

ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ім. М. І. ПИРОГОВА МОЗ УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

КРИВОВ'ЯЗ ЮЛІЯ ОЛЕКСАНДРІВНА

УДК 616.379-008.64:577.112:616.61-07-084

ДИСЕРТАЦІЯ


**РОЛЬ ЦИСТАТИНУ С У РАННІЙ ДІАГНОСТИЦІ НЕФРОПАТІЇ У
ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 1 ТИПУ**

222 «Медицина»

22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело


Ю. О. Кривов'яз

Науковий керівник: Вернигородський Віктор Сергійович, доктор медичних наук, професор

Вінниця – 2021

АНОТАЦІЯ

Кривов'яз Ю. О. Роль цистатину С у ранній діагностиці нефропатії у хворих на цукровий діабет 1 типу. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 - «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 - «Медицина». – Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України, Вінниця, 2021.

Дослідження присвячене вирішенню актуальної задачі сучасної діабетології – удосконаленню ранньої діагностики та прогнозування розвитку діабетичної нефропатії у хворих з цукровим діабетом 1 типу на основі верифікованих даних щодо їх клінічних, біохімічних і антропометричних характеристик.

Шляхом комплексного клінічного обстеження встановлено статеві і вікові особливості дебюту, стажу, прояву і перебігу мікро- і макросудинних ускладнень цукрового діабету 1 типу: нефропатії, ангіопатії, ретинопатії та нейропатії. У дослідження увійшло 140 хворих віку на цукровий діабет 1 типу, які проходили стаціонарне лікування у Вінницькому обласному високоспеціалізованому ендокринологічному центрі, середній вік $29,15 \pm 8,69$ років, тривалість захворювання $12,62 \pm 7,47$ років, та 21 особа практично здорових чоловіків і жінок (контрольна група), середній вік яких дорівнював $22,85 \pm 1,06$ років. Хворих на цукровий діабет 1 типу розподілили в залежності від рівня альбуміну в сечі (група пацієнтів з нормоальбумінурією, мікроальбумінурією та протеїнурією) та з додатковим поділом кожної групи за рівнем цистатину С крові $< 0,9$ мг/л та $> 0,9$ мг/л. У всіх досліджуваних збирався анамнез захворювання, застосовано критерії включення в дослідження. Всі обстежені особи пройшли клінічні, лабораторні та антропометричні дослідження. Статистична обробка отриманих результатів проведена за допомогою ліцензійного статистичного пакету “Statistica” з використанням непараметричних методів оцінки.

Ускладнення цукрового діабету 1 типу - ангіопатії, ретинопатії і нейропатії початкових ступенів зустрічались у чоловіків і жінок в однаковому відсотку, а виражені ускладнення встановлені більше у хворих чоловічої статі (10,6 % проти 5,7 %). У чоловіків клінічно маніфестуюча ретинопатія і нейропатія нижніх кінцівок розвивалась в середньому на 1,42 і 2,33 роки пізніше від моменту верифікації діагнозу цукровий діабет 1 типу, ніж у жінок. Стаж хвороби у вибірці та вік прояву захворювання були майже однаковими при початкових проявах мікро- і макросудинних ускладнень, проте у жінок більш важкі стадії проявлялись у більш молодому віці (ретинопатія і нейропатія нижніх кінцівок досягла середньо-важких проявів в середньому на 1,6 і 2,7 роки раніше, ніж у чоловіків).

Вперше виявлено більшу відсоткову частку важких ступенів ускладнень у вигляді ангіопатій у пацієнтів з ЦД 1 типу з протеїнурією в групах за рівнем цистатину С < та > 0,9 мг/л (50,0 % проти 71,4 %, відповідно). Визначення рівня цистатину С крові та його інтерпретація може бути використано для своєчасного виявлення та прогнозу розвитку ускладнень цукрового діабету.

Вперше встановлено, що рівень цистатину С в крові хворих на цукровий діабет 1 типу в 1,6 рази вищий, ніж в осіб контрольної групи. Концентрація у крові цистатину С не має зв'язку зі статтю, віком та тривалістю захворювання. Так, для осіб контрольної групи рівень у крові цистатину С склав $0,62 \pm 0,02$ мг/л, а у хворих на цукровий діабет 1 типу $1,02 \pm 0,04$ мг/л ($p < 0,05$). Встановлено достовірні відмінності між рівнем цистатину С крові у здорових і хворих на цукровий діабет 1 типу з нормо- і альбумінурією. В групі хворих з рівнем цистатину С крові вище 0,9 мг/л, у порівнянні з пацієнтами з рівнем цистатину С крові нижче 0,9 мг/л відмічалась тенденція до зростання рівнів альбуміну в сечі та вірогідно знижувалась швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ), визначена за цистатином С. Рівень у крові цистатину С більше 0,9 мг/л вважали межовим для виявлення порушення функції нирок у хворих на цукровий діабет 1 типу.

Вперше встановлено діагностичне значення цистатину С крові як раннього предиктора порушення ренальної функції у хворих з нормоальбумінурією, які не потрапляють в рамки загальноприйнятих критеріїв діабетичної нефропатії. Виявлено, що визначення ШКФ за цистатином С крові дає більш точні результати стану функції нирок, ніж показники ШКФ за креатиніном. Так, для здорових чоловіків ШКФ за цистатином С складає $137,07 \pm 27,9$ мл/хв/1,73 м², у хворих з нормоальбумінурією - $66,85 \pm 15,37$ мл/хв/1,73 м² при рівні цистатину С > 0,9 мг/л (р < 0,001). Аналогічні закономірності встановлені у жінок. При цьому ШКФ за креатиніном з використанням формул Кокрофта-Голта та СКД-ЕРІ у відповідній групі складала $121,6 \pm 27,1$ мл/хв/1,73 м² та $118,8 \pm 12,8$ мл/хв/1,73 м² (р < 0,05). Таким чином, визначення ШКФ за цистатином С є більш раннім маркером ниркового ушкодження на етапі відсутності альбумінурії.

Вперше між групами досліджуваних з рівнем цистатину С крові < та > 0,9 мг/л встановлені відмінності показників ліпідного, вуглеводного обміну, маркерів ниркового ураження, ШКФ, клінічних і антропометричних параметрів. Так, у пацієнтів з рівнем цистатину С < 0,9 мг/л порівняно з хворими, у яких рівень цистатину С крові > 0,9 мг/л встановлено: більші значення креатиніну на 11,4 % і альбуміно-креатинінового співвідношення на 91,0 % (група чоловіків з мікроальбумінурією); ШКФ за цистатином С на 109-116 % і 109-126 % (група чоловіків і жінок з нормо- і мікроальбумінурією); систолічного артеріального тиску на 12,0 %, діастолічного тиску на 11,8 % (група жінок з мікроальбумінурією), частоти пульсу на 7,9 % (група чоловіків з мікроальбумінурією); маси тіла на 23,3 %, індексу маси тіла на 19,4 % (група жінок з мікроальбумінурією) та менші значення глікованого гемоглобіну на 14,7 % і 13,8 % (група чоловіків і жінок з мікроальбумінурією); тригліцеридів на 33,3 % (група жінок з мікроальбумінурією).

Проведений кореляційний аналіз виявив, що у хворих на цукровий діабет 1 типу в групі мікроальбумінурії встановлено зниження ШКФ, як за креатиніном, так і за цистатином С крові. Встановлено позитивні кореляційні зв'язки між

рівнем альбуміну в сечі в групі нормоальбумінурії з ШКФ за Кокрофтом-Голтом ($r = 0,23$, $p < 0,05$) та негативні кореляційні зв'язки в групі мікроальбумінурії з ШКФ за Кокрофтом-Голтом і СКД-ЕРІ ($r = -0,31$ і $-0,33$, $p < 0,05$). Кореляційний аналіз виявив у хворих з протеїнурією асоціацію між середнім значенням глюкози крові та зниженим рівнем ШКФ за креатиніном по формулі Кокрофта-Голта, ШКФ за креатиніном по СКД ЕРІ (негативний середньої сили зв'язок $r = -0,54$ і $-0,52$, $p < 0,05$) та підвищеним вмістом креатиніну (позитивний середньої сили зв'язок $r = 0,62$, $p < 0,05$), що свідчить про суттєву роль гіперглікемії в розвитку нефропатії у пацієнтів з цукровим діабетом 1 типу.

Кореляціям рівня креатиніну з ШКФ за Кокрофтом-Голтом та ШКФ за СКД ЕРІ були притаманні гендерні відмінності (більші значення у жінок) та зростання їх сили синхронно зі зростанням рівня альбуміну в сечі. У тих же хворих кореляція рівня цистатину С крові з ШКФ за цистатином С ні фактор статі, ні ступінь альбумінурії не вплинули на зміну їх сили. Це свідчить, що формула визначення ШКФ за цистатином С крові дає більш надійні результати, ніж ШКФ, розраховані за креатиніном і працює в так званій «сліпій зоні» креатиніну незалежно від чинника статі.

Таким чином, проведені комплексний аналіз медичних даних і кореляційний аналіз підтвердили діагностичну цінність цистатину С крові як маркера ренального ураження, за яким більш коректно розраховується ШКФ та проводити оцінку впливу метаболічних чинників на ступінь діабетичної нефропатії. Отримані результати свідчать про доцільність використання цистатину С крові при формуванні груп підвищеного ризику розвитку діабетичної нефропатії, прогнозування фенотипу діабетичної нефропатії для своєчасної медикаментозної корекції і профілактики даного порушення, зниження інвалідизації та смертності серед хворих на цукровий діабет 1 типу.

Ключові слова: цукровий діабет 1 типу, діабетична нефропатія, цистатин С, креатинін, швидкість клубочкової фільтрації, антропометричні параметри, фактори ризику.

ANNOTATION

Krivovyaz Yu. O. The role of cystatin C in the early diagnosis of nephropathy in patients with type 1 diabetes mellitus. - Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation for the Philosophy Doctor degree in 22 – “Health Care” in speciality 222 – “Medicine”. – National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ministry of Health of Ukraine, Vinnytsia, 2021.

The study is devoted to solving the urgent problem of modern diabetology - improving early diagnosis and predicting the development of diabetic nephropathy in patients with type 1 diabetes based on verified data on their clinical, biochemical and anthropometric characteristics.

