



**ДУ «ІНСТИТУТ НЕФРОЛОГІЇ  
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ  
НАУК УКРАЇНИ»**

**Цукровий діабет у жінок**

**Л. Снісар, Л. Ліксунова**



## Історична довідка

- **Діабет був відомий ще в 1500 – 3000 рр. до н.е.**
- **Клінічний опис даного захворювання був зроблений: Цельсом (30 р. до н.е – 50 р. н.е.), Авіценою (1000 р. н.е.), Галеном, Парацельсом.**
- **Термін «діабет» (від грецького *diabaino* – протікати через щось) був введений Аретеусом Кападокійським (30 – 90 рр. до н.е.).**
- **В 1600 р. до слова діабет було додано цукровий (mellitus) от латинського слова «mel» - мед, що свідчило про солодкий смак сечі хворих.**
- **В 1688 р. Бруннер видаляючи підшлункову залозу у собак спостерігав у них спрагу і голод, але висновків щодо цукрового діабету (ЦД) і порушення підшлункової залози не зробив. Це зробили Мінковський і Мерінг (1889 – 1892 рр.).**



# Етіологічна класифікація цукрового діабету, (ВООЗ, 1999)

- **I. ЦД типу 1 (деструкція бета-клітин, що призводить до абсолютної інсулінової недостатності).**
  - 1. Аутоімунний**
  - 2. Ідіопатичний**
- **II. ЦД типу 2 (від переважання резистентності до інсуліну з відносною інсуліновою недостатністю до переважання секреторного дефекту з інсуліновою резистентністю або без неї).**



### • **III. Інші специфічні типи діабету**

1. Генетичні дефекти клітинної функції.
2. Генетичні дефекти дії інсуліну.
3. Захворювання екзокринної частини підшлункової залози (панкреатит, травми, неоплазії, кистозний фіброз).
4. Ендокринопатії (акромегалія, синдром Кушинга, тиреотоксикоз).
5. Діабет, індукований лікарськими засобами, або хімічними речовинами (глюкокортикоїди, тіазиди).
6. Інфекції (вроджена краснуха, цитомегаловірус та ін.)
7. Незвичайні форми імуно- опосередкованого діабету (“Stiff-man” – синдром нерухомості, аутотіла до рецептора інсуліну).
8. Інші генетичні синдроми, інколи поєднані з діабетом (синдром Дауна, Тернера, Клайнфельтера).

### • **IV. Гестаційний цукровий діабет**



## Прогнози ВООЗ

Тип ЦД	2000 р.	2010 р.	2030 р.
Тип 1	18 МЛН	24 МЛН	40 МЛН
Тип 2	157 МЛН	216 МЛН	260 МЛН
Усього	175 МЛН	240 МЛН	300 МЛН



# Основні відмінності ЦД у жінок

- ЦД II типу частіше розвивається у жінок.
- В клімактеричному періоді різко знижується кількість естрогенів, секреція гормону росту та ін., що сприяє розвитку ЦД II т.
- Гестаційний ЦД.
- Діабет вагітних.
- Порушення менструального циклу.
- Кандидозне ураження статевих органів.
- Часті ІСС.



