ДИАБЕТНО БЪБРЕЧНО ЗАБОЛЯВАНЕ ПРИ НОРМОАЛБУМИНУРИЯ: КЛИНИЧЕН ФЕНОТИП И СЪВРЕМЕНЕН ПОДХОД

Нели Харизанова[1,2], Светла Стайкова[1,2]

[1]Клиника по нефрология, УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна, Медицински университет – Варна
[2]Катедра „Нефрология, хемодиализа и токсикология“, Факултет по медицина, Медицински университет – Варна

DIABETIC KIDNEY DISEASE WITH NORMOALBUMINURIA: CLINICAL PHENOTYPE AND CONTEMPORARY APPROACH

Neli Harizanova[1,2], Svetla Staykova[1,2]

[1]Clinic of Nephrology, St. Marina University Hospital, Medical University of Varna
[2]Department of Nephrology, Dialysis and Toxicology, Faculty of Medicine, Medical University of Varna

РЕЗЮМЕ

Диабетното бъбречно заболяване (ДБЗ) традиционно се свързва с последователно развитие на албуминурия, последвана от прогресивно намаляване на скоростта на гломерулна филтрация. Данните от последните две десетилетия показват, че значителна част от пациентите със захарен диабет тип 2 (ЗДТ2) развиват хронично бъбречно заболяване с редуцирана изчислена скорост на гломерулна филтрация (eGFR) при персистиращо нормална екскреция на албумин. Този фенотип се обозначава като нормоалбуминурично или неалбуминурично диабетно бъбречно заболяване и най-често се дефинира чрез eGFR <60 ml/min/1,73 m² при съотношение албумин/креатинин в урината (UACR) <30 mg/g, след изключване на други причини за бъбречно увреждане. Епидемиологичните проучвания показват, че нормоалбуминуричният фенотип представлява значим дял от пациентите със ЗДТ2 и намалена бъбречна функция. В сравнение с класическото албуминурично ДБЗ пациентите по-често са по-възрастни и жени, имат по-ниски стойности на артериалното налягане и HbA1c и по-ниска честота на диабетна ретинопатия. Хистологичните данни предполагат хетерогенен модел на увреждане, при който съдови и тубулоинтерстициални промени могат да доминират над типичната диабетна гломерулопатия. Бъбречната прогресия обичайно е по-бавна в сравнение с албуминуричната форма, но редуцираната eGFR остава независим маркер за повишен бъбречен и сърдечносъдов риск. Нормалната албуминова екскреция следователно не изключва клинично значимо бъбречно заболяване. Съвременният диагностичен подход изисква паралелно проследяване на UACR и eGFR, внимателна диференциална диагноза и прилагане на кардио- и нефропротективни стратегии. Нови дългосрочни кохортни данни потвърждават, че нормоалбуминурията обичайно е свързана с по-благоприятна бъбречна прогноза, но не елиминира риска при напреднало намаление на eGFR. Особено значение имат SGLT2 инхибиторите, тъй като ползата им върху бъбречната функция се наблюдава и при ниска или нормална албуминурия.

Ключови думи: *диабетно бъбречно заболяване, нормоалбуминурия, захарен диабет тип 2, eGFR, хронично бъбречно заболяване, SGLT2 инхибитори*

ABSTRACT

Diabetic kidney disease (DKD) has traditionally been described as a condition in which increasing albuminuria precedes a progressive decline in glomerular filtration rate. Evidence accumulated over the past two decades has challenged this classical concept by demonstrating that a substantial proportion of patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) develop chronic kidney disease with reduced estimated glomerular filtration rate (eGFR) despite persistently normal urinary albumin excretion. This phenotype is commonly referred to as normoalbuminuric or non-albuminuric diabetic kidney disease and is usually defined by an eGFR <60 mL/min/1.73 m² in the presence of a urinary albumin-to-creatinine ratio (UACR) <30 mg/g, after alternative causes of kidney dysfunction have been considered. Epidemiological studies indicate that this phenotype accounts for a

© The Author(s) 2026. Th is is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License (CC BY 4.0), which permits unrestricted use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

substantial proportion of patients with T2DM and impaired kidney function. Compared with classical albuminuric DKD, affected patients tend to be older, are more frequently female, and generally have lower blood pressure and HbA1c levels and a lower prevalence of diabetic retinopathy. Histopathological studies demonstrate marked heterogeneity, with vascular and tubulointerstitial injury sometimes predominating over typical diabetic glomerular lesions. Although kidney function generally declines more slowly than in albuminuric DKD, reduced eGFR remains an independent marker of adverse kidney and cardiovascular outcomes. Thus, normal urinary albumin excretion should not be interpreted as evidence of preserved kidney health. Contemporary assessment of patients with diabetes requires simultaneous evaluation and longitudinal monitoring of both UACR and eGFR, careful exclusion of non-diabetic kidney disease, and implementation of appropriate cardiorenal protective strategies. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors are particularly relevant because their kidney-protective effects extend to patients with low or normal levels of albuminuria.

