

# Ренопротекция, кардиопротекция при захарен диабет тип II и MARVAL

Доц. г-р Димитър Раев

Клиника по кардиология и интензивно лечение, Медицински институт - МВР

Бъбречната дисфункция все още е недооценявана като фактор на сърдечно-съдовия риск. Поводът за тази статия е скорошното публикуване на резултатите от проучването MARVAL (МикроАлбуминурична Редукция с VALsartan при пациенти със захарен диабет тип II), свързани с ренопротекция при захарен диабет (ЗД) тип II.

## Диабетна нефропатия

Диабетната нефропатия е водеща причина в развитите страни за хронична бъбречна недостатъчност при ЗД тип II. Около 30% от диабетиците тип II развиват нефропатия. Тя е прогресираща компликация, причина за сигнификантна заболеваемост и смъртност. Общата смъртност при диабетици с нефропатия нараства 9 пъти в сравнение с диабетици без такава. Сърдечно-съдовата смъртност при тях също е 9 пъти по-висока. Тези смущаващи епидемиологични аспекти отразяват клиничната значимост на една ефективна ренопротективна терапия.

Диабетната нефропатия преминава през 5 функционални стадия, като стадий III маркира периода на "тиха" прогресия в клинична нефропатия, въпреки че пациентите остават асимптомни с години (табл. 1). През този стадий хиперфилтрацията и микроалбуминурията стават явни. Последната преминава в макроалбуминурия и постепенно структурните гломерулни увреди водят до нарушение на бъбречната функция, изразяващо се в намаляване на гломерулната филтрация (GFR). Структурните увреди (задебеляване на базалната мембрана и мезангиална експанзия) са вследствие на мезангиално отлагане на липопротеини и макромолекули в резултат на гломерулната хиперперфузия, хиперфилтрация и хипертензия. Причина за тези гломерулни хемодинамични нарушения са високите нива на ангиотензин II, растежен хормон и глюкозон.

## Микроалбуминурия

Микроалбуминурията (МА) е персистираща (открита в две проби), леко повишена екскреция на албумин (UAER) от 20 до 200  $\mu\text{g}/\text{min}$ . Екскрецията над 200  $\mu\text{g}/\text{min}$  се означава като макроалбуминурия или клинична протеинурия. Микроалбуминурията е неоткриваема с обикновенните тест-лентички и затова се оценява като отношение албумин/креатинин ( $\text{mg}/\text{g}$ ) и най-точно радиоимунологично. Тя широко се използва за детекция на стадий III на диабетната нефропатия и е маркер за нейната прогресия. Микроалбуминурията със сигурност предсказва бъдещото развитие на макроалбуминурия и уремия при ЗД и е независим рисков фактор за бъбречна смъртност. Тя е независим рисков фактор и за сърдечно-съдова смъртност.

Микроалбуминурията може да се разглежда като маркер на генерализирана ендотелна увреда, водеща до изявена нефропатия. От своя страна ендотелната дисфункция е признак на сърдечно-съдова увреда.

В механизмите на МА участват и трите патогенетични фактори на ЗД тип II – хиперглицемия, хиперинсулинемия и хипертензия. Хиперглицемията нарушава ендотелната функция посредством намаляване на синтеза на азотен окис. Хиперинсулинемията причинява ендотелна дисфункция чрез увеличение на оксидативния стрес. Артериалната хипертензия, често срещана в съчетание със ЗД тип II, сама по себе си се асоциира с ендотелна дисфункция. Тежестта на последната корелира с прогнозата при хипертензията и няма основания да се предполага обратното при захарния диабет.

Откриването на МА при диабетици тип II изисква търсене и корекция на други модифицируеми фактори на сърдечно-съдовия риск като хипертензия и дислипидемия. Артериалната хипертензия е честа и близко свързана с развитието на диабетната нефропатия. В проучването HSD (Hypertension in Diabetes

Стадий	Наименование	Главна характеристика	GFR (ml/min)	UAER ( $\mu\text{g}/\text{min}$ )	Артериално налягане
I	Начална диагноза	Гломерулна хиперфилтрация	Хиперфилтрация (150)	Нормална/ увеличена	Нормално
II	Нормоалбуминурия	Нормална албумин-екскреция	Хиперфилтрация	Нормална	Нормално
III	Начална нефропатия	Микроалбуминурия	Хиперфилтрация	20-200	Увеличено спрямо II степен
IV	Явна нефропатия	Макроалбуминурия (клинична протеинурия)	Нормална или редуцирана (<75)	>200	Хипертензия
V	Хронична бъбречна недостатъчност	Уремия	Много ниска (<10)	Намалена	Хипертензия

Табл. 1. Стадии на диабетната нефропатия. GFR=скорост на гломерулна филтрация; UAER=скорост на албуминова екскреция с урината.