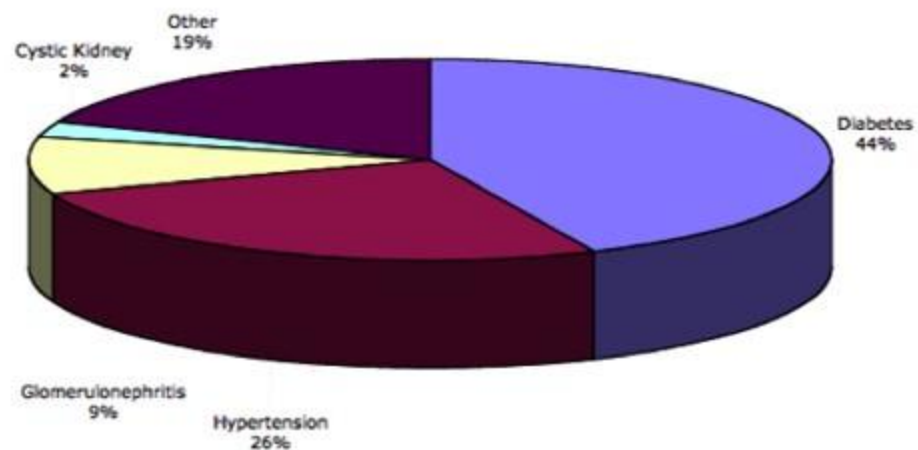
# Глюкозо-толерантний тест

	Рівень глікемії натще, ммоль/л	Рівень глікемії через 2 години після навантаження, ммоль/л
	Цільна капілярна кров	
<b>Норма</b>	<b>3,3 – 5,5</b>	<b>&lt;7,8</b>
<b>Порушення толерантності до глюкози</b>	<b>5,6 – 6,1</b>	<b>7,8 – 11,1</b>
<b>ЦД</b>	<b><math>\geq 6,1</math></b>	<b><math>\geq 11,1</math></b>
<b>Порушення глікемії натще</b>	<b>5,6 – 6,1</b>	<b>&lt; 7,8</b>



# ЦД є основною причиною ТХХН

## Who gets kidney disease



*The main causes of kidney disease are hypertension and diabetes*

*Source: USRDS*





# Хронічна хвороба нирок (ХХН)

**Визначається як патологія структури або функції нирок відносно здорових осіб, яка існує > 3 місяців**

**ХХН класифікується базуючись на причинах (Cause), категоріях швидкості клубочкової фільтрації (GFR; G1-5) та альбумінурії (A; A1-3) (CGA) ( 1B)**

**KDIGO 2012,  
KI, 2013**



### Категорії ШКФ

<b>G1</b>	<b>&gt; 90</b>	<b>нормальна або підвищена</b>
<b>G2</b>	<b>60-89</b>	<b>помірне зниження</b>
<b>G3</b>	<b>30-59</b>	<b>середнє зниження</b>
<b>G4</b>	<b>15-29</b>	<b>важке зниження</b>
<b>G5</b>	<b>&lt;15</b>	<b>ниркова недостатність</b>

### Категорії альбумінурії

<b>Категорії</b>	<b>ДЕА (мг/24 год)</b>	<b>ВАН (мг/г)</b>	<b>ВАН (мг/ммоль)</b>
<b>A1</b>	<b>&lt;30</b>	<b>&lt;30</b>	<b>&lt;3</b>
<b>A2</b>	<b>30-300</b>	<b>30-300</b>	<b>3-30</b>
<b>A3</b>	<b>&gt;300</b>	<b>&gt;300</b>	<b>&gt;30</b>

American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes.  
Microvascular complications and foot care. Diabetes Care 2017; 40 (Suppl. 1): S88-S98