Gender and age features of the onset, experience, manifestation and course of micro- and macrovascular complications of type 1 diabetes mellitus: nephropathy, angiopathy, retinopathy and neuropathy were established by a comprehensive clinical examination. The study included 140 patients with type 1 diabetes mellitus who received inpatient treatment at the Vinnytsia Regional Highly Specialized Endocrinology Center, mean age $29,15 \pm 8,69$ years, disease duration $12,62 \pm 7,47$ years and 21 people practically healthy men and women (control group), whose average age was $22,85 \pm 1,06$ years. Patients with type 1 diabetes were divided according to the level of albumin in the urine (group of patients with normoalbuminuria, microalbuminuria and proteinuria) and with additional division of each group on the level of blood cystatin C $< 0,9$ mg/l and $> 0,9$ mg/l. All subjects had a history of the disease, the criteria for inclusion in the study were applied. All subjects underwent clinical, laboratory and anthropometric studies. Statistical processing of the obtained results was performed using the licensed statistical package "Statistica" using non-parametric evaluation methods.

Complications of type 1 diabetes mellitus - angiopathy, retinopathy and primary neuropathy occurred in men and women in the same percentage, and severe

complications were found more in male patients (10,6 % vs. 5,7 %). In men, clinically manifest retinopathy and neuropathy of the lower extremities developed on average 1,42 and 2,33 years later than the diagnosis of type 1 diabetes than in women. The experience of the disease in the sample and the age of the disease were almost the same in the initial manifestations of micro- and macrovascular complications, but in women more severe stages were manifested at a younger age (retinopathy and neuropathy of the lower extremities reached moderate on average by 1,6 and 2,7 years earlier than men).

For the first time, a higher percentage of severe complications in the form of angiopathies in patients with type 1 diabetes with proteinuria in the groups of cystatin C and 0,9 mg/l (50,0 % vs. 71,4 %, respectively). Determination of blood cystatin C levels and its interpretation can be used for timely detection and prognosis of complications of diabetes.

For the first time it was found that the level of cystatin C in the blood of patients with type 1 diabetes is 1,6 times higher than in the control group. The concentration of cystatin C in the blood has no relation to sex, age and duration of the disease. Thus, for subjects in the control group, the level of cystatin C in the blood was $0,62 \pm 0,02$ mg/l, and in patients with type 1 diabetes $1,02 \pm 0,04$ mg/l ($p < 0,05$). Significant differences were found between the level of cystatin C in healthy and patients with type 1 diabetes mellitus with normo- and albuminuria. In the group of patients with blood cystatin C levels above 0,9 mg/l, compared with patients with blood cystatin C levels below 0,9 mg/l, there was a tendency to increase urinary albumin levels and probably decreased glomerular filtration rate (GFR), determined by cystatin C. The level in the blood of cystatin C more than 0,9 mg/l was considered the limit for the detection of renal dysfunction in patients with type 1 diabetes.

The diagnostic value of blood cystatin C as an early predictor of renal dysfunction in patients with normoalbuminuria who do not fall within the generally accepted criteria of diabetic nephropathy was established for the first time. It was found that the determination of GFR by cystatin C in the blood gives more accurate results of

renal function than GFR by creatinine. Thus, for healthy men GFR on cystatin C is $137,07 \pm 27,9$ ml/min/1,73 m², in patients with normoalbuminuria – $66,85 \pm 15,37$ ml/min/1.73 m² at the level of cystatin C > 0,9 mg/l ($p < 0,001$). Similar patterns are found in women. The GFR for creatinine using Cockcroft-Gault formulas and CKD-EPI in the corresponding group was $121,6 \pm 27,1$ ml/min/1.73 m² and $118,8 \pm 12,8$ ml/min/1.73 m² ($p < 0,05$). Thus, the determination of GFR by cystatin C is an earlier marker of renal damage in the absence of albuminuria.

For the first time between the groups investigated the level of blood cystatin C < and > 0,9 mg/l set differences lipid, carbohydrate metabolism, markers of kidney damage, GFR, clinical and anthropometric parameters. Thus, in patients with a level of cystatin C < 0,9 mg/l compared with patients with blood levels of cystatin C > 0,9 mg/l: higher creatinine values by 11,4 % and albumin-creatinine ratio by 91,0 % (group of men with microalbuminuria); GFR for cystatin C by 109 – 116 % and 109 – 126 % (group of men and women with normo- and microalbuminuria); systolic blood pressure by 12,0 %, diastolic blood pressure by 11,8 % (group of women with microalbuminuria), heart rate by 7,9 % (group of men with microalbuminuria); body weight by 23,3 %, body mass index by 19,4 % (group of women with microalbuminuria) and lower values of glycated hemoglobin by 14,7 % and 13,8 % (group of men and women with microalbuminuria); triglycerides by 33,3 % (group of women with microalbuminuria).

The correlation analysis revealed that in patients with type 1 diabetes in the group of microalbuminuria found a decrease in GFR, both creatinine and cystatin C in the blood. Positive correlations were found between the level of albumin in the urine in the group of normoalbuminuria with GFR by Cockcroft-Gault ($r = 0,23$, $p < 0,05$) and negative correlations in the group of microalbuminuria with GFR by Cockcroft-Gault and CKD-EPI ($r = - 0,31$ and $- 0,33$, $p < 0,05$). Correlation analysis in patients with proteinuria showed an association between the average value of blood glucose and low levels of GFR for creatinine according to the Cockcroft-Gault formula, GFR for creatinine according to CKD-EPI (negative average strength relationship $r = - 0,54$

and - 0,52, $p < 0,05$) and increased creatinine (positive medium-strength relationship $r = 0,62$, $p < 0,05$), which indicates a significant role of hyperglycemia in the development of nephropathy in patients with type 1 diabetes.

Correlations between creatinine and GFR by Cockcroft-Gault and GFR by CKD-EPI were characterized by gender differences (greater values in women) and an increase in their strength synchronously with an increase in urinary albumin levels. In the same patients, the correlation of blood cystatin C levels with GFR on cystatin C, neither sex factor nor the degree of albuminuria did not affect the change in their strength. This indicates that the formula for determining GFR by cystatin C in the blood gives more reliable results than GFR, calculated on creatinine and works in the so-called "blind zone" of creatinine, regardless of gender.

Thus, a comprehensive analysis of medical data and correlation confirmed the diagnostic value of blood cystatin C as a marker of renal damage, which is more correctly calculated GFR and assess the impact of metabolic factors on the degree of diabetic nephropathy. The results indicate the feasibility of using cystatin C in the formation of groups at increased risk of diabetic nephropathy, predicting the phenotype of diabetic nephropathy for timely drug correction and prevention, reducing disability and mortality among patients with type 1 diabetes.

Key words: type 1 diabetes mellitus, diabetic nephropathy, cystatin C, creatinine, glomerular filtration rate, anthropometric parameters, risk factors.

Список публікацій здобувача за темою дисертації.

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Кривов'яз Ю. О. Нові підходи щодо ранньої діагностики діабетичної нефропатії у хворих на цукровий діабету 1 типу / Ю. О. Кривов'яз, Н. І. Гуріна, С. В. Літвінова, Н. І. Кравчук, Н. А. Кравчук, М. В. Власенко // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2013. – № 1, Т. 17. – 146–150.

2. Kryvoviaz Yu. O. General clinical and anthropometric parameters in patients with type 1 diabetes mellitus depending on the level of albumin in the urine / Yu. O. Kryvoviaz // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2020. – № 38. – С. 61–68.

3. Kryvoviaz Yu. O. Features of the frequency of angio-, retino- and neuropathy, general clinical and anthropometric parameters in patients with type 1 diabetes with different levels of albumin in the urine depending on the level of cystatin C / Yu. O. Kryvoviaz, V. S. Vernigorodskiy, I. V. Dzevulska, Yu. G. Shevchuk, P. S. Zhuchenko // Reports of Morfology. – 2020. – № 3, Т. 26. – С. 14–23.

4. Kryvoviaz Yu. O. Features of biochemical parameters in healthy and patients with type 1 diabetes mellitus with different levels of albumin in the urine / Yu. O. Kryvoviaz, V. S. Vernigorodskiy, Kumar Adarsh, I. V. Dzevulska, V. I. Kyrychenko // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2020. – № 39. – С. 23–28.

5. Kryvoviaz Yu. O. Features of lipid, carbohydrate metabolism and renal function in patients with type 1 diabetes and different levels of albumin in the urine depending on the level of cystatin C / Yu. O. Kryvoviaz, N. A. Shevchuk, I. V. Dzevulska, N. M. Bandurka, Yu. G. Shevchuk // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2021. – № 1, Т. 25. – С. 50–56.

6. Kryvoviaz Yu. O. Evaluation of the functional state of the kidneys in healthy and patients with type 1 diabetes with different levels of albumin in the urine /

Yu. O. Kryvoviaz, V. S. Vernigorodskiy, L. A. Cherkasova, O. P. Drachuk, Yu. V. Kordon // *World of Medicine and Biology*. – 2021. – № 2, Vol. 76. – P. 64–68.

7. Kryvoviaz Yu. O. Relationship between biochemical parameters and glomerular filtration rate by Cockcroft-Gault, CKD EPI and cystatin C in patients with type 1 diabetes / Yu. O. Kryvoviaz // *Вісник Вінницького національного медичного університету*. – № 2, Т. 25. – С. 261–265.

8. Кравчун Н. О. Сучасні діагностичні маркери діабетичної нефропатії / Н. О. Кравчун, Ю. О. Кривов'яз // *Проблеми ендокринної патології*. – 2012. – № 3. – С. 104–112.

9. Власенко М. В. Діабетична хвороба нирок / М. В. Власенко, Ю. О. Кривов'яз // *Здоров'я України*. – 2017. – № 1. – С. 48–51.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

10. Кривов'яз Ю. О. Цистатин С як маркер ранньої діагностики діабетичної нефропатії / Ю. О. Кривов'яз // *Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб : III міжнар. наук.-практ. конф. молодих вчених, 17-18 квіт. 2012 р. : тези доп.* – Вінниця, 2012. – С. 56–57.

