Скорость Na/Li-противотранспорта в эритроцитах у больных сахарным диабетом типа 1 и развитие диабетической нефропатии

Р.А. Надеева, Ф.В. Валеева, В.Н. Ослопов

Кафедра госпитальной терапии с курсом врача общей практики (зав. – член-корр. АН РТ проф. И.Г.Салихов) Казанского государственного медицинского университета (ректор – член-корр. РАМН проф. Н.Х. Амиров), Казань

Одна из основных теорий развития диабетического поражения почек (генетическая) предполагает наличие наследственной предрасположенности к артериальной гипертонии (АД); генетической сцепленности диабетической нефропатии (ДН) с антигенами и аллелями HLA-системы; полиморфизма генов, регулирующих синтез ангиотензинпревращающего фермента; а также наличие дефекта на уровне трансмембранного транспорта катионов.

Повышение скорости Na/Li – противотранспорта (Na/Li-ПТ) признано генетическим маркером эссенциальной гипертензии. Проведены многочисленные исследования с целью выявления зависимости между скоростью Na/Li-ПТ и развитием ДН и АГ при сахарном диабете (СД). Результаты этих исследований достаточно противоречивы. Выявлены изменения уровня Na/L-ПТ у больных СД типа 1: повышение его скорости при ДН [1, 4, 12]; повышение риска развития ДН у больных с высокой скоростью Na/Li-ПТ в сочетании с наследственной отягощенностью по АГ (НО по АГ) [1, 4]; повышение скорости Na/Li-ПТ и у больных с ДН, и у их здоровых родителей по сравнению с больными СД с нормоальбуминурией и их родителями [6] и др. Однако в некоторых исследованиях не находят различий между уровнем Na/Li-ПТ у больных СД с нефропатией и без нее [14]; J.S. Jensen, A.M Kahn. и R. Nosadini также не установили явного увеличения Na/Li-ПТ у больных с АГ [2].

Целью настоящей работы явилось определение скорости Na/Li-ПТ в эритроцитах больных СД типа 1 в зависимости от длительности заболевания и стадии ДН и выявление его возможного влияния на развитие нефропатии.

Объем и методы исследования

Обследован 131 больной СД типа 1 в возрасте от 15 до 72 лет (в среднем 36,18±1,14 г.). Длительность заболевания варьировала от 1 до 38 мес. Больные разделены на группы в зависимости от стадии ДН (с нормоальбуминурией – 64 больных, с микроальбуминурией – 35, с макроальбуминурией- 32); с длительностью СД до 10 лет было 64 больных, свыше 10 лет – 67.

Все больные обследовались по программе, которая предусматривает общепринятые клинические и лабораторные методы исследования.

Проницаемость мембран эритроцитов для натрия оценивалась путем определения максимальной скорости Na/Li-ПТ в эритроцитах по методу M.Canessa и соавт. (1980), в модификации В.А. Люсова, И.Ю. Постнова (1984). За нормальный уровень скорости Na/Li-ПТ у здоровых лиц было принято среднее значение 293,4±6,4 мкмольLi/л кл/ч по данным лаборатории Института клинической кардиологии [1].

Статистическую обработку результатов проводили с помощью стандартных методов вариационной статистики. Достоверность различий оценивали по критерию Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Исследования показали повышение скорости Na/Li-ПТ у всех больных СД типа 1 по сравнению со здоровыми лицами. Достоверное повышение Na/Li-ПТ по сравнению с нормальным уровнем выявлены у больных с микроальбуминурией и макроальбуминурией (табл. 1). У больных с нормоальбуминурией достоверного различия с нормальными значениями не выявлено. При сравнении групп с разными стадиями нефропатии выявлено, что у больных с нормальной функцией почек скорость Na/Li-ПТ достоверно более низкая, чем у больных с ДН (доклинической и клинической стадией). Но различий между группами больных с микро- и макроальбуминурией не выявлено, что, по-видимому, свидетельствует об отсутствии влияния скорости Na/Li-ПТ на прогрессирование ДН.