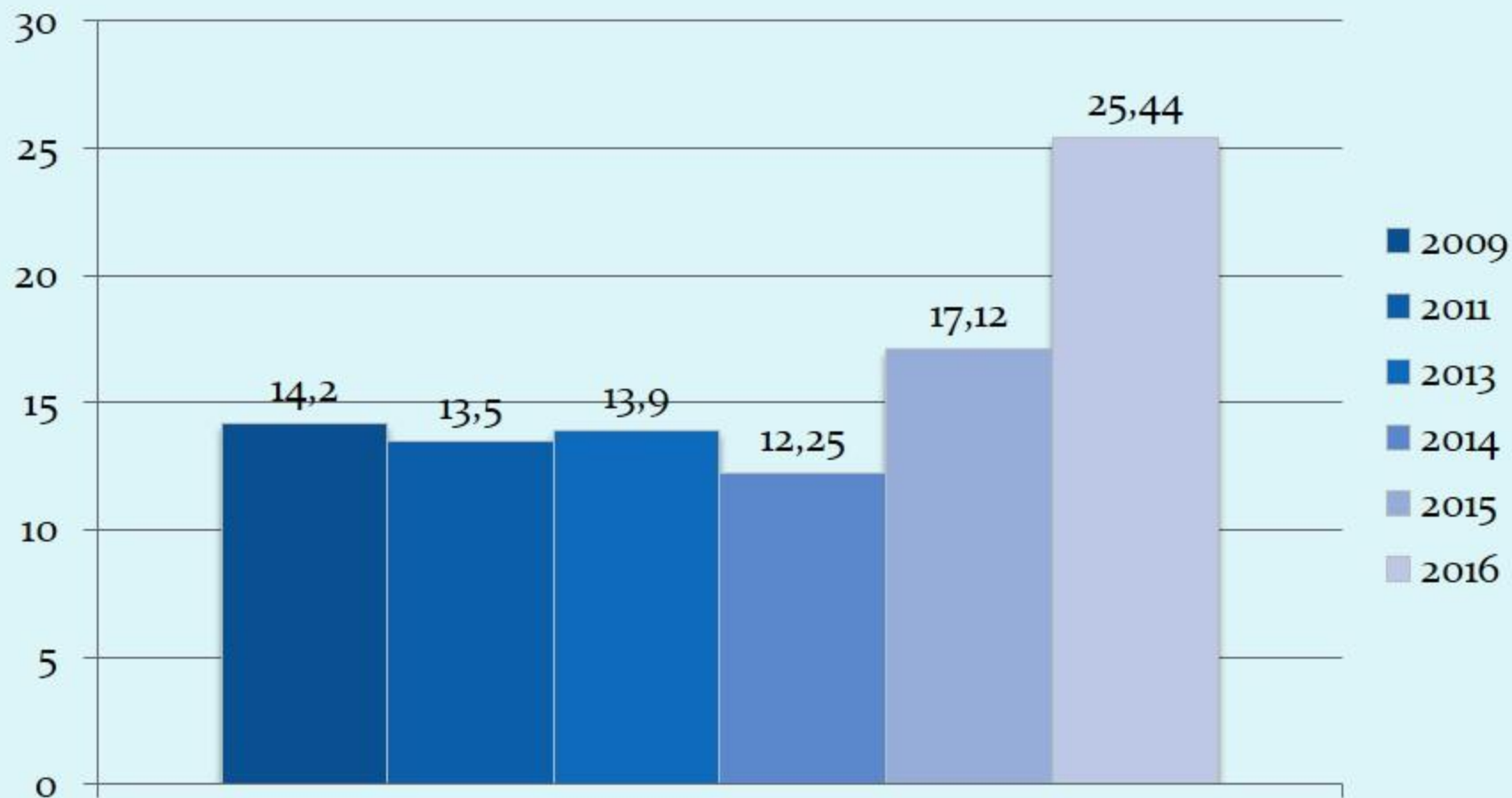


# Діабетична хвороба нирок (ДХН)

- ураження нирок у хворих на ЦД I або II типу, еволюція якого характеризується стадійністю функціональних і морфологічних змін в нирках, зниженням ШКФ (з- або без альбумінурії)



## Епідеміологія ДХН в Україні



Національний реєстр хворих на  
хронічну хворобу нирок



# Діагностика ДХН

## Клініко-лабораторні ознаки ураження нирок

### Обумовлені ЦД

1. Поява протеїнурії, пов'язана з тривалістю ЦД.
2. Поступове зростання протеїнурії і повільний темп формування нефротичного синдрому (місяці).
3. Відсутність лейкоцитурії та/або  $\pm$  еритроцитурії в осаді сечі.
4. Дані ультразвукового сканування:
  - схильність до нефромегалії
  - не змінена структура.
5. Наявність ретинопатії  $\pm$