11. Кривов'яз Ю. О. Рання діагностика діабетичної нефропатії / Ю. О. Кривов'яз, Н. І. Кравчук // *Актуальні проблеми сучасної медицини : IV (66) міжнар. наук.-практ. конгрес студентів та молодих вчених, 17-19 жовт. 2012 р. : тези доп.* // *Український науково-медичний молодіжний журнал*. – 2012. – С. 116–117.

12. Кривов'яз Ю. О. Цистатин С як маркер ризику серцево-судинних захворювань / Ю. О. Кривов'яз // *Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб : наук.-практ. конф., 11-12 квіт. 2012 р. : тези доп.* – Вінниця, 2012. – С. 51.

13. Кривов'яз Ю. О. Оцінка швидкості клубочкової фільтрації за креатиніном і цистатином С у хворих на цукровий діабет 1 типу / Ю. О. Кривов'яз // *Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології (Дванадцяті Данилевські читання) : наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 14-15*

берез. 2013 р. : тези доп. – Харків, 2013. – С. 77.

14. Кривов'яз Ю. О. Розрахунок ШКФ по цистатину С у пацієнтів із цукровим діабетом 1 типу / Ю. О. Кривов'яз // Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб : наук.-практ. конф., 25-26 квіт. 2017 р. : тези доп. – Вінниця, 2017. – С. 36.

15. Кривов'яз Ю. О. Рання діагностика порушень функції нирок при цукровому діабеті 1 типу / Ю. О. Кривов'яз // Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології, Двадцяті Данилевські читання : наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 4-5 берез. 2021 р. : тези доп. – Харків, 2021. – С. 104-105.

ЗМІСТ

	стор.
АНОТАЦІЯ	2
ЗМІСТ	13
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ	16
ВСТУП	17
РОЗДІЛ 1 РОЗПОВСЮДЖЕНІСТЬ, ФАКТОРИ РИЗИКУ, ПАТОГЕНЕЗ ТА ПІДХОДИ ДО ПРОФІЛАКТИКИ ДІАБЕТИЧНОЇ НЕФРОПАТІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	25
1.1. Розповсюдженість діабетичної нефропатії. Діабетична нефропатія та серцево-судинні, метаболічні розлади у хворих на цукровий діабет	25
1.2. Маркери діабетичної нефропатії при цукровому діабеті 1 типу	31
1.3. Основні принципи профілактики діабетичної нефропатії	42
РОЗДІЛ 2 ЗАГАЛЬНА МЕТОДИКА Й ОСНОВНІ МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ	49
2.1. Об'єкти дослідження	49
2.1.1. Клінічна характеристика обстежених хворих	49
2.1.2. Клінічна характеристика контрольної групи	53
2.2. Методи дослідження	55
2.2.1. Клінічні методи дослідження	55
2.2.2. Антропометричні методи дослідження	56
2.2.3. Біохімічні методи дослідження	56
2.2.4. Методи оцінки функції нирок	57
2.2.5. Методи статистичного аналізу	58

РОЗДІЛ 3 ОСОБЛИВОСТІ МІКРОСУДИННИХ ЗМІН ТА ПОКАЗНИКІВ ВУГЛЕВОДНОГО І ЛІПІДНОГО ОБМІНУ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 1 ТИПУ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД РІВНЯ АЛЬБУМІНУ В СЕЧІ	60
3.1. Клінічні показники у хворих з різним рівнем альбуміну в сечі	60
3.2. Біохімічні показники у здорових та хворих з різним рівнем альбуміну в сечі	70
3.3. Оцінка функції нирок у здорових та хворих з різним рівнем альбуміну в сечі	77
3.4. Особливості антропометричних показників у здорових та хворих з різним рівнем альбуміну в сечі	84
РОЗДІЛ 4 ОСОБЛИВОСТІ МІКРОСУДИННИХ ЗМІН ТА ПОКАЗНИКІВ ВУГЛЕВОДНОГО І ЛІПІДНОГО ОБМІНУ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 1 ТИПУ З РІЗНИМ РІВНЕМ АЛЬБУМІНУ В СЕЧІ ТА ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ПОКАЗНИКА ЦИСТАТИНУ С	92
4.1. Клінічні показники у хворих з різним рівнем альбуміну в сечі в залежності від показника цистатину С	92
4.2. Біохімічні показники у здорових та хворих з різним рівнем альбуміну в сечі в залежності від показника цистатину С	105
4.3. Оцінка функції нирок у здорових та хворих з різним рівнем альбуміну в сечі в залежності від показника цистатину С	113
4.4. Особливості антропометричних показників у здорових та хворих з різним рівнем альбуміну в сечі в залежності від показника цистатину С	124
РОЗДІЛ 5 ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК МІЖ ВЕЛИЧИНОЮ ШВИДКОСТІ КЛУБОЧКОВОЇ ФІЛЬТРАЦІЇ, РОЗРАХОВАНОЇ ЗА РІВНЕМ КРЕАТИНІНУ ТА	

ЦИСТАТИНУ С ТА ПОКАЗНИКАМИ МЕТАБОЛІЧНОГО СТАТУСУ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ КОРЕЛЯЦІЙНОГО АНАЛІЗУ	134
АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ	143
ВИСНОВКИ	167
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	169
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	170
ДОДАТКИ	199

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ,
СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ**

ДН – діабетична нефропатія

ХНН – хронічна ниркова недостатність

ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації

КФ – клубочкова фільтрація

ABGL – середнє значення глюкози крові;

ACR – альбуміно-креатиніновий коефіцієнт сечі;

BMI – індекс маси тіла;

BSA – площа поверхні тіла;

Cr – креатинін;

cysC – цистатин С;

DBP – діастолічний артеріальний тиск;

FBGL – глюкоза крові натще;

GFRC-G – ШКФ за Кокрофтом-Голтом;

GFR CKD EPI – ШКФ за CKD EPI;

GFRcysC – ШКФ за цистатином С;

HbA1c – глікований гемоглобін;

ht – довжина тіла;

INR – міжнародне нормалізоване відношення;

Microalbumin – мікроальбумінурія;

PPBGL – глюкоза крові через 2 год після навантаження;

PR – пульс;

SBP – систолічний артеріальний тиск;

TC – загальний холестерин;

TG – тригліцериди;

WC – обхват талії;

Wt – маса тіла

ВСТУП

Актуальність теми. Формування та прогресування ниркової недостатності у пацієнтів із цукровим діабетом представляє одну із головних і невирішених проблем сучасної охорони здоров'я. Досягнення останніх десятиліть в області профілактики, діагностики та лікування захворювань нирок є вражаючими, що дозволило знизити смертність від діабетичної нефропатії (ДН), скориговану на вік, приблизно на дві третини в індустріально розвинених країнах. Однак, як найбільш поширена причина госпіталізації і летальності у пацієнтів із цукровим діабетом, ДН і сьогодні залишається винятком серед цих обнадійливих тенденцій [38, 205,228].

Розвиток ДН обумовлено складною взаємодією між генетичними, нейрогормональними, запальними і біохімічними змінами, що впливають на функцію нирок. У зв'язку з цим все зростаюче клінічне значення відводиться як загальним біохімічним показникам, так і доклінічним раннім маркерам ДН [44, 37, 197]. Перші три стадії ДН неможливо діагностувати при традиційному обстеженні пацієнта, проте лише ці стадії є зворотніми за умови своєчасної і адекватної терапії. Ренальна функція може виявитися зниженою (більш ніж на 50 %) до того моменту, коли рівень креатиніну тільки перевищить верхню межу норми [6, 173]. А поява протеїнуриї, що є першою рутинною лабораторною ознакою ДН, свідчатиме вже за незворотне і глибоке ураження нирок. Тому для попередження розвитку та швидкого прогресування ДН необхідно застосовувати біомаркери (максимально неінвазивні, стабільні і чутливі), за допомогою яких можна виявляти її ранні стадії [46, 214, 223].

Було доведено, що рівень цистатину С істотно зростає вже на ранніх стадіях порушення функції нирок і володіє високою стабільністю накопичення в умовах повсякденної практики [59, 135, 147]. Даний білок виявлений практично у всіх тканинах людини і рідинах організму, який на відміну від креатиніну

менше схильний до впливу віку, раси або м'язової маси. Чим важче ниркова патологія, тим гірше цистатин С фільтрується в нирках і тим вище його рівень в крові. При збільшенні можна спрогнозувати несприятливий розвиток гострого ренального порушення і необхідність діалізу на початкових стадіях хвороби, що задовго передують стадії олігурії. Визначення рівня цистатину С в сироватці крові дозволяє якісно і коректно обчислити швидкість клубочкової фільтрації [78, 97, 209]. Дослідженнями доведено, що підвищений рівень цистатина С пов'язаний з ретино-, ангіо- і нейропатією і є незалежним чинником ризику для даних ускладнень поряд з тривалістю діабету і рівнями глікованого гемоглобіну [55, 82, 89, 210].

Описані вище закономірності були отримані переважно при дослідженні вибірок закордонних пацієнтів. Якщо це підтвердиться на вітчизняній популяції, подібний підхід може вплинути на зміну клінічної практики та служити підґрунтям для включення цистатина С як маркера для поліпшення стратифікації ризику нейропатії, ангіопатії і ретинопатії у осіб з цукровим діабетом. Ця група осіб з високим ризиком може отримати вигоду з більш ретельного спостереження і більш своєчасного втручання ще до виникнення незворотних і загрозливих ускладнень.

Виникає питання доцільності застосування цистатину С в складі багатомаркерних панелей для стратифікації ризику хронічної ниркової недостатності, серцево-судинних катастроф і ін.? Чи не будуть декілька маркерів в комплексі відображати те ж саме, що кожен окремо? І яким буде внесок цистатину С в таких випадках? Виходячи із результатів сучасних наукових робіт, можна сказати, що застосування багатомаркерних панелей засновано на тому, що різні маркери відображають важкість різних патологічних процесів, які у взаємодії зумовлюють єдину патологію [53, 57, 210, 211, 243]. У нашій роботі відповідь на ці питання можливо буде отримати в ході порівняльних досліджень значень біохімічних показників у здорових і хворих досліджуваних з різним рівнем альбуміну і цистатину С з наступним вивченням кореляційних зв'язків

показників ліпідного, вуглеводного і білкового обміну зі швидкістю клубочкової фільтрації, визначеною за Кокрофтом-Голтом, СКД ЕРІ та за цистатином С.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Тема дисертації затверджена Вченою радою Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова МОЗ України (протокол № 15 від 23 червня 2017 року). Робота є фрагментом науково-дослідних робіт кафедри ендокринології з курсом післядипломної освіти Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова "Інсулінорезистентність та гіперінсулінемія як фактори розвитку макроангіопатій у хворих на цукровий діабет: генез, діагностика та медична реабілітація" (№ держреєстрації 0110U003253) та "Взаємозв'язок між вуглеводним обміном, вітаміном Д3, інсулінорезистентністю та станом серцево-судинної системи в осіб з різними фенотипами ожиріння: генез, діагностика, профілактика" (№ держреєстрації 0120U101209). Здобувач є співвиконавцем вказаних науково-дослідних робіт та виконавцем наукових досліджень щодо вивчення ролі цистатину С у ранній діагностиці нефропатії у хворих на цукровий діабет 1 типу.