Study) 40% от новооткритите диабетици II тип имат хипертония.

## Ренопротекция

Интервенциите, намаляващи МА, забавят прогресията на диабетната нефропатия и редуцират риска от уремия, т.е. имат ренопротективно действие. В този смисъл постигането на оптимален контрол на артериалното налягане (АН) (<130/80 mm Hg), намаляващо МА и запазващо бъбречната функция, е ренопротекция. В тесен смисъл обаче за ренопротекция се приема всеки благоприятстващ реналната функция и структура ефект, който е отвъд този, постигнат от редуцията на АН. За първи път това е предложено от Anderson et al. по отношение на АСЕ-инхибиторите. При диабетици тип II лечението с АСЕ-инхибитори намалява UАER и профилактира прогресията на нефропатията. Редуцията на албуминурията с АСЕ-инхибитори е по-изразена спрямо тази с други антихипертензивни медикаменти при едно и също постигнато ниво на понижаване на АН. Тази разлика в полза на АСЕ-инхибиторите обаче прогресивно намалява с нарастване на редуцията на АН (фиг. 1), особено при достигане на АН < 130/85 mm Hg.

Селективната блокада на  $AT_1$ -рецепторите чрез ангиотензин II-антагонисти, подобно на АСЕ-инхибиторите, намалява МА при диабетици тип II и забавя прогресията на диабетната нефропатия. Едно скоро проведено изследване при хипертензивни диабетици тип II с МА показва 46% намаление на UАER и 70% редуция на прогресията на нефропатията при лечение с irbesartan в сравнение с конвенционалните антихипертензивни медикаменти (с изключение на АСЕ-инхибитори и дихидропиридинови калциеви антагонисти). Две други проучвания с irbesartan и losartan също потвърдиха ренопротективното действие на ангиотензин-рецепторните блокери (АРБ).

АСЕ-инхибиторите и АРБ намаляват МА директно, а не само индиректно чрез редуциране на АН. Потенциалните механизми на тези медикаменти за протекция на бъбречната функция са вследствие влиянието им върху интратреналната хемодинамика. При диабетната нефропатия има повишено налягане в гломерулните капилляри (PGC), резултат на дилатацията на аферентните и констрикцията

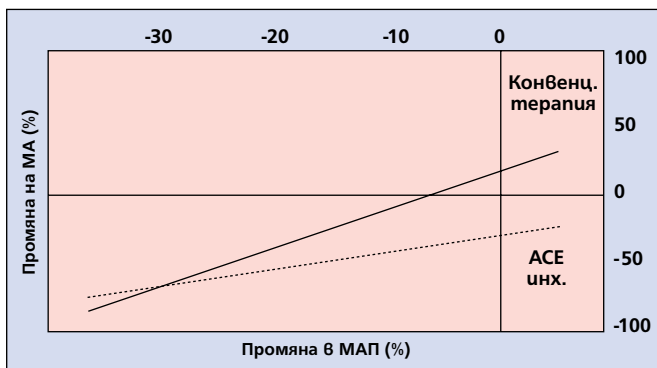
на еферентните артериоли (фиг. 2). Блокирайки вазоконстриктивното действие на ангиотензин II върху еферентните артериоли (по различен начин), АСЕ-инхибиторите и АРБ редуцират повишеното PGC, намаляват филтрационната фракция и при непроменена GFR редуцират UАER. АСЕ-инхибиторите допълнително ограничават кръвотока и налягането в аферентните артериоли чрез вазодилатативното си действие върху тях.

Други възможни механизми на АРБ, освен нормализиране на интратреналната хемодинамика, са: (1) ремоделиране на гломерулната капилярна стена на структурно и пермеабилитетно ниво, (2) превенция на нефриновата загуба в гломерулите и (3) редуциране на нивото на TGF- $\beta$ .