Разделение на группы в зависимости от длительности СД (до 10 лет и свыше) показывает, что различия скорости Na/Li-ПТ в группах больных с ДН и без нее сохраняются (табл. 2). Больные с макроальбуминурией имеют среднее значение Na/Li-ПТ более высокое, чем больные с нормоальбуминурией в обеих группах. У больных с микроальбуминурией достоверное повышение скорости Na/Li-ПТ появляется только при длительности СД более 10 лет. Если общая группа больных с нормоальбуминурией достоверно не отличалась по уровню Na/Li-ПТ от нормальных значений, то

Таблица 1

Скорость Na/Li-ПТ (мкмольLi/л кл/ч) у больных СД типа 1 в зависимости от выраженности нефропатии

Контроль	293,4±6,4, n=30
Все больные с СД	383,79±14,28, n=131 p_1<0,01
Больные с нормоальбуминурией	344,2±19,09, n=64
Больные с микроальбуминурией	419,26±30,42, n=35 p_1<0,001, p_2<0,05
Больные с макроальбуминурией	424,19±26,62, n=30 p_1<0,001, p_2<0,02

p_1 – разница по сравнению с нормой

p_2 – разница при сравнении с группой нормоальбуминурии

Таблица 2

Скорость Na/Li-ПТ (мкмольLi/л кл/ч) у больных СД типа 1 в зависимости от длительности заболевания и выраженности нефропатии

Длительность СД	≤10 лет, n=64	>10 лет, n=67
Больные с нормоальбуминурией	391,07±25,18 n=41, p_1<0,002	260,65±18,84 n=23, p_4<0,001
Больные с микроальбуминурией	446,24±47,49 n=17, p_1<0,001	393,78±38.91 n=18, p_1<0,002 p_2<0,001
Больные с макроальбуминурией	577,67±81,16 n=6, p_1<0,001 p_2<0,02	388,77±22,58 n=26, p_1<0,001 p_2<0,001, p_3<0,002
Контроль	293,4±6,4 n=30	293,4±6,4 n=30

p_1 – разница по сравнению с нормой,
p_2 – разница при сравнении с группой нормоальбуминурии,
p_3 – разница при сравнении групп макроальбуминурии между собой,
p_4 – разница при сравнении групп нормоальбуминурии между собой.

при разделении на группы по давности СД ситуация изменилась: больные с нормоальбуминурией и давностью диабета до 10 лет имеют среднее значение Na/Li-ПТ достоверно более высокое, чем здоровые лица, а больные, которые сохранили нормальную функцию почек при длительности СД более 10 лет, имеют среднее значение Na/Li-ПТ, не отличающееся от нормальных значений и более низкое по сравнению со всеми остальными группами.

В группе больных с макроальбуминурией также выявлены различия: у больных, у которых макроальбуминурия развилась на ранних стадиях СД (до 10 лет), скорость

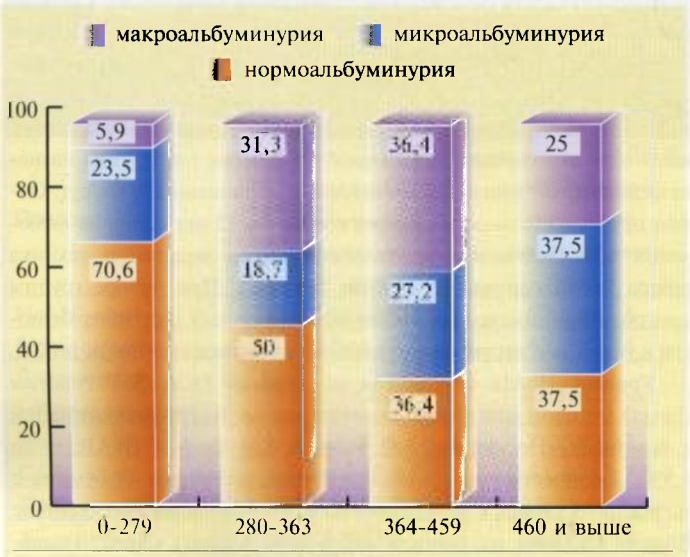


Рис. Распределение больных СД с разными стадиями нефропатии в квартилях Na/Li-ПТ.