Мета дослідження. Підвищити ефективність ранньої діагностики діабетичної нефропатії у хворих на цукровий діабет 1 типу шляхом вивчення змін рівня цистатину С в сироватці крові та оцінки його зв'язку з перебігом захворювання.

Для реалізації поставленої мети були вирішені наступні основні **завдання**:

1. Вивчити гендерні відмінності та особливості клінічних проявів і ускладнень у хворих на цукровий діабет 1 типу в залежності від наявності та ступеню альбумінурії.
2. Дослідити рівні цистатину С в сироватці крові хворих на цукровий діабет 1 типу та оцінити їх зв'язок з перебігом захворювання, показниками функції нирок та маркерами ниркового ушкодження.
3. Проаналізувати маркери ниркового ушкодження, швидкість клубочкової фільтрації, клінічні та антропометричні параметри у хворих на цукровий

діабет 1 типу з різним рівнем альбуміну в сечі та додатковим поділом за рівнем в сироватці крові цистатину С.

4. Вивчити взаємозв'язки між індикаторами метаболічного стану та маркерами ураження нирок, їх функціонального стану; співставити діагностичну точність різних методів оцінки швидкості клубочкової фільтрації.

Об'єкт дослідження – функціональний стан нирок у хворих на цукровий діабет 1 типу.

Предмет дослідження – рання діагностика діабетичної нефропатії у хворих на цукровий діабет 1 типу на основі рівня цистатину С в сироватці крові.

Методи дослідження: епідеміологічний метод для отримання об'єктивних і репрезентативних даних про структуру контингенту досліджуваних осіб і фактори ризику діабетичної нефропатії у хворих на цукровий діабет 1 типу; загально-клінічні і лабораторно-біохімічні методи – для оцінки ступеню компенсації і важкості ускладнень цукрового діабету; методи оцінки швидкості клубочкової фільтрації – для визначення функціонального стану нирок; антропометричні – для встановлення особливостей будови та розмірів тіла у здорових і досліджуваних хворих на цукровий діабет 1 типу; статистичного аналізу – для обґрунтування об'єктивності результатів дослідження і здійснення порівняльного аналізу інформативності і точності різних методів оцінки ниркової функції.

Наукова новизна одержаних результатів. Уперше здійснено порівняльне відкрите комплексне одномоментне і ретроспективне дослідження клінічних, біохімічних, антропометричних, функціональних показників у хворих на цукровий діабет 1 типу в рамках пошуку найоптимальнішого комплексу маркерів ушкодження і дисфункції нирок для деталізації діагностики у хворих на цукровий діабет 1 типу при різних стадіях діабетичної нефропатії.

В результаті виконання цієї роботи отримані нові відомості про епідеміологію діабетичної нефропатії, ангіо-, ретино- і нейропатії у дорослого населення досліджуваного регіону. Встановлено, що дані ускладнення при

цукровому діабеті 1 типу в дорослому віці частіше розвивається у пацієнтів зі стажем захворювання більше 7-10 років, раніше маніфестує і проявляється у більш молодому віці у осіб жіночої статі (в середньому на 1,6 і 2,7 років раніше, ніж у чоловіків).

Встановлено, що у більшості пацієнтів з наростанням рівня альбумінурії відмічається прогресування макросудинних ускладнень, що потребує їх превентивного лікування та динамічного спостереження і дозволяє категоризувати цукровий діабет 1 типу не як суто ендокринну, а як ендокринно-судинну патологію.

Вперше визначено антропометричні індикатори ризику і прогресування діабетичної нефропатії у хворих на цукровий діабет 1 типу: менша довжина тіла, вага і площа поверхні тіла, обхват талії (у чоловіків) порівняно із контрольною групою і при наростанні рівня протеїнурії.

Вперше встановлено діагностичне значення цистатину С крові як раннього предиктора порушення ренальної функції у хворих з нормоальбумінурією, які не потрапляють в рамки загальноприйнятих критеріїв діабетичної нефропатії.

Зафіксовано особливості реагування серцево-судинної системи, показників порушення функції нирок, ліпідного, вуглеводного обміну, гемореології і гемостазу в умовах прогресування ДН.

Отримано нові дані про діагностичне значення визначення сироваткового рівня цистатина С, необхідність розрахунку швидкості клубочкової фільтрації на підставі даного показника з метою виявлення ранніх стадій ДН. Розмежовано показники оцінки функції нирок за доцільністю використання при ранніх та більш пізніх стадіях даного порушення. Визначено значимість цистатина С як предиктора формування ДН.

Практичне значення одержаних результатів. Встановлено ознаки, наявність яких дозволяє пацієнта з цукровим діабетом 1 типу віднести до групи високого ризику по формуванню діабетичної нефропатії: тривалість захворювання більше 10 років, наявність ангіо-, ретино- і нейропатії і поєднання

зазначених ускладнень з низьким зростом, вагою і площею поверхні тіла, артеріальною гіпертензією, тахікардією. Виявлені ознаки акцентують увагу лікарів-клініцистів на активне опитування і обстеження пацієнтів для раннього виявлення мікросудинних ускладнень при даному захворюванні.

Показано, що найбільше значення для прогресування ДН відіграють фактори підвищення глюкози натще в крові, глікованого гемоглобіну, а також екскреція з сечею мікроальбуміну.

Обґрунтовано включення у план обстеження хворих на цукровий діабет 1 типу визначення цистатина С в сироватці крові з розрахунком на основі його рівня швидкості клубочкової фільтрації в якості маркера ренального пошкодження, що має високі значення чутливості та специфічності.

З огляду на тісний взаємозв'язок підвищення сироваткового рівня цистатину С зі збільшенням рівня креатиніну на стадії протеїнурії, рекомендується досліджувати його вміст в якості маркера ендотеліальної та клубочкової дисфункцій нирок на всіх стадіях ДН.

Доведено можливість у пацієнтів з цукровим діабетом 1 типу з нормальною нирковою функцією в якості додаткового діагностичного критерію порушень функції нирок на доклінічній стадії ДН досліджувати рівень цистатина С. Це дозволяє намітити план профілактичних заходів, зокрема, заходів з попередження розвитку ДН і асоційованих з нею станів у хворих на цукровий діабет 1 типу.

Результати проведених досліджень використовуються в лекційних курсах та практичних заняттях на кафедрі ендокринології з курсом післядипломної освіти Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова та кафедрі внутрішньої медицини № 1 Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського; а також впроваджено в практичну роботу лікарів КНП «ВОКВЕЦ ВОР» та Університетської клініки Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова.

Особистий внесок здобувача. Авторка самостійно провела аналіз результатів історій хвороби, що дозволило сформулювати вибірку досліджуваних, написала аналітично-порівняльний огляд наукової літератури, розділ загальної методики й основних методів дослідження, усі глави власних досліджень дисертаційної роботи. Дисертанткою самостійно здійснено розробку основних теоретико-практичних положень наукового дослідження. Разом з науковим керівником проведено аналіз отриманих результатів та сформульовано висновки. У спільних з науковим керівником та колегами наукових публікаціях дисертантці належать основні результати стосовно епідеміології, ускладнень цукрового діабету 1 типу, структури контингенту досліджуваних, чинників ризику, стану компенсації функції внутрішніх органів, антропометричних особливостей хворих та доцільності застосування визначених маркерів ниркового ураження та їх ренальних функцій.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи викладені на: III міжнародній науково-практичній конференції молодих вчених «Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб» (Вінниця, 2012); науково-практичному конгресі студентів та молодих вчених «Актуальні проблеми сучасної медицини» (Київ, 2012); науково-практичній конференції «Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб» (Вінниця, 2012); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології (Дванадцяті Данилевські читання)» (Харків, 2013); науково-практичній конференції «Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб» (Вінниця, 2017); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології (Двадцяті Данилевські читання)» (Харків, 2021). Прийняла участь у всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасний мультидисциплінарний підхід до діагностики та лікування хворих на цукровий діабет» (Тернопіль, 2017); науково-практичній конференції

«Академічна ендокринологія» (Вінниця, 2017); науково-практичній конференції «Сучасні досягнення клінічної ендокринології» (Трускавець, 2018); науково-практичній конференції «Терапія 2018: досягнення та перспективи» (Вінниця, 2018); міжнародному симпозиумі «Лікування цукрового діабету та його ускладнень» (Львів, 2019); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Проблемні питання діагностики та лікування ендокринних захворювань» (Львів, 2020); науково-практичній конференції «Клінічна ендокринологія – від теорії до практики» (Харків, 2021).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 15 наукових праць (серед яких 7 - самостійних). 6 статей опубліковано в наукових фахових виданнях України (з них 1 стаття в журналі, що включений до міжнародної наукометричної бази Web of Science). 2 статті опубліковано в закордонному науковому журналі (Польща), 6 тез опубліковано у збірниках конференцій.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація представлена українською мовою на 227 сторінках (161 сторінка залікового машинописного тексту) і складається з анотації, змісту, переліку умовних позначень, символів, одиниць, скорочень і термінів, вступу, огляду літератури, загальної методики й основних методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, з яких 32 викладені кирилицею та 213 – латиницею, а також чотирьох додатків. Дисертація ілюстрована 52 рисунками та містить 37 таблиць.