### Необумовлені ЦД

1. Протеїнурія з'являється менше ніж через 5 років від початку діабету I типу або при тривалості ЦД I типу більше ніж 30-35 років або вік хворого на момент дебюту ЦД I типу більше ніж 35 років.
2. Швидкий темп формування нефротичного синдрому (дні).
3. Наявність лейкоцитурії та/або еритроцитурії в осаді сечі
4. Дані ультразвукового сканування:
  - аномалії розвитку
  - гідронефроз
  - камені, пухлини
  - апостематоз, карбункул.
5. Відсутність ретинопатії  $\pm$



## Проблеми діагностики ДХН

### ВИСНОВКИ

- 1.** Зміни в сечі у хворих на ЦД не завжди є проявом ДХН.
- 2.** Недіабетогенні ураження нирок зустрічаються у 10-15% хворих на ЦД I типу та у 20 - 30% з ЦД II типу.
- 3.** Нозологічний спектр недіабетогенних уражень нирок у хворих з ЦД II типу значно ширший ніж за наявності ЦД I типу.
- 4.** Поява змін сечі у разі тривалості ЦД до 5 років, немотивована декомпенсація діабету, прискорення прогресування діабетичної нефропатії є підставою для виконання діагностичних дій, спрямованих на виключення або підтвердження недіабетогенного ураження нирок.
- 5.** Моніторинг альбумінурії та ШКФ дозволяє встановити регресію, стабільний перебіг або прогресування ДХН.



# Класифікація діабетичної нефропатії - 2014

Стадія	Альбумін сечі (мг/г Cr) або протеїн сечі (г/г Cr)	GFR (eGFR) (мл/хв/1,73 м <sup>2</sup> )
Стадія 1 (пренефропатія)	Нормоальбумінурія (<30)	≥30
Стадія 2 (початкова нефропатія)	Альбумінурія (30–299)	≥30
Стадія 3 (явна нефропатія)	Макроальбумінурія (≥300) або постійна протеїнурія (≥0,5)	≥30
Стадія 4 (ниркова недостатність)	Будь-який стан альбумінурії/протеїнурії	<30
Стадія 5 (діалізна терапія)	Будь-який стан на постійній діалізній терапії	



## Класифікація діабетичної нефропатії -2014

### Joint Committee on Diabetic Nephropathy

(Haneda M. et al., *J Diabetes Invest*, 2015, Vol. 6, No. 2, pp. 242 - 246)

- Діабетична нефропатія не завжди прогресує від однієї стадії до іншої, що і враховує переглянута класифікація.
- Пацієнтам із альбумінурією має встановлюватися діагноз початкової нефропатії після диференціального діагнозу, який базується на критеріях ДН.
- Усім пацієнтам із ШКФ менше 30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> встановлюється діагноз ниркової недостатності незалежно від рівня альбумінурії/протеїнурії. Однак у пацієнтів із нормоальбумінурією та альбумінурією слід провести диференціальну діагностику із іншими недіабетичними захворюваннями нирок.
- Ця класифікація має застосовуватися лише як класифікація ДН, але не як посібник до застосування препаратів. Усі препарати, включаючи антидіабетичні агенти, є переважно препаратами, які метаболізуються нирками, та мають застосовуватися згідно інструкції до їх застосування з урахуванням ШКФ у кожного пацієнта.