Na/Li-ПТ достоверно более высокая, чем у больных с макроальбуминурией после 10 лет заболевания.

Для выявления влияния уровня Na/Li-ПТ на развитие ДН мы использовали метод квантильного анализа, что подразумевает разделение когорты по величине скорости Na/Li-ПТ на квартили (равные части). Распространенность разных стадий нефропатии в квартилях Na/Li-ПТ представлена на рисунке в процентном значении к общему числу больных в квартилях.

В 1-й квартили 70,6% больных имеют нормоальбуминурию, 23,5% – микроальбуминурию и 5,9% – макроальбуминурию. Во 2-й квартили количество больных с нормоальбуминурией уменьшается и составляет 50%, значительно увеличивается число больных с макроальбуминурией (31,3%).

Таким образом, общее количество больных с ДН (с микро- и макроальбуминурией) в 2-й квартили намного выше, чем в 1-й (50 и 29,4%). В 3-й и 4-й квартилях количество больных с нормоальбуминурией становится меньше (36,4 и 37,5% соответственно), а число больных с ДН значительно увеличивается (63,6 и 62,5%). Среди больных, имеющих нормальные и пониженные значения Na/Li-ПТ (менее 280 мкмоль Li/л кл/ч), высок процент больных с нормальной функцией почек. При увеличении Na/Li-ПТ (от 280 до 460 мкмоль Li/л кл/ч) количество больных с нормоальбуминурией значительно уменьшается. Дальнейшее повышение Na/Li-ПТ более 460 мкмоль Li/л кл/ч на увеличение количества больных с ДН не влияет.

Результаты исследования подтверждают мнение отечественных и зарубежных авторов о том, что высокая скорость Na/Li-ПТ является маркером генетической предрасположенности не только к развитию АГ, но и развитию микрососудистых осложнений при СД (у всех больных СД типа 1 с ДН активность Na/Li-ПТ существенно повышена). Отсутствие корреляционной зависимости между величиной Na/Li-ПТ и экскрецией альбумина с мочой указывает на влияние скорости Na/Li-ПТ на развитие ДН, а не на степень ее выраженности. С другой стороны, наличие более высокой скорости Na/Li-ПТ у больных с рано развившейся протеинурией говорит о непосредственном участии трансмембранного транспорта катионов в патогенетических механизмах прогрессирования ДН (усиление пролиферации и гипертрофии почечных клеток и реабсорбции натрия в проксимальных канальцах под влиянием повышенной активности Na/Li-ПТ).

Таким образом, с увеличением скорости Na/Li-ПТ риск развития ДН значительно возрастает. Больные с нормальными значениями Na/Li-ПТ в сочетании с другими протективными факторами имеют шанс сохранить нормальную функцию почек достаточно долгое время. Больные с более высокими цифрами Na/Li-ПТ имеют риск развития диабетической нефропатии на ранних сроках течения СД.

Литература

1. Мозговая М.Е. Генетические факторы в развитии диабетической нефропатии у больных инсулинзависимым типом сахарного диабета. Автореферат дисс...канд. мед. наук – М. – 1996.
2. Мозговая М.Е., Шестакова М.В. // Медицинская консультация.- 1995.- №2.- С.55-56.
3. Шестакова М.В. Диабетическая нефропатия: механизмы развития и прогрессирования, лечение и профилактика. Автореферат дисс. докт. мед. наук.- М.- 1995.
4. Chiarelli F., Verrotti A., Katler-Leibovici O. at al.// J. Paediatr Child Health. 1994 Dec; 30(6): 547-9.
5. Mangili R., Zerbini G., Barlassina C.et al.//Kidney-Int. 1993 Jul; 44(1): 127-33.
6. Rutherford P.A., Thomas T.H., Taylor R. et al.//J-Hum-Hypertens. 1994 Jan; 8(1): 29-35