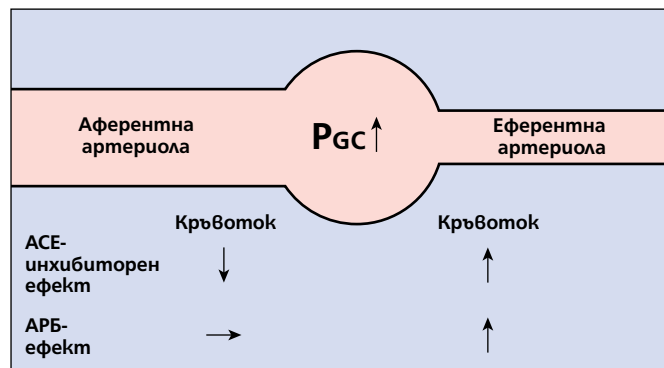
В проведените досега с АРБ изследвания е трудно да се установи, поради антихипертензивния ефект на блокадата на ренин-ангиотензиновата система, дали антипротеинуричния ефект е специфичен за тази група медикаменти или е просто резултат от редуцията на АН.

## MARVAL

MARVAL е единственото рандомизирано, проспективно проучване, тествало хипотезата, че ангиотензин-рецепторният блокер Valsartan има ренопротективен ефект при диабетици тип II с микроалбуминурия, който е независим от антихипертензивния му такъв. За да може по-екзактно да се тества тази хипотеза, в проучването са включени и диабетици с микроалбуминурия, но с нормално АН. Недихидропиридиновият калциев антагонист Amlodipine е избран за антихипертензивен медикамент на контролната група поради очаквания му сходен антихипертензивен ефект и липса на директно влияние върху микроалбуминурията. Общо 332 пациенти между 35 и 75 години рандомизирано са определени на 80 mg valsartan или на 5 mg amlodipine дневно (169 и 163 пациенти, съответно) в продължение на 24 седмици с таргетни стойности на АН 135/85 mm Hg. При липса на оптимален контрол на АН дозата на медикаментите е удвоявана (160 mg valsartan и 10 mg amlodipine). UАER и АН са проследявани на 4, 8, 12, 18 и 24 седмици. Главните наблюдавани параметри са промяната в UАER на 24 седмица като процент спрямо базалното ниво и пропорцията пациенти, възстановили нормаалбу-



Фиг. 1. Промяна в микроалбуминурията (МА) като функция на редуцията на средното кръвно налягане (МАР) при диабетици тип II, получаващи АСЕ-инхибитори или конвенционална антихипертензивна терапия (диуретици и/или бета-блокери).



Фиг. 2. Промени в интратреналната хемодинамика при диабетната нефропатия и място на действие на АСЕ-инхибиторите и АРБ. PGC=налягане в гломерулните капилляри

минурия (<20  $\mu\text{g}/\text{min}$ ). В края на изследването на 24 седмици се установява редуциране на UAER спрямо началото на 56% с valsartan и само на 92% с amlodipine ( $p<0.001$ ). Valsartan забавя еднaквo UAER в хипертензивната и нормотензивната субгрупа. Два пъти повече пациенти възстановяват нормоалбуминурия с valsartan (29.9%), отколкото с amlodipine (14.5%) при  $p=0.001$ . През целия период на изследването няма сигнификантна разлика в промяната на АН в контролната и тестваната група и, което е много важно, АН при нормотониците остава непроменено за 24 седмици. Следователно редуцията в UAER не е провокирана от понижение на АН. Това се потвърждава от факта, че при нормотониците само valsartan, а не amlodipine понижава UAER.

Резултатите от MARVAL са важни, защото убедително доказват, че редуциращият албуминурията ефект на АРБ е отделен от антихипертензивното му действие и предполагат, че блокадата на  $\text{AT}_1$  рецепторите може да бъде използвана за ренопротекция при диабетици II тип дори в отсъствие на артериална хипертония.

Алтернативната интерпретация на резултатите, че amlodipin промотира МА, както се установява при други дихидропиридинови калциеви антагонисти, е малко вероятна. В изследването не е използвано 24-часово мониториране на АН, което лимитира значението на получените резултати само до хипертензивни диабетици без да детайлизира статуса им по отношение на циркадния профил на АН. Нарушеният циркаден профил на АН корелира с МА от една страна, а от друга е мощен предиктор на сърдечно-съдови и бъбречни нежелани събития. Освен това 24-часовото мониториране на АН би дало по-голяма достоверност в липсата на разлика по отношение на редуцията на АН между изследваните групи. Изследването е краткосрочно и затова не може да установи дали корекцията на МА има добър прогностичен ефект. Периодът от 24 седмици е оптимален само за проявяване на редуциращия албуминурията ефект на стабилно потиснатата ренин-ангиотензинова система.