Keywords: *diabetic kidney disease, normoalbuminuria, type 2 diabetes mellitus, eGFR, chronic kidney disease, SGLT2 inhibitors*

УВОД

Диабетното бъбречно заболяване (ДБЗ) е едно от най-значимите микроваскуларни усложнения на захарния диабет и водеща причина за хронично бъбречно заболяване (ХБЗ). Класическият модел на естествената му еволюция включва гломерулна хиперфилтрация, последвана от умерено увеличена албуминурия, прогресия към изразена албуминурия и постепенно намаляване на гломерулната филтрация. Тази концепция поставя албуминурията в центъра на диагностиката и прогнозата, но съвременните наблюдения показват, че тя не описва целия спектър на диабетното бъбречно увреждане (7,9,13,14,16).

При значителна част от пациентите със ЗДТ2 eGFR намалява под 60 ml/min/1,73 m² без предшестваща или съпътстваща патологично повишена албуминова екскреция. Това състояние се означава като нормоалбуминурично, неалбуминурично или непротеинурично ДБЗ. Разпознаването му промени представата за ДБЗ като единна последователна болест и го утвърди като хетерогенен синдром, при който гломерулни, съдови, тубулоинтерстициални, метаболитни и възпалителни механизми участват в различна степен при отделния пациент (10,13,16).

Целта на настоящия обзор е да представи актуалните данни относно дефиницията, епидемиологията, патогенетичните механизми, клиничните и морфологичните особености, прогнозата, диагностичния подход и терапевтичното поведение при нормоалбуминурично ДБЗ.

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

Извършен е наративен литературен обзор на публикации, индексирани в PubMed/MEDLINE, и на актуални препоръки на Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) и American Diabetes Association (ADA). Подбрани са оригинални проучвания, систематични обзори, метаанализи и клинични ръководства, свързани с нормоалбуминурично ДБЗ при ЗДТ2, неговата прогноза и съвременните нефропротективни стратегии.

ОБСЪЖДАНЕ

1. Дефиниция, честота и клиничен фенотип

Нормоалбуминуричното диабетно бъбречно заболяване (ДБЗ) най-често се определя като персистиращо намаление на eGFR <60 ml/min/1,73 m² при UACR <30 mg/g, след изключване на други причини за хронично бъбречно заболяване (ХБЗ) (1,4,10). Нормалната албуминова екскреция не изключва бъбречно увреждане, поради което оценката трябва да включва едновременно eGFR, UACR и тяхната динамика. При липса на албуминурия особено значение има диференциалната диагноза с хипертонична и исхемична нефропатия, възрастово обусловена загуба на нефрони, тубулоинтерстициални заболявания, медикаментозно увреждане и обструкция, активен уринен седимент или бърз спад на eGFR насочват към алтернативна етиология (1,4).

Фенотипът е чест при ЗДТ2. В различни кохорти 30–56,6% от пациентите с намалена бъбречна функция са без патологично повишена албуминурия (7–9,11,14), а систематичният обзор и метаанализ на Shi и съавт. потвърждава, че това е значима клинична подгрупа (13). В сравнение с албуминуричното ДБЗ пациентите по-често са по-възрастни и жени, имат по-ниски стойности на HbA1c и артериалното налягане и по-ниска честота на диабетна ретинопатия (11,13). Тези различия вероятно отразяват

едновременно биологична хетерогенност и влияние на съвременното лечение - по-добър контрол на гликемията и артериалното налягане, блокада на ренин-ангиотензиновата система и по-широко използване на кардиореално протективни терапии (10,16).