РОЗДІЛ 1

РОЗПОВСЮДЖЕНІСТЬ, ФАКТОРИ РИЗИКУ, ПАТОГЕНЕЗ ТА ПІДХОДИ ДО ПРОФІЛАКТИКИ ДІАБЕТИЧНОЇ НЕФРОПАТІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Розповсюдженість діабетичної нефропатії. Діабетична нефропатія та серцево-судинні, метаболічні розлади у хворих на цукровий діабет

Діабетична нефропатія є загальною назвою для більшості ускладнень цукрового діабету з боку нирок. Цим терміном описуються діабетичні ураження «структурних елементів» нирок – клубочків та каналців, а також судин, що забезпечують їх живлення [38].

У всьому світі понад 400 мільйонів людей страждають на цукровий діабет і майже 600 мільйонів можуть захворіти до 2035 року. У країнах Європи «епідемія» ДН носить менш загрозливий характер, але утримується на рівні 20-25 % за потребою в екстракорпоральних методах лікування [101, 155]. Хвороба вражає пацієнтів серед усіх вікових, статевих, расових чи етнічних груп, незалежно від рівня доходів і освіти [24, 157, 245].

При такому суттєвому збільшенні кількості осіб, хворих на цукровий діабет 1 типу, ймовірно, що ДН стане вагомою причиною виникнення термінальних стадій хронічної хвороби нирок (ХХН). Діабетична хвороба нирок вражає близько 1/3 пацієнтів із цукровим діабетом 1 типу і асоціюється з підвищеним ризиком захворюваності, смертності та є провідною причиною термінальної стадії ниркової недостатності [38, 203, 228].

Здебільшого ДН розвивається через 4-5 років після верифікації цукрового діабету 1 типу. Частота виявлення ДН залежить від стажу захворювання. Так,

при тривалості цукрового діабету до 10 років частота становить 5-6 %, до 20 років – близько 20-25 %, до 30 років – 35-40 %, до 40 років – 45% [95].

В середньому пік розвитку ДН припадає на період 15-20 років перебігу цукрового діабету 1 типу і залежить від віку його дебюту. Дійсно, найбільша частота ДН (43-45 %) у пацієнтів із дебютом діабету у віці 11 – 20 років, 30-35 % – у віці 21-34 років і не перевищує 1-5 % при дебюті захворювання у віці старше 35 років [44, 96].

Тим не менш, це пошкодження може бути вже на ранній стадії цукрового діабету, і тривалий час воно може поглиблюватися без видимих ознак і проявів. Характерні симптоми: набряки, артеріальна гіпертензія, уремія розвиваються у багатьох хворих лише на пізній стадії недуги. При несприятливому результаті ренальна функція може припинитися. І єдиний спосіб в цьому випадку поліпшити стан хворого – це діаліз або трансплантація нирок [149].

Розвиток ДН зумовлений дією комплексу гемодинамічних, метаболічних та генетичних факторів, взаємодія яких призводить до клінічного прояву порушення. Пусковим фактором каскаду метаболічних порушень при ДН є гіперглікемія, яка зумовлює не лише біохімічне ураження структур нирки, але й такі гемодинамічні зміни, як внутрішньоклубочкова гіпертензія, клубочкова гіперфільтрація і мікроальбумінурія. Доведено виражену кореляцію між підвищеним рівнем глікозильованого гемоглобіну та прогресуванням ДН [216].

Пацієнти з даним порушенням мають високий серцево-судинний ризик, порівняно з пацієнтами з ішемічною хворобою серця. Ймовірність розвитку серцевої недостатності при цукровому діабеті 1 типу підвищується, навіть якщо врахувати вплив таких чинників, як вік, маса тіла, артеріальний тиск, рівень холестерину в плазмі і стан коронарних артерій [70].

ДН може бути маркером кумулятивного ураження судин внаслідок діабету або може спричиняти серцево-судинні захворювання через декілька механізмів, таких як порушення регуляції артеріального тиску, затримка уремичних токсинів, анемія та змінений мінеральний обмін [214].

Зниження коефіцієнта ШКФ і збільшення альбумінурії є незалежними факторами ризику серцево-судинної смертності. ДН асоціюється з ІХС та з підвищеним ризиком смерті та нефатальних серцево-судинних наслідків після інфаркту міокарду [79].

Поряд із серцевою недостатністю, раптовою серцевою смертю підвищується відносний ризик ішемічного та геморагічного інсульту. Високий ризик ішемічного інсульту у пацієнтів з ДН, ймовірно, часто пов'язаний із високою поширеністю фібриляції передсердь у цій популяції та на тлі зниження ШКФ і/або альбумінурії він поступово зростає [227].

Діабетична енцефалопатія розглядається як типове ускладнення порушення метаболізму нейронів і білої речовини центральної нервової системи в результаті хронічної гіперглікемії і порушення функції нирок. Діабетична енцефалопатія характеризується електрофізіологічними, структурними, нейрохімічними та дегенеративними змінами нейронів. Навіть за відсутності очевидних проявів у вигляді інсультів або набряку мозку зазначені патологічні стани можуть викликати поступово наростаючі порушення когнітивних функцій. Окрім хронічної гіперглікемії та дисліпідемії, діабетична енцефалопатія є найважливішим фактором ризику когнітивної дисфункції, збільшення частоти деменції та, отже, хвороби Альцгеймера, яку також називають «діабетом 3 типу» [64, 224].

Мозок використовує глюкозу як основне паливо для виробництва енергії, насамперед шляхом окисного обміну. Проте хронічне підвищення рівня глюкози в крові в кінцевому підсумку призведуть до ушкодження мозку. Отже, індукована гіперглікемією нейротоксичність зазначається як одна з основних причин діабетичної енцефалопатії [155].

Пацієнти із цукровим діабетом 1 типу можуть страждати не лише на ішемічну хворобу артерій та гіпертонічну хворобу, але і мають діабетичну кардіоміопатію, яка тісніше пов'язана з мікросудинною системою, ніж макросудинні ускладнення діабету. Важливо відмітити раннє виникнення

серцевої дисфункції при та високу поширеність серцевої недостатності (СН) зі збереженою систолічною функцією лівого шлуночка. Навіть легкі ступені ДН пов'язані із підвищеним ризиком СН, який зростає із погіршенням функції нирок [112, 192].

Механізми, що лежать в основі розвитку СН у пацієнтів з діабетом, особливо у тих, хто страждає на нефропатію, різноманітні і взаємопов'язані, включаючи не тільки патофізіологічні зміни, які розвиваються як прямий наслідок гіперглікемії та ниркової дисфункції, але також пов'язані із загальною супутньою патологією метаболічного синдрому. У таких пацієнтів виявляють те, що називається «кардіотоксичною тріадою»: серцева ішемія, гіпертонія та діабетична кардіоміопатія, які в комплексі призводять до фіброзування, гіпертрофії та, зрештою, дисфункції міокарда [143, 154].

У пацієнтів з цукровим діабетом 1 типу розвиток артеріальної гіпертензії, зумовлений переважно прогресуванням діабетичної нефропатії, є вторинною. Вторинна ниркова артеріальна гіпертензія при цукровому діабеті 1 типу викликається підвищенням активності тканинної ренін-ангіотензинової системи. Підвищення систолічного і діастолічного тиску у даної категорії хворих відмічається через 10-15 років після початку захворювання і сходиться з діагностикою діабетичної нефропатії. Крім того, у розвитку діабетичної нефропатії і артеріальної гіпертензії у пацієнтів із цукровим діабетом 1 типу певну роль відіграє обтяжена спадковість стосовно артеріальної гіпертензії. Отже, у частини хворих осіб вже існує схильність до підвищення систолічного і діастолічного тиску, що суттєво підвищує ризик діабетичної нефропатії. Про це говорить той факт, що серед батьків хворих на цукровий діабет 1 типу було зафіксовано вищу поширеність артеріальної гіпертензії, ніж в цілому в популяції [34, 226].

У патогенезі нейропатії, що також належить до пізніх ускладнень цукрового діабету, значне місце відводиться первинному ураженню судин, що беруть участь в кровопостачанні периферичних відділів нервової системи. Серед

ускладнень діабету група клінічних синдромів, спричинених ураженням периферичної та вегетативної нервової систем, на сьогоднішній день є найбільш поширеною. Зазвичай їх називають різними формами невропатії. Ці синдроми спричинені дифузним та вогнищевим ураженням нервової системи і зустрічаються приблизно у половини всіх хворих на діабет [66].

Найбільш поширеною формою діабетичної невропатії є дистальна симетрична полінейропатія, при якій зазвичай уражаються кисті та нижні кінцівки. Інші дифузні невропатії включають вегетативні невропатії (серцева вегетативна невропатія, порушення моторики шлунково-кишкового тракту, діабетична цистопатія та імпотенція). Фокальні невропатії, хоча і рідше, але включають дисфункцію окремих периферичних нервів, що призводить до ізольованих мононейропатій, або ще рідше – нервових корінців, що призводить до радикулопатії або полірадикулопатії [89].

Ретинопатія, що загрожує зору, рідко зустрічається у хворих на цукровий діабет 1 типу у перші 3-5 років цукрового діабету або до статевого дозрівання. Протягом наступних двох десятиліть майже у всіх хворих на цукровий діабет 1 типу розвивається ретинопатія. Діабетична ретинопатія прогресує від легких непроліферативних аномалій, що характеризуються підвищеною проникністю судин, до проліферативної діабетичної ретинопатії, що характеризується зростанням нових кровоносних судин на сітківці та задній поверхні склоподібного тіла. Макулярний набряк, що характеризується потовщенням сітківки з негерметичних судин, може розвиватися на всіх стадіях ретинопатії [222].

Втрата зору внаслідок діабетичної ретинопатії є наслідком декількох механізмів. Центральний зір може погіршуватися із-за набряку жовтої плями або відсутності перфузії капілярів. Нові кровоносні судини та скорочення фіброзної тканини можуть спотворити сітківку ока та призвести до тракційного відшарування сітківки, спричиняючи серйозну та часто незворотну втрату зору. Крім того, нові кровоносні судини можуть кровоточити, приводячи до наступних

ускладнень – преретинального або склоподібного крововиливу. Нарешті, неоваскулярна глаукома, може бути причиною втрати зору [237].

Відомо, що цукровий діабет супроводжується порушенням не лише вуглеводного, але і білкового і жирового обміну, що є предиктором для розвитку ангіопатії. Характеристика ураження судин великого і середнього калібру при цукровому діабеті 1 типу (макроангіопатія) практично не відрізняється від атеросклеротичного, яке має місце і у осіб без діабету, за винятком того, що зазначене ураження судин у перших зустрічається на 8-10 років раніше, ніж у їх однолітків, які не страждають на дане захворювання [183].