# МОРФОЛОГІЧНА КЛАСИФІКАЦІЯ ДХН

Клас	Описання	Критерії включення
<b>I</b>	Помірні або неспецифічні СО зміни та ЕМ - доведене потовщення ГБМ	Немає критеріїв класів II,III,IV; ГБМ>395нм у жінок або >430нм у осіб чоловічої статі віком понад 9 років
<b>IIa</b>	Помірна експансія мезангіуму	Немає критеріїв класів III,IV. Незначна експансія мезангіуму у більш ніж 25% клубочків
<b>IIb</b>	Виражена експансія мезангіуму	Немає критеріїв класів III,IV. Виражена експансія мезангіуму у більш ніж 25% клубочків
<b>III</b>	Вузликосий склероз (зміни Кімелстейна-Вілсона)	Немає критеріїв класів IV. Присутній хоча б один вузлик.
<b>IV</b>	Виражений діабетичний гломерулосклероз	Глобальний гломерулярний склероз >50% клубочків. Будь-які зміни класів I-III



# Діабетична нефропатія

(Mogensen, 1983)

<b>I. Гіперфункція</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- підвищення ШКФ (&gt;140 мл/хв);</li><li>- збільшення ниркового кровотоку;</li><li>- гіпертрофія нирок;</li><li>- нормаальбумінурія (&lt;30 мг/добу)</li></ul>
<b>II. Початкові структурні зміни тк. нирок</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- потовщення базальних мембран капілярів клубочків;</li><li>- розширення мезангіуму;</li><li>- збереження підвищеної ШКФ</li><li>- нормаальбумінурія</li></ul>
<b>III. Початкова нефропатія</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- мікроальбумінурія (від 30 до 300 мг/добу);</li><li>- ШКФ підвищена або нормальна;</li><li>- транзиторне підвищення АТ</li></ul>



# Діабетична нефропатія

(Mogensen, 1983)

<b>IV. Виражена нефропатія</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- протеїнурія (&gt;500 мг/добу);</li><li>- швидкість КФ нормальна або помірно знижена;</li><li>- стабільна артеріальна гіпертензія</li></ul>
<b>V. Уремія</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- зниження швидкості КФ (&lt;10 мл/хв);</li><li>стабільна артеріальна гіпертензія;</li><li>&gt;креатинінемії, симптоми ендогенної інтоксикації</li></ul>



# СКРИНІНГ ДХН

**Скринінг на наявність ДХН у хворого на ЦД повинен здійснюватись щорічно за тривалості більше 5 років у разі ЦД 1 типу або разом зі встановленням діагнозу ЦД 2 типу.**

**Об'єм скринінгу: визначення ВАК сечі, ШКФ, наявності діабетичної ретинопатії, рівню АТ.**

**АКВ сечі  $\geq 30$  mg/g у 2 з 3 зразків ранішньої порції сечі упродовж 3 – 6 міс**

**Причиною ХХН у хворого на ЦД 1 або 2 типу може бути не ДХН.**

Standards of Medical care and Diabetes, 2015

The Journal of clinical Applied Research and Education Vol 38

Suppl.1, S 1-94

American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes.

Microvascular complications and foot care. Diabetes Care 2017; 40 (Suppl. 1): S88-S98



## Діагноз ДХН повинен викликати сумнів якщо

- тривалість ЦД 1 типу < 5 років;
- відсутня ретинопатія у разі ЦД 1 типу;
- швидкий темп зростання рівня альбумінурії або формування нефротичного синдрому;
- медикаментозно- рефрактерна гіпертензія;
- активний осад сечі;
- наявні ознаки іншої системної хвороби;
- зниження ШКФ > 30% протягом 2-3 міс прийому ІАПФ або БРА II