2. Патогенеза, морфология и прогноза

Морфологичната основа на нормоалбуминуричното ДБЗ е по-хетерогенна от тази на класическата диабетна нефропатия. В биопсично проучване типични диабетни гломерулни лезии са установени при 22-ма от 23-ма пациенти с повишена албуминурия, но само при 3-ма от 8 нормоалбуминурични пациенти; при останалите доминират по-слабо изразени гломерулни промени или непропорционално съдово и тубулоинтерстициално увреждане (2). Данните от национална биопсична кохорта също подкрепят различен структурен профил при непротеинурично ДБЗ (15). Обсъжданите механизми включват бъбречна артериосклероза и исхемия, ендотелна дисфункция, хронична тубулоинтерстициална хипоксия и възпаление, оксидативен стрес, субклинични епизоди на остро бъбречно увреждане и възрастово обусловена нефронна загуба (10,16). Това предполага, че нормоалбуминуричното ДБЗ е клиничен фенотип, а не единна морфологична единица.

Средно бъбречната прогресия е по-бавна и рискът от бъбречна недостатъчност е по-нисък в сравнение с албуминуричния фенотип (13,15,16), но състоянието не е доброкачествено. В RIACE намалената eGFR без албуминурия е независимо свързана с повишена обща смъртност (12). В дългосрочно кохортно проучване от 2025 г. при 24 558 пациенти със ЗДТ2 групата, развила албуминурия преди eGFR да спадне под 30 ml/min/1,73 m², има 2,39 пъти по-висок риск за бъбречна прогресия спрямо персистиращо нормоалбуминуричните пациенти; въпреки това по-високата възраст, незадоволителният гликемичен контрол и сърдечносъдовите заболявания остават неблагоприятни прогностични фактори и при нормоалбуминурия (6). Следователно UACR и eGFR са допълващи се, а не взаимозаменяеми маркери за риск.

3. Диагностичен и терапевтичен подход

Съвременният подход изисква паралелно проследяване на UACR и eGFR. ADA 2026 препоръчва при всички пациенти със ЗДТ2 поне ежегодно определяне и на двата показателя, а при установено ХБЗ - по-често мониториране според стадия и риска (1). При намалена eGFR и нормоалбуминурия трябва да се потвърди хроничността, да се оцени траекторията на eGFR, да се повтори UACR и да се изследват уринен седимент и бъбречна морфология. При съмнение за неточност на креатинин-базираната eGFR може да се използва цистатин С или комбинирана креатинин-цистатин С формула (4). Бъбречна биопсия се обсъжда при нетипичен ход - бърза прогресия, активен седимент, изразена хематурия, нефротичен синдром или системни прояви.

Терапевтичното поведение следва общите принципи за ЗДТ2 и ХБЗ: оптимален гликемичен и артериален контрол, лечение на дислипидемията, контрол на телесното тегло, физическа активност, отказ от тютюнопушене и ограничаване на нефротоксични експозиции (1,4,5). Особено значение имат SGLT2 инхибиторите. ADA 2026 препоръчва приложението им при ЗДТ2 и ХБЗ при eGFR ≥20 ml/min/1,73 m² за редукция на бъбречната прогресия и сърдечносъдовите събития (1). В EMPA-KIDNEY 20,1% от участниците са с изходен UACR <30 mg/g, а анализът на хроничния темп на промяна на eGFR показва забавяне на функционалния спад и при ниска или нормална албуминурия (3). Това подкрепя нефропротективен подход, при който албуминурията не е единственият критерий за започване на SGLT2 инхибитор.

Блокадата на ренин-ангиотензиновата система остава най-добре доказана при хипертония и албуминурия, докато при нормално артериално налягане и нормален UACR не се препоръчва единствено за първична профилактика на ДБЗ (1). Данните за finerenone са предимно от популации с повишена албуминурия и не позволяват специфични заключения за UACR <30 mg/g. GLP-1 рецепторните агонисти се включват според общия кардиореален и метаболитен риск (1,5).

ИЗВОДИ

Нормоалбуминуричното диабетно бъбречно заболяване е чест и клинично значим фенотип, особено при ЗДТ2, който оспорва класическата концепция, че албуминурията за-

дължително предхожда загубата на бъбречна функция. То се характеризира с намалена eGFR при UACR <30 mg/g и с хетерогенен клиничен и морфологичен профил, при който съдови и тубулоинтерстициални лезии могат да доминират над типичната диабетна гломерулопатия. Въпреки по-бавната средна бъбречна прогресия спрямо албуминуричния фенотип, намалената eGFR остава важен маркер за неблагоприятни бъбречни и сърдечносъдови изходи. Затова нормалната албуминова екскреция не трябва да води до подценяване на бъбречната дисфункция. Скринингът и проследяването на пациентите със ЗДТ2 трябва да включват едновременно UACR и eGFR, а терапията да бъде насочена към цялостна кардиоренална протекция. Данните от EMPA-KIDNEY подкрепят забавяне на хроничния спад на eGFR със SGLT2 инхибитор и при ниска или нормална албуминурия (3).