### Кардиологично значение на ренопротекцията с АРБ

Ренопротекцията би имала малко значение, ако не се съпътства от кардиопротекция, т.е. ако пациентите продължават да умират от сърдечно-съдови заболявания при запазена бъбречна функция. Ангиотензин II уврежда ендотелната функция и спомага за развитие на съдовите заболявания. Обратно, АРБ подобряват ендотелната функция и структурата на артериолите при хипертоници. Затова може да се очаква, че ренопротекцията посредством АРБ върви паралелно с подобряване на сърдечно-съдовата прогноза.

За сега няма категорични данни, доказващи наличие на независима от редуцията на АН кардиопротекция при лечение с АРБ с ренопротективна цел. Резултатите по отношение на сърдечно-съдовия изход от две големи ренопротективни проучвания са разочаровани - общата смъртност е непроменена, въпреки редуциране честотата на уремията. Не е ясно защо сърдечно-съдовият изход в тези ренопротективни с

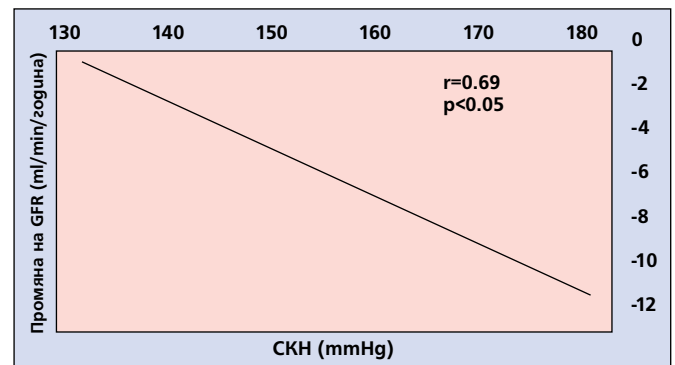
АРБ проучвания не е толкова позитивен, колкото се очаква да бъде. Една спекулативна възможност е, че при бъбречната недостатъчност са налице и други, освен ангиотензин II, увреждащи ендотелната функция фактори, които доминират над кардиопротективния ефект на АРБ. Когато под внимание се вземе комплексния им ефект (постигане на оптимален контрол на АН) при хипертензивни диабетици тип II, кардиопротективните им свойства са безспорни. Наскоро приключилото 4-годишно проучване LIFE показва по-добрия ефект на АРБ (losartan) за редуциране на общата и сърдечно-съдовата смъртност при хипертензивни диабетици с ЛК-хипертрофия в сравнение с бета-блокери (atenolol).

### Избор на протективна терапия при диабетната нефропатия

В днешно време вниманието е насочено по-скоро към превенция, отколкото към лечение на клинично изявената диабетна нефропатия. Агресивният контрол на АН под 130/80 mm Hg и ранното откриване на МА са съществени за тази цел.

Редуцирането на АН от 140/85 mm Hg до 128/81 mm Hg за период от 5 години забавя МА и намалява честотата на мозъчен инсулт при нормотонични диабетици тип II. Друго проучване (UKPDS) за период от 8 години при хипертензивни диабетици тип II показва, че най-ниска честота на макроангиопатични компликации се постига чрез поддържане на систолно АН<120 mm Hg. Независимо от вида на антихипертензивния медикамент поддържането на АН<130/80 mm Hg забавя прогресията на диабетната нефропатия и редуцира сърдечно-съдовия риск (фиг. 3.). На практика такъв агресивен контрол на АН се постига средно с комбинация от три медикамента, като ACE-инхибиторите или АРБ трябва да бъдат включени в нея.

Откриването на МА при диабетици тип II изисква ренопротекция с ACE-инхибитори и/или АРБ. Засага няма сравнителни данни върху реналните ефекти на двата медикамента. В момента тежат 3 сравнителни проучвания между АРБ (valsartan, candesartan, losartan) и ACE-инхибитори при хипертензивни диабетици тип II. Малко са и изследванията, показващи адитивен ренопротективен ефект на ACE-инхибиторите и АРБ. Въпреки това, от тази година Американската Диабетна Асоциация препоръчва АРБ като първо средство на избор при наличие на МА.



Фиг. 3. Взаимовръзка между достигнатото ниво на контрол на систолното кръвно налягане (СКН) и прогресията на диабетната нефропатия. GFR = скорост на гломерулна филтрация.