC, EOK) i Evropeiskoi assotsiatsii po izucheniui sakharnogo diabeta (EASD, EASD). 2019 Rekomendatsii ESC/EASD po sakharnomu diabetu, prediabetu i serdechno-sosudistym zabolevaniyam. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*. 2020; 25 (4): 3839 (in Russian)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3839

25. Багрий А.Э., Супрун Е.В., Михайличенко Е.С., Голодников И.А. Хроническая сердечная недостаточность и сахарный диабет 2 типа: состояние проблемы. Российский кардиологический журнал. 2020; 25 (4): 84 [Bagrii A.E., Suprun E.V., Mikhailichenko E.S., Golodnikov I.A. Khronicheskaya serdetsnaia nedostatochnost' i sakharnyi diabet 2 tipa: sostoianie problemy. Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal. 2020; 25 (4): 84 (in Russian)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3858
26. Сидоров А.В. Клиническая фармакология ингибиторов дипептидилпептидазы 4: сравнительный обзор. Эффективная фармакотерапия. 2020; 16 (25): 24–48 [Sidorov A.V. Klinicheskaya farmakologiya ingibitorov dipetidilpeptidazy 4: sravnitel'nyi obzor. Effektivnaia farmakoterapiia. 2020; 16 (25): 24–48 (in Russian)]. DOI: 10.33978/2307-3586-2020-16-25-24-48
27. Barnett AH, Mithal A, Manassie J, et al. Efficacy and safety of empagliflozin added to existing anti-diabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2 (5): 369–84. DOI: 10.1016/S2213-8587(13)70208-0
28. Vallon V, Gerasimova M, Rose MA, et al. SGLT2 inhibitor empagliflozin reduces renal growth and albuminuria in proportion to hyperglycemia and prevents glomerular hyperfiltration in diabetic Akita mice. *Am J Physiol Renal Physiol* 2014; 306 (2): 194–204. DOI: 10.1152/ajprenal.00520.2013
29. Cherney DZ, Perkins BA, Soleymanlou N, et al. Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. *Circulation* 2014; 129: 587–97. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005081
30. Wanner C, Lachin JM, Inzucchi SE, et al.; EMPA-REG OUTCOME<sup>®</sup> investigators. Empagliflozin and Clinical Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes, Established Cardiovascular Disease and Chronic Kidney Disease. *Circulation* 2018; 137 (2): 119–29. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028268
31. Кобалава Ж.Д., Лазарев П.В., Виллевалде С.В. Ингибиторы SGLT2: обоснование и перспективы применения при сердечной недостаточности. Кардиология. 2018; 58 (2): 42–54 [Kobalava Zh.D., Lazarev P.V., Villeval'de S.V. Ingibitory SGLT2: obosnovanie i perspektivy primeneniia pri serdetsnoi nedostatochnosti. Kardiologiya. 2018; 58 (2): 42–54 (in Russian)]. DOI: 10.18087/cardio.2018.2.10087
32. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377 (7): 644–57. DOI: 10.1056/NEJMoa1611925
33. Neeland IJ, McGuire DK, Chilton R, et al. Empagliflozin reduces body weight and indices of adipose distribution in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Vasc Dis Res* 2016; 13: 119–26. DOI: 10.1177/1479164115616901
34. Greco EV, Russo G, Giandalia A, et al. GLP-1 receptor agonist and kidney protection. *Medicina* 2019; 55: 233. DOI: 10.3390/medicina55060233
35. Skov J, Dejgaard A, Frokiaer J, et al. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1): effect on kidney hemodynamics and renin-angiotensin-aldosterone system in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98 (4): E664–E671. DOI: 10.1210/jc.2012-3855
36. Gutzwiller JP, Tschopp S, Bock A, et al. Glucagon-like peptide 1 induces natriuresis in healthy subjects and in insulin-resistant obese men. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89 (6): 3055–61. DOI: 10.1210/jc.2003-031403
37. Asmar A, Simonsen L, Asmar M, et al. Renal extraction and acute effects of glucagon-like peptide-1 on central and renal hemodynamics in healthy men. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2015; 308 (8): E641–9. DOI: 10.1152/ajpendo.00429.2014