Дійсно, при цукровому діабеті є достатня кількість додаткових факторів, що беруть участь у розвитку макро- і мікросудинних ускладнень. Одним із таких чинників є (поряд з вуглеводним) порушення обміну ліпідів, яке більшою мірою і більш часто має місце при цукровому діабеті 1 типу. Декомпенсація захворювання супроводжується порушеннями і жирового обміну, тому що ці два види обміну речовин настільки взаємозалежні, що навіть при короткочасних змінах вуглеводного обміну виявляються порушення різного ступеня вираженості і в обміні ліпідів [166].

Гіперглікемія є найважливішим фактором ураження нирок і прогресування ниркової недостатності. Смертність від пов'язаної з цукровим діабетом патології нирок збільшується на 12 % щорічно. Гостроту цієї проблеми додає наявність тривалого періоду ниркової дисфункції, що латентно перебігає. Цей патологічний стан може тривати роками, поступово посилюючись та переростаючи в явну патологію, що проявляється клінічними маркерами хронічної діабетичної нефропатії і декомпенсацією ренальної функції. Саме тому, особливо важливо виявити початковий період дисфункції нирок [245].

Гіперліпідемія являється одним із факторів прогресування ДН, оскільки процес формування гломерулосклероза і атеросклеротичної бляшки на стінці судин аналогічні. Це знаходить пояснення в структурній подібності мезангіоцитів клубочків з гладком'язовими клітинами артерій. Ліпіди, що

профільтрувались в первинну сечу, можуть вражати клітини ниркових каналців. У більшості хворих на цукровий діабет 1 типу виявляється дисліпідемія: збільшуються рівні тригліцеридів, загального холестерину, ліпопротеїдів низької щільності і дуже низької щільності. Водночас виявляються низькі рівні ліпопротеїдів високої щільності [151].

Таким чином, виявлення та управління факторами ризику діабетичної нефропатії, а також своєчасна діагностика та оперативне лікування стану мають першорядне значення для ефективного лікування. Різноманітні фактори ризику сприяють розвитку та прогресуванню ДН, включаючи підвищений рівень глюкози, тривалість діабету, високий кров'яний тиск, ожиріння та дисліпідемію. Більшість із цих факторів ризику піддаються модифікації за допомогою протидіабетичного, гіпотензивного або ліпідознижуючого лікування та зміни способу життя. Суворе управління модифікованими факторами ризику є важливим для запобігання та затримки зниження функції нирок. Рання діагностика ДН є ще одним важливим компонентом лікування діабету та таких його ускладнень, як нейропатія, ретино- і ангіопатія.

1.2. Маркери діабетичної нефропатії при цукровому діабеті 1 типу

Діабетичну нефропатію можна виявити на ранніх стадіях за результатами біохімічного дослідження сечі. Альбумінурія та оцінювана швидкість клубочкової фільтрації є діагностично-прогностичними біомаркерами даної патології, які широко використовуються в клінічній практиці [88, 225].

Загальновизнаним раннім маркером ураження нирок при цукровому діабеті є мікроальбумінурія, поява якої відповідає III стадії діабетичної нефропатії. Збільшення альбуміну в ультрафільтраті зумовлено, головним чином,

клубочковим ураженням і відповідно – зниженням швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) [88].

В нормі екскреція альбуміну з сечею складає менше 30 мг/добу. Діагностування «високої нормальної» екскреції альбуміну у осіб з цукровим діабетом є предиктором розвитку мікроальбумінурії. Протягом доби діапазон в зміні екскреції альбуміну у здорових осіб і у хворих на цукровий діабет 1 типу становить 40-43 % [87].

Ступінь альбумінурії у даної категорії хворих використовується як важливий незалежний маркер спричиненого діабетом ушкодження нирок, для класифікації важкості захворювання, для визначення, коли пацієнта необхідно направити до нефролога, а також як керівництво для вибору лікувальної стратегії [147].

За даними ряду робіт, наявність мікроальбумінурії суттєво збільшує ризик серцево-судинних порушень і смертності від них у хворих на цукровий діабет 1 типу. У даної категорії пацієнтів мікроальбумінурія і нефро-кардіальна смертність мають позитивну кореляцію [238].

Як альбумінурія, так і ШКФ є неспецифічними маркерами ДН, оскільки вони змінюються при більшості хронічних гломерулопатій. Це було доведено шляхом біопсії нирок, в ході яких виявився високий відсоток хворих, у яких не було діабетичної нефропатії, але виявлено інші захворювання нирок або змішані форми. До того ж, такі супутні захворювання як ожиріння, гіпертонія та судинні захворювання також можуть сприяти зниженню ШКФ у хворих на цукровий діабет [67, 218].

Альбумінурія і ШКФ як прогностичні засоби мають певні обмеження, оскільки у пацієнтів з мікроальбумінурією ДН може як прогресувати до макроальбумінурії, так і регресувати до нормоальбумінурії [152]. Більше того, ШКФ може неточно відображати ступінь тяжкості ураження нирок та в момент, коли ШКФ досягає порогу 60 мл / хв / 1,73 м² майже 60 % нефронів вже втрачено.

Насправді зниження ШКФ в половині всіх випадків структурних порушень гломерулярного апарату може відбуватися і без мікроальбумінурії. В цілому, вона (мікроальбумінурія) не обов'язково прогнозує розвиток протеїнурії, а зниження ренальної функції (згідно падіння ШКФ) не обов'язково пов'язано з розвитком альбумінурії. Більш того, прогресування важкої нефропатії може відбуватися без протеїнурії. У зв'язку з цим на сьогодні залишається актуальним пошук ранніх маркерів ураження нирок при цукровому діабеті [213].

Ще більш ускладнює справу те, що при розширенні судин аферентної артеріоли при цукровому діабеті ШКФ може збільшуватися навіть за відсутності втрати нефрону. Це має важливе прогностичне значення для пацієнта без ураження нирок та пацієнта, у якого використано весь нирковий функціональний резерв до компенсації пошкодження нирок. Вони можуть мати ідентичний ШКФ, але їх прогнози різко відрізняються [223].

Доведено, що «безпосередній» вимір ШКФ, при якому використовуються ендогенні маркери, є кращим критерієм («золотий стандарт») оцінки ниркових функцій. Однак при використанні таких ендогенних речовин, як, інулін, потрібно враховувати логістику методу. Ця процедура є доревартісною, вельми тривалою і трудомісткою, може виконуватися лише в спеціалізованих лабораторіях [62].

Зазвичай визначення ШКФ проводять за рівнем сироваткового креатиніну або за допомогою обчислювальних формул, що базуються на концентрації креатиніну. На практиці широко застосовуються формули Cockcroft DW, Gault MH, MDRD і СКД-ЕРІ. Розрахунок ШКФ за Кокрофтом-Голтом здійснюється за кліренсом креатиніну, а спосіб MDRD налаштований на кліренс йоталамата. Креатинін, на відміну від останнього, екскретується як за допомогою секреції, так і фільтрації. Результати обчислення ШКФ за Кокрофтом-Голтом більш точні, ніж за формулою MDRD, що створювались при обстеженні мешканців Північної Америки, і не можуть застосовуватись до представників інших регіонів [168].

Застосування формули СКD-EPI для оцінки ШКФ більш достовірно співвідноситься з результатом, що отриманим референтним методом з кліренсом плазмового ^{99m}Tc -ДТПА [92].

З прогресуванням ДН, ураження клубочків супроводжується зміною в їх мікроциркуляції – гіперфільтрацією в раніше інтактних клубочках з неминучим збільшенням внутрішньоклубочкового тиску. При гіперфільтрації з внутрішньоклубочковою гіпертензією поступово залучаються інші клубочки і каналці, що, в подальшому призводить до гломерулосклерозу і каналце-інтерстійного фіброзу. Теорія неправильного циклу внутрішньоклубочкової гіпертензії та гломерулосклероза підтверджується тим, що лікувально-профілактичні заходи першопочаткової гіперфільтрації позитивно впливають на підтримку нормальної ступеня клубочкової фільтрації (КФ) [185, 223].

У хворих із повторно діагностованим діабетом, ступінь КФ починає знижуватися ще до появи альбумінурії. Беручи до уваги слабкі кореляції або їх відсутність між протеїнурією / альбумінурією і ступенем гломерулярної фільтрації можна припустити, що показник альбуміну сечі характеризується недостатньою чутливістю і специфічністю для виявлення «ранніх» і доклінічних стадій діабетичної нефропатії [73, 144].

В хронічних випадках ДН функція нирок краще корелює зі ступенем каналце-інтерстиціального ураження, ніж пошкодження клубочкового [90], що спонукає до пошуку маркерів для каналців для вимірювань функцій нирок у хворих з діабетичною нефропатією.

Сечові каналцеві маркери можуть збільшуватися у хворих на цукровий діабет ще до встановлення діагнозу мікроальбумінурія, що дозволяє їх віднести до ранніх маркерів нормоальбумінуричної ДН. З каналцевих біомаркерів сечі найбільш застосовуються молекула ниркового пошкодження 1-го типу, нейтрофільний желатиназо-асоційований ліпокалін та протеїн, який зв'язує жирну кислоту печінки [90].

Молекула пошкодження нирок-1 (МПН-1) є трансмембранним білком, експресія якого не піддається вимірюванню в нормальних клітинах проксимальних каналців, але помітно підвищується при ранніх (доклінічних) ураженнях нирок [201, 221]. Його присутність у сечі є надзвичайно специфічною для пошкодження нирок і може служити корисним біомаркером для пошкодження проксимальних каналців нирок, що полегшує ранню діагностику захворювання [68].

Значно вищі рівні даного показника у хворих на цукровий діабет 1 типу порівняно з групою контролю, у хворих на цукровий діабет з мікроальбумінурією порівняно з групою з нормоальбумінурією, кореляції з альбуміном у сечі, альбумін-креатиніновим співвідношенням, креатиніном, сечовиною крові та азотом сечовини крові, низькими показниками ШКФ вказують на можливе його клінічне застосування в якості додаткового маркера для раннього виявлення ДН [33], а кореляції із сечовим ІЛ-18 та ангіотензиногеном, тривалістю діабету, глікемічним контролем, індексом маси тіла, систолічним та діастолічним артеріальним тиском – для прогнозування ДН з урахуванням інших факторів ризику [122].