ЛИТЕРАТУРА

1. American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes. 11. Chronic kidney disease and risk management: Standards of Care in Diabetes—2026. Diabetes Care. 2026;49(Suppl 1):S246-S260. doi:10.2337/dc26-S011.
2. Ekinci EI, Jerums G, Skene A, Crammer P, Power D, Cheong KY, et al. Renal structure in normoalbuminuric and albuminuric patients with type 2 diabetes and impaired renal function. Diabetes Care. 2013;36(11):3620-3626. doi:10.2337/dc12-2572.
3. EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Effects of empagliflozin on progression of chronic kidney disease: a prespecified secondary analysis from the EMPA-KIDNEY trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2024;12(1):39-50. doi:10.1016/S2213-8587(23)00321-2.
4. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Int. 2024;105(4S):117-S314. doi:10.1016/j.kint.2023.10.018.
5. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. Kidney Int. 2022;102(5S):1-127. doi:10.1016/j.kint.2022.06.008.
6. Kim J, Bae S, Yun D, Park S, Kim YC, Kim DK, et al. Clinical outcomes of and risk factors for normoalbuminuric diabetic kidney disease. J Diabetes Complications. 2025;39(10):109154. doi:10.1016/j.jdiacomp.2025.109154.
7. Kramer HJ, Nguyen QD, Curhan G, Hsu CY. Renal insufficiency in the absence of albuminuria and retinopathy among adults with type 2 diabetes mellitus. JAMA. 2003;289(24):3273-3277. doi:10.1001/jama.289.24.3273.
8. Laranjinha I, Matias P, Mateus S, Aguiar F, Pereira P, Perneta Santos M, et al. Diabetic kidney disease: Is there a non-albuminuric phenotype in type 2 diabetic patients? Nefrologia. 2016;36(5):503-509. doi:10.1016/j.nefro.2016.03.025.
9. MacIsaac RJ, Tsalamandris C, Panagiotopoulos S, Smith TJ, McNeil KJ, Jerums G. Nonalbuminuric renal insufficiency in type 2 diabetes. Diabetes Care. 2004;27(1):195-200. doi:10.2337/diacare.27.1.195.
10. Natarajan P, Shaik F, Chatterjee A, Prabhakar SS. Non-Proteinuric Diabetic Kidney Disease: A Comprehensive Review. Life (Basel). 2026;16(4):533. doi:10.3390/life16040533.
11. Penno G, Solini A, Bonora E, Fondelli C, Orsi E, Zerbini G, et al. Clinical significance of nonalbuminuric renal impairment in type 2 diabetes. J Hypertens. 2011;29(9):1802-1809. doi:10.1097/HJH.0b013e3283495cd6.
12. Penno G, Solini A, Orsi E, Bonora E, Fondelli C, Trevisan R, et al. Non-albuminuric renal impairment is a strong predictor of mortality in individuals with type 2 diabetes: the Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Italian multicentre study. Diabetologia. 2018;61(11):2277-2289. doi:10.1007/s00125-018-4691-2.
13. Shi S, Ni L, Gao L, Wu X. Comparison of nonalbuminuric and albuminuric diabetic kidney disease among patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Front Endocrinol (Lausanne). 2022;13:871272. doi:10.3389/fendo.2022.871272.
14. Thomas MC, MacIsaac RJ, Jerums G, Weekes A, Moran J, Shaw JE, et al. Nonalbuminuric renal impairment in type 2 diabetic patients and in the general population (National Evaluation of the Frequency of Renal impairment cO-existing with NIDDM [NEFRON] 11). Diabetes Care. 2009;32(8):1497-1502. doi:10.2337/dc08-2186.
15. Yamanouchi M, Furuichi K, Hoshino J, Toyama T, Hara A, Shimizu M, et al. Nonproteinuric versus proteinuric phenotypes in diabetic kidney disease: a propensity score-matched analysis of a nationwide, biopsy-based cohort study. Diabetes Care. 2019;42(5):891-902. doi:10.2337/dc18-1320.
16. Yamanouchi M, Furuichi K, Hoshino J, Ubara Y, Wada T. Nonproteinuric diabetic kidney disease. Clin Exp Nephrol. 2020;24(7):573-581. doi:10.1007/s10157-020-01881-0.

Адрес за кореспонденция:
Нели Харизанова
Клиника по нефрология, диализа и токсикология
бул. „Христо Смирненски“ 1
Варна, 9000
e-mail: neliharizanova@gmail.com