38. Аметов А.С., Невольникова А.О., Тertychnaia Е.А. Возможности агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 в снижении сердечно-сосудистого риска у пациентов с сахарным диабетом типа 2: что нового? Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2019; 8 (3): 44–53 [Ametov A.S., Nevol'nikova A.O., Tertychnaia E.A. Vozmozhnosti agonistov retseptorov gliukagonopodobnogo peptida-1 v snizhenii serdечно-sosudistogo riska u patsientov s sakharnym diabetom tipa 2: chto novogo? Endokrinologiya: novosti, mnenia, obuchenie. 2019; 8 (3): 44–53 (in Russian)]. DOI: 10.24411/2304-9529-2019-13005
39. Шамхалова М.Ш., Скляник И.А., Шестакова М.В. Нейропротективный потенциал агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1. Сахарный диабет. 2020; 23 (1): 56–64 [Shamkhalova M.Sh., Sklyanik I.A., Shestakova M.V. Nefroprotektivnyi potentsial agonistov retseptorov gliukagonopodobnogo peptida 1. Sakharnyi diabet. 2020; 23 (1): 56–64 (in Russian)]. DOI: 10.14341/DM12379
40. Ярек-Мартынова И.Р., Шамхалова М.Ш. Органопротективные эффекты блокаторов рецепторов ангиотензина II у больных сахарным диабетом 2 типа. Сахарный диабет. 2010; 2: 58–61 [Iarek-Martynova I.R., Shamkhalova M.Sh. Organoprotektivnye efekty blokatorov retseptorov angiotenzina II u bol'nykh sakharnym diabetom 2 tipa. Sakharnyi diabet. 2010; 2: 58–61 (in Russian)].
41. Шамхалова М.Ш., Трубицына Н.П., Шестакова М.В. Феномен частичного ускользания блокады ангиотензина II у больных сахарным диабетом 2 типа и диабетической нефропатией. Терапевтический архив. 2008; 80 (1): 49–52 [Shamkhalova M.Sh., Trubitsyna N.P., Shestakova M.V. Fenomen chastichnogo uskol'zaniia blokady angiotenzina II u bol'nykh sakharnym diabetom 2 tipa i diabeticheskoi nefropatii. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2008; 80 (1): 49–52 (in Russian)].
42. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345 (12): 851–60. DOI: 10.1056/NEJMoa011303
43. Haller H, Ito S, Izzo JL Jr, et al. ROADMAP Trial Investigators. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2011; 364: 907–17. DOI: 10.1056/NEJMoa1007994
44. Moorhead JF. Lipids and the pathogenesis of kidney disease. *Am J Kidney Dis* 1991; 27 (1): 65–70. DOI: 10.1159/000127980
45. Scheuer H, Gwinner W, Holbach J, et al. Oxidant stress in hyperlipidemia induced renal damage. *Am J Physiol* 2000 (278): 63–74. DOI: 10.1152/ajprenal.2000.278.1.F63
46. Abrass CK. Cellular lipid metabolism and the role of lipids in progressive renal disease. *Am J Nephrol* 2004 (24): 46–53. DOI: 10.1159/000075925
47. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. Вып. 9. Сахарный диабет. 2019 (22): 1–144 [Dedova I.I., Shestakovoi M.V., Maiorova A.Iu. (eds.). Standards of specialized diabetes care. 9th ed. Diabetes mellitus. 2019 (22): 1–144 (in Russian)]. DOI: 10.14341/DM221S1

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Трубицына Наталья Петровна** – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: trubicina@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3838-8285

**Зайцева Наталья Владиславовна** – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: nata.zaec@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9235-5594

**Северина Анастасия Сергеевна** – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: ansev1@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0296-4933

**Natalia P. Trubitsyna** – Cand. Sci. (Med.), Endocrinology Research Centre. E-mail: trubicina@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3838-8285

**Natalia V. Zaytseva** – Cand. Sci. (Med.), Endocrinology Research Centre. E-mail: nata.zaec@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9235-5594

**Anastasia S. Severina** – Cand. Sci. (Med.), Endocrinology Research Centre. E-mail: ansev1@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0296-4933

Статья поступила в редакцию / The article received: 18.02.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.03.2021



OMNIDOCTOR.RU