Standards of Medical care and Diabetes, 2015

The Journal of clinical Applied Research and Education Vol 38

Supp.1, S 1-94



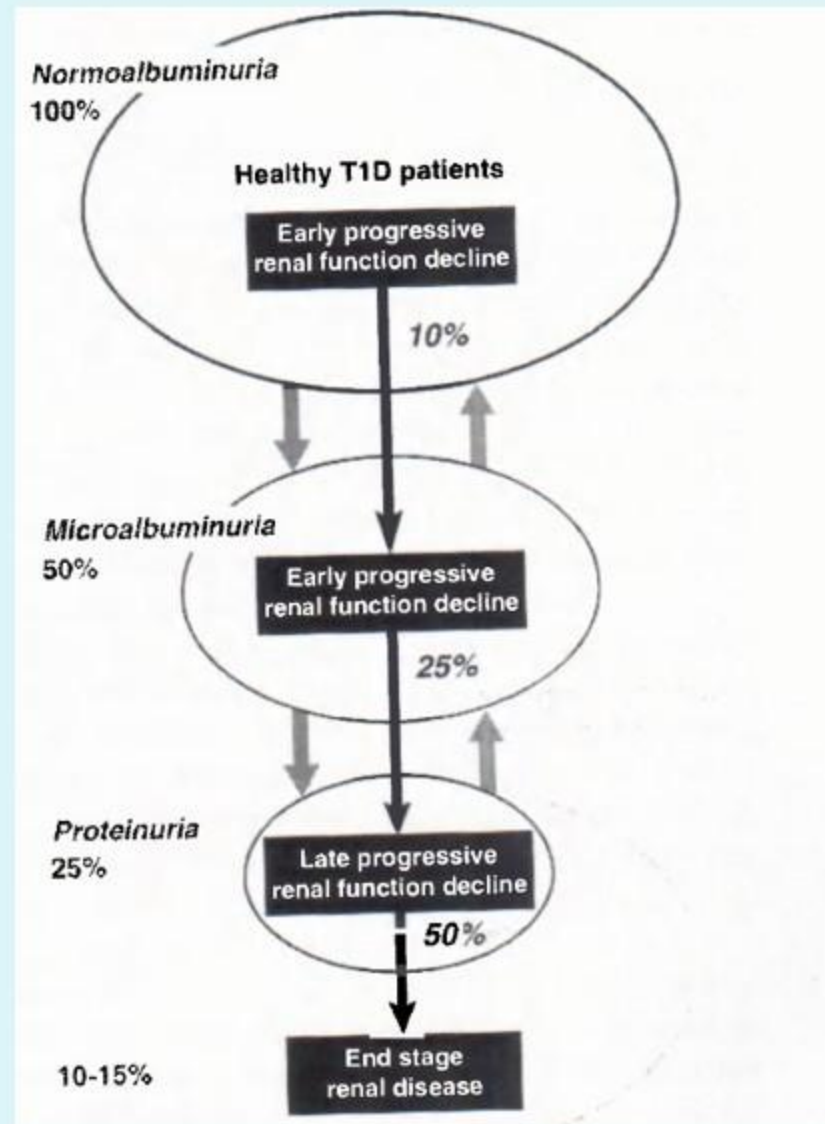
## Клініко-лабораторний моніторинг хворих на ДХН

Стадії ХХН	Рекомендовані дії
I-II	Визначення ЦД як причини ХХН Об'єм дій визначається типом ЦД, ступенем компенсації глікемії, наявністю гіпертензії, анемії, рівнем альбумінурії, ускладнень ЦД.
III	Консультація нефролога, зміна дозування ЛЗ відповідно до ШКФ, визначення АТ, альбумінурії, ЗАК, ШКФ, моніторинг електролітів крові кожні 6 місяців; ПТГ, наявність vit D дефіциту 1 раз на рік. Визначення темпу прогресування ХХН 1 раз на рік або за потреби.
IV	Зміна дозування ЛЗ відповідно до ШКФ, визначення АТ, альбумінурії, ЗАК, ШКФ, моніторинг електролітів крові КЛР 1 раз на 3 місяці; ПТГ, наявність vit D дефіциту 1 раз на рік; розглянути необхідність виконання денситометрії, вирішення питання про модальність ДНЗТ та часу формування доступу, вакцинація проти гепатиту В. Визначення темпу прогресування ХХН 1 раз на рік або за потреби.
V	Визначається варіантом лікування: ДНЗТ чи паліативна терапія

Standards of Medical care and Diabetes, 2015  
The Journal of clinical Applied Research and Education Vol 38 Supp.1, S 1-94