Ліпокалін, зв'язаний із нейтрофільною желатиназою (Neutrophil Gelatinase-associated lipocalin – NGAL) виробляється у відповідь на пошкодження ниркових каналців [57].

На можливість його клінічного застосування в якості додаткового маркера для раннього виявлення ДН вказують наступні дані: помітно вищий рівень у пацієнтів з діабетом порівняно зі здоровими особами, позитивні кореляції із сироватковим цистатином С, креатиніном, протеїнурією, альбумінурією, співвідношенням альбумін-креатинін [239]. NGAL суттєво корелює із тривалістю захворювання, глікованим гемоглобіном, сечовим інтерлейкіном-18 та ангіотензиногеном.

Рівні показника в сечі були значно вищими у групі мікроальбумінурії порівняно з нормоальбумінурією, позитивно корелювали з показниками функції нирок як при цукровому діабеті, так і при переддіабеті [229].

Білок, що зв'язує жирну кислоту печінки (liver-type fatty acid-binding protein, L-FABP) бере участь у внутрішньоклітинному метаболізмі і транспорті жирних кислот. L-FABP виділяється в проксимальних і дистальних каналцях нирки, збільшення його рівня пов'язане зі структурним і функціональним порушенням ниркових каналців при ДН [118, 119].

L-FABP, на відміну від інших маркерів ураження нирок – KIM-1 та N-GAL є більш значущим предиктором подальшого зниження ШКФ, незалежним від рівня альбуміну в сечі [19].

Ретинол-зв'язуючий білок (RBP, retinol binding protein) і β 2-мікроглобуліну (β 2-microglobulin) фільтруються в клубочках і потім частково реабсорбуються в проксимальних каналцях нирок. При пошкодженні каналців, внаслідок зниження реабсорбції, відзначається збільшення екскреції даних пептидів, в зв'язку з чим їх використовують в якості маркерів предикторів розвитку ДН. У пацієнтів з цукровим діабетом 1 типу, встановлено підвищення екскреції RBP і β 2-мікроглобуліну з сечею порівняно з групою контролю, а також наявна пряма кореляція між концентрацією білків, з тригліцидами, креатиніном, систолічним АТ, екскрецією альбуміну з сечею, глікемією і тривалістю захворювання [164, 240]. Крім того, виділення RBP з сечею було вищим у пацієнтів з макро- та / або мікросудинними ускладненнями діабету порівняно з хворими без них, у пацієнтів з мікроальбумінурією – у порівнянні з нормоальбумінурією [171].

N-ацетил-бета-D-глюкозамінідаза (NAG) є гідролітичним лізосомальним ферментом, який знаходиться переважно в проксимальних каналцях і суттєво підвищується у пацієнтів з діабетом порівняно зі здоровими досліджуваними. Встановлені значні позитивні кореляції показника із сироватковим цистатином С, креатиніном, альбуміном і альбуміно-креатиніновим співвідношенням,

тривалістю захворювання і незадовільним контролем глікемії (глікований гемоглобін) та зворотні з ШКФ, що вказує на можливе клінічне застосування в якості додаткового маркера для раннього виявлення ДН [50, 63, 208].

Рівень NAG був значно вищим у групи пацієнтів з мікроальбумінурією порівняно з досліджуваними з нормоальбумінурією [163, 231]. Показник у 9 разів був вищим у групі з нормоальбумінурією порівняно з групою контролю. У той же час рівень альбуміну та ШКФ в зазначених групах спостереження суттєво не відрізнялись. Межове значення 3 од/л NAG демонструє чутливість 96,1 % і специфічність 100 % розрізнення контрольної групи від пацієнтів з мікроальбумінурією [53]. Підвищення рівня NAG у пацієнтів з різним ступенем альбумінурії відбувається паралельно з наростанням альбумінурії [169].

Альфа-1 мікроглобулін (A1M) – це білок з малою молекулярною масою, присутній у різних рідинах організму. Його підвищення рівня в сечі може бути ранньою ознакою ураження проксимальних відділів каналців [60].

Рівень A1M у сечі більше у 7-10 разів у діабетичних пацієнтів порівняно з групою контролю. Показник безпосередньо корелює з екскрецією альбуміну в сечі, креатиніном, альбуміно-креатиніновим співвідношенням, глікованим гемоглобіном, тривалістю і важкістю діабету, глюкозою крові натще і після навантаження [178].

Відмічено вищий рівень A1M у пацієнтів з нормоальбумінурією порівняно зі здоровими особами та у пацієнтів з мікроальбумінурією – порівняно з хворими з нормоальбумінурією [202].

Бета (β) 2-мікроглобулін (B2-M) є низькомолекулярним білком, що виробляється усіма клітинами, що експресують антиген комплексу гістосумісності I класу. Збільшення B2-M у сечі вказує на дисфункцію і пошкодження каналців. Рівень B2-M має середні та сильні прямі кореляції з альбуміном у сечі, глюкозою крові через 2 години після їжі та тривалістю і важкістю цукрового діабету 1 типу та зворотні зі ШКФ [35, 161].

Екскреція даного білка значно вища у пацієнтів із мікроальбумінурією порівняно з нормоальбумінурією та групою контролю. В той час як екскреція альбуміну все ще знаходиться в межах норми збільшення, В2-М сигналізує про дисфункцію проксимальних канальців [159].

Запальні цитокіни також знаходять своє застосування в якості біомаркерів при ДН. Опубліковані в літературі дані досліджень протягом останніх 5 років пов'язують патогенез ДН із запальними процесами, яким притамана інфільтрація лейкоцитів з утворенням цитокінів на різних стадіях ураження в клубочковому відділі [81, 127, 184, 187].

Запальні цитокіни діють як плейотропні плеінопептиди, які регулюють запальні та імунні реакції і сигналізують про різні патологічні процеси, включаючи ДН. Між прозапальними цитокінами і ступенем прогресування ДН виявлено позитивний взаємозв'язок [47].

Особливу увагу слід приділити молекулам міжклітинної адгезії. У хворих із цукровим діабетом 1 типу, ускладненим ДН, виявлено підвищену концентрацію моноцитарного хемоаттрактантного білка-1 в клубочках і канальцях нирок [244].

Окислювальне навантаження, як стало відомо, зумовлює прогресування цукрового діабету та такого його ускладнення як ДН. Важливими є дані про істотну кореляцію між вмістом 8-oxodG (продукту окисного руйнування ДНК) і ступенем важкості ДН і ретинопатії [182].

Підвищений рівень гепарансульфату, пептидно пов'язаного і вільного гідроксипроліну в сечі відображає початкові стадії ураження клубочків при цукровому діабеті 1 типу. Підвищення екскреції даної сполуки спостерігається у хворих досліджуваних порівняно з контрольною групою і збільшується в міру зростання альбумінурії і стажу ДН [83].

Одним із перших елементів ниркової тканини, який вражається патологічним процесом, є мікросудинне русло, отже дослідження стану ендотелію є необхідною ланкою діагностики ДН [55].

Оксид азоту належить до біохімічних маркерів порушення функціонального стану ендотелію, він регулює активізацію і послідовність запуску інших біологічно активних речовин, що синтезуються ендотелієм. Цьому маркеру належить провідна роль в антиатерогенезі. У хворих на цукровий діабет 1 типу знижується вміст оксида азоту в тромбоцитарних мембранах, щовідіграє важливу роль у розвитку судинних ускладнень цукрового діабету, зокрема, ДН [200].

Підвищення концентрації симетричного диметиларгініна виявлено при ренальній патології і вказує на ризик смерті, пов'язаної з нирковою недостатністю. Встановлено достовірний кореляційний взаємозв'язок між даним показником і референс-методом вимірювання ШКФ за кліренсом інуліну [206].

Ретінол-сполучаючий білок і b2-мікроглобулін реабсорбуються в ниркових проксимальних каналцях і позитивно корелюють з терміном маніфестації ДН [48, 130].

Одним із представників продуктів позаклітинного матриксу є пігментний епітеліальний фактор, який пригнічує серінові протеази. Екскреція із сечею даної речовини є вищою у хворих з ДН, порівняно із групою здорових людей. Встановлено позитивна кореляція між пігментним епітеліальним фактором і концентрацією альбуміну і сечі [109].

Оскільки в генезі цукрового діабету 1 типу має місце генетична компонента, поряд з біохімічними показниками в даний час активно розробляються антропологічні методи виявлення груп ризику по розвитку даного захворювання і виділення на їх основі ознак, що беззаперечно мають діагностичну цінність [167].

Ряд науковців при дослідженні осіб, хворих на цукровий діабет 1 типу, встановили, що їм притаманні більш низька довжина тіла, збільшений обхват талії та підвищене накопичення абдомінального жиру. У жінок визначалась низька маса кісткового і м'язового компонентів поряд з високою масою

жирового компоненту. У чоловіків у всіх компонентах була помірно низька маса [93, 207].

Наразі розвиток методів персоналізованої медицини засновано на виборі лікувально-діагностичних та профілактичних засобів, які були б оптимальними для пацієнта, з урахуванням його генетичних особливостей. Одним із напрямів удосконалення методів персоналізованої медицини є клінічна протеоміка, до завдань якої належить пошук біомаркерів різних захворювань. Широке застосування знаходить новий метод ідентифікації і прогнозу ДН – протеомний аналіз сечі [28, 186].

Аналіз спектру протеома / пептидоми сечі методом капілярного електрофореза- мас-спектрометрії може належним чином ідентифікувати об'єкти з діабетичною нефропатією, у яких постійно спостерігається дисрегуляція фрагментів колагену [76].

Отримання кількісних даних про екскрецію різних білків ниркою методами протеоміки на основі мас-спектрометрії наразі абсолютно реально. Розроблено безліч методичних підходів, що дають відтворювані і точні, в тому числі кількісні, дані по протеом сечі людини. Встановлено, що сечові біомаркери у пацієнтів із ДН відрізняються від групи контролю на 40 білків. Завдяки дослідженню білкового спектра сечі стає можливим прогнозування маніфестації ренальних ускладнень орієнтовно за 4 роки до розвитку мікроальбумінурії [196].