# Прогресивне зниження функції нирок є односпрямований процесом





## Стратегії лікування хворих на ДХН

**Стратегія 1: для лікування пошкодження нирок:  
досягнення цільового АТ.**

**Цільовий рівень АТ 125/75 – 140/80**

**Стратегія 2: контроль глікемії.**

**Цільовий рівень  $A_{1c}$  7%**

**Стратегія 3: інгібіція РАС.**

**Застосування ІАПФ, БРА II, ПІР, ІМР**





## Застосування блокаторів РАС у хворих на ЦД та ХХН

**ЦД 1 або 2 альбумінурія < 30 мг/гр, гіпертензія відсутня – не застосовувати ІАПФ або БРА II!**

**ЦД 1,2 – альбумінурія  $\geq 30$  мг/гр, гіпертензія відсутня – тільки ІАПФ! БРА II не ефективні!**

**ЦД 1,2 альбумінурія  $\geq 30$  мг/гр, гіпертензія – ІАПФ або БРА II**

**БРА II рідше викликає  $\uparrow$   $K^+$  ніж АПФ**

**Комбінована терапія блокаторами РАС (ІАПФ + БРА II+ АМР+ ППР) не застосовується. Д, БКК,  $\beta$ Б можуть застосовуватись**



**Застосування комбінації периндоприл+індапамід в середньому протягом 4,5 років достовірно зменшував смертність як від будь-яких причин, так і від кардіоваскулярних.**

**В той же час, інтенсивний глікемічний контроль (гліклазид MR) протягом 5 років на вищеперелічені причини смерті не впливав.**

**S.Zoungas et. Al. N.Eugl.Med 2014; 371: 1392-1406**



# Рекомендації: ДХН

## Лікування:

- Оптимізуйте контроль глюкози для зниження ризику або повільного прогресування ДХН. **A**
- Оптимізуйте контроль АТ з метою повільного прогресування ДХН. **A**



# Рекомендації: ДХН

## Лікування (2):

- Для пацієнтів з ДХН, які не лікуються діалізом, споживання дієтичного білка повинно бути ~ 0,8 г / кг маси тіла на добу. Для пацієнтів, які лікуються діалізом, слід розглянути більш високий рівень споживання дієтичного білка. **В**



# Рекомендації: ДХН

## Лікування (3):

- У невагітних жінок з ЦД та гіпертонічною хворобою рекомендується застосовувати ІАПФ або БРА за умов екскреції альбуміну з сечею (30-299 мг/г) **B**
- Рекомендуються ІАПФ або БРА при екскреції альбуміну  $\geq 300$  мг/г і/або **eGFR <60. A**



# Рекомендації: ДХН

## Лікування (4):

- ІАПФ або БРА не рекомендується для первинної профілактики ДХН у хворих на ЦД з нормальним АД, нормальним ВАК (<30 мг / г) і нормальною eGFR. **В**



# Рекомендації: ДХН

## Лікування (5):

- Якщо  $eGFR < 30$  пацієнта скеровують на підготовку до ЗНТ. **A**
- Негайно скеровуйте пацієнта з ДХН до нефролога якщо: **B**
  - Невизначеність щодо етіології ураження нирок
  - Складності в лікуванні
  - Швидко розвивається ниркова недостатність



# ВИСНОВКИ

- В Україні частота ДХН в структурі ХХН залишається низькою, у той час, як в країнах ЄС та США ДХН є причиною ХХН у 30-60% хворих, у тому числі і у пацієнтів, які лікуються НЗТ
- Для покращення діагностики ДХН та результатів лікування необхідно забезпечити впровадження визначення альбумінурії та ШКФ, починаючи з II-го рівня надання медичної допомоги
- Починаючи з III-го рівня надання медичної допомоги консультації хворих на ДХН повинні здійснюватися міждисциплінарною групою (щонайменше в складі ендокринолога та нефролога)