Підвищений ступінь виділення орозоумукоїда в сечу деякими науковцями розглядається як незалежний чинник ризику для ДН [84, 234]. Додатково до проведених досліджень основних маркерів і регуляторів фіброзу тканини при патогенезі ДН слід ще встановити, чи мають їх рівні в біологічних рідинах клінічне застосування.

Визначення фактору росту сполучної тканини колагену типу IV в плазмі і сечі є перспективним при даному ускладненні цукрового діабету. Так, збільшення в сечі колагену типу IV добре співвідноситься із кількістю альбуміну в сечі та зі змінами ШКФ [117].

В ході оцінки придатності застосування виділених в сечу білків, модифікованих випереджаючим глікуванням (AGE) в якості біомаркерів ДН встановлено істотний зв'язок між ступенем альбумінурії і останніми [191].

Подоцитурія є маркером ураження ниркового фільтра. Відділення гломерулярних подоцитів з подальшим їх відшаруванням в сечу відіграє головну роль в патогенезі та прогресуванні ДН. Подоцитурія виявляється у пацієнтів із цукровим діабетом як на стадії мікроальбумінурії, так і при макроальбумінурії порівняно з відсутністю цього феномена в контрольних групах [80].

Наразі трансформуючий фактор росту (TGF- β) застосовується як один з ключових медіаторів ниркового ушкодження. Підвищення його екскреції у пацієнтів із цукровим діабетом з мікро- і макроальбумінурією вдвічі більше порівняно із групою контролю [74, 100].

Також виявлено, що у пацієнтів із цукровим діабетом 1 типу і ДН збільшення вмісту CTGF (фактор росту сполучної тканини) в плазмі крові корелює зі зниженням ШКФ і є предиктором розвитку уремії. Фактор росту ендотелію судин (VEGF) можна вважати одним із ключових чинників ушкодження нирок, оскільки він сприяє підвищенню проникності капілярів клубочків, активації синтезу складових позаклітинного матриксу та проліферації мезангіоцитів. Описано літературні дані про застосування даного показника для динамічної оцінки перебігу та прогнозу ДН [2].

Нефрин рахується одним з основних специфічних білків подоцитів, що утворює фільтраційні щілини і в нормі його екскреція з сечею відсутня. Визначення даного білка в сечі у 30 % до розвитку підвищеної екскреції альбуміну вказує на можливість застосування нефрину для раннього прогнозування ДН [132]. Також доведено достовірну позитивну кореляцію між кількісним рівнем міндіна в сечі і альбумін / креатиніновим співвідношенням [162].

Оскільки креатинін та його похідні не можуть бути найкращими маркерами для визначення функції нирок (особливо в присутності клубочкової

протеїнурії / альбумінурії), було запропоновано застосування такого низькомолекулярного білка як цистатин С. Цистатин С легко фільтрується клубочками та повторно абсорбується нирковими канальцями, що дозволяє йому бути «незалежним» від віку, маси тіла, циркадних змін [113, 243].

При погіршенні функції канальців нирок може спостерігатися збільшення концентрації цистатину С у 200 разів. Коли дані про рівні в крові цистатину С і креатиніну компонувалися в більш складні рівняння, вони виявилися нечутливими до визначення невеликого рівня зниження маси нефронів, особливо це стосувалось хворих з добре збереженими нирковими функціями або за наявності протеїнурії [115, 189].

Дані порівняльного аналізу кореляції сироваткового рівня цистатину С з показником ШКФ обґрунтували його діагностичну цінність для розрахунку ШКФ за цистатином С [111, 242]. Розрахунок ШКФ цистатином С більш точний, ніж за сироватковим рівнем ендogenous креатиніну. Чутливість методу визначення цистатину С в сечі сягає 70 % по завершенню двохрічного стажу перебігу цукрового діабету 1 типу [56].

Визначення ШКФ за цистатином С навіть без врахування антропометричних показників дає більш точні результати, ніж визначення ШКФ за креатиніном при урахуванні таких показників, як стать, вік і вага тіла [97].

Опубліковано ряд робіт [51, 85, 97, 233], присвячених дослідженню цистатину С при ДН, проте яка його роль в комплексному обстеженні ренальних функцій у хворих на цукровий діабет 1 типу залишається ще маловивченою.

1.3. Основні принципи профілактики діабетичної нефропатії

Профілактика діабету серед загальної популяції є найефективнішим засобом мінімізації впливу ДН, а розуміння факторів ризику її розвитку може

допомогти з ранньою ідентифікацією та втручанням. Серед факторів, що впливають на швидкість виникнення та прогресування ДН виділяють немодифіковані (вік на момент постановки діагнозу, сімейний анамнез, освіта, чоловіча стать) та потенційно модифіковані (вживання алкоголю, гіперглікемія, гіперліпідемія, гіпертонія, ожиріння, фізична активність, соціальні умови) [61, 86].

Ефективне використання рекомендацій щодо скринінгу, стратегій лікування та направлення на субспеціальність може допомогти запобігти прогресуванню ДН. У сучасних реаліях розглядається роль лікарів первинної ланки медичної допомоги у веденні пацієнтів з ураженням нирок при цукровому діабеті 1 типу [78, 108].

Не слід залишати без уваги рекомендації відносно скринінгу функції нирок у хворих із цукровим діабетом 1 типу. Так, не менше одного разу на рік слід проводити аналіз рівня альбуміну в сечі, співвідношення альбумін-креатинін, оцінювати ШКФ у пацієнтів із цукровим діабетом 1 типу (стаж ≥ 5 років захворювання). З метою контролю при застосуванні інгібіторів АПФ і БРА або діуретиків необхідно періодично проводити аналіз рівня калію і креатиніну і в сироватці крові. У пацієнтів з оціночною ШКФ < 60 мл / хв / $1,73$ м² слід визначати і управляти потенційними ускладненнями ДН, а при ШКФ < 30 мл / хв / $1,73$ м² хворих потрібно направляти на розгляд питання необхідності замісного ниркового лікування [230].

При невизначеності стосовно етіології захворювання нирок, проблем в лікуванні та у випадку швидкого прогресування захворювання нирок слід негайно звернутися до вузькопрофільного фахівця [41, 156].

Інсулінотерапію слід застосовувати як терапію першої лінії для нормалізації рівня глюкози, оскільки це пов'язано зі зниженням рівня глікованого гемоглобіну, зниженням ризику ниркової недостатності та зниженням смертності [42, 212].

Так, ефективність інтенсивного глікемічного контролю, спрямованого на досягнення майже нормоглікемії, з метою відстрочки початку альбумінурії і порушення клубочкової фільтрації у пацієнтів із цукровим діабетом 1 типу продемонстрована в рамках великих проспективних рандомізованих досліджень, в яких застосовували інсулін в разі цукрового діабету 1 типу. Глікемічний контроль допомагає запобігти розвитку ДН і уповільнити її прогресування. Додатково це допомогло визначитися з цільовими рівнями глікованого гемоглобіну в крові [198].

Жодні великомаштабні дослідження спеціально не визначали ідеальні глікемічні мішені для запобігання ДН, але численні дослідження прагнули уточнити оптимальний рівень контролю глікемії для профілактики макросудинних та мікросудинних ускладнень ЦД [69, 107, 145, 160, 235].

Американська діабетична асоціація рекомендує цільовий рівень А1С менше 7 % для багатьох дорослих [43], тоді як рекомендації Американського коледжу лікарів 2018 року передбачають, що цільовий показник 7-8 % може бути більш прийнятним [188].

Нижчий цільовий рівень А1С (наприклад, менше 6 % проти 7 %-8 %) може бути пов'язаний зі зменшенням ризику ДН, проте ціною більшої кількості гіпоглікемічних подій, поліфармації та збільшення смертності [160, 165].

В рамках деяких досліджень виявлено, що кількість і вираженість побічних ефектів (гіпоглікемія і смертність) інтенсивного глікемічного контролю різко збільшилися серед випробовуваних з ДН на вихідному рівні. Більш того, є значне відставання між ефектами інтенсивного контролю рівня глюкози в крові та проявами у вигляді поліпшення показників оціночної ШКФ (як мінімум на 2 роки при цукровому діабеті 2-го типу і до 10 років – при цукровому діабеті 1 типу). Виходячи з цього для деяких пацієнтів з вираженою діабетичною нефропатією і супутніми патологіями цільові рівні глікозильованого гемоглобіну в крові можуть бути пом'якшені [134].

Зміни способу життя та замісна терапія інсуліном залишаються першою лінією терапії для пацієнтів із цукровим діабетом 1 типу. Стійкий глікемічний механізм може зменшити ймовірність розвитку мікроальбумінурії, і з'являються нові дані, що оптимальні режими інсуліну можуть перешкоджати переходу деяких пацієнтів з мікроальбумінурією на відкриту нефропатію. Гіперглікемією слід керувати за допомогою багатофакторного підходу, який включає зниження надмірної ваги, фізичні вправи, модифікацію дієти та прийом ліків. Застосування зазначених міроприємств допомагає попередити або зменшити прогресію ДН незалежно від їх механізмів зниження рівня глюкози [102].

Контроль артеріального тиску є критично важливим для запобігання та уповільнення прогресування ДН. Артеріальний тиск слід контролювати під час кожного клінічного візиту до лікаря [40, 199]. Існують певні розбіжності в рекомендаціях щодо цільового АТ для пацієнтів з діабетом та ДН. Кілька великих досліджень намагалися визначити найбезпечніші пороги АТ, але відмінності в плані дослідження, критеріях зарахування та тривалості лікування ускладнюють розробку чіткої єдиної мети [236].

Щоб знизити частоту ДН, систолічний АТ повинен підтримуватися на рівні менше 140 мм рт. ст., а діастолічний АТ – на рівні менше 90 мм рт. ст. [98]. Нижчі показники (130/80 мм рт. ст.) можуть бути доцільними для хворих з підвищеним ризиком розвитку атеросклерозу і серцево-судинних захворювань, якщо їх можна досягти без значного навантаження на лікування або несприятливих наслідків [179].

Пацієнтам із артеріальною гіпертензією та діабетом слід лікувати інгібіторами АПФ або блокаторів рецепторів ангіотензину (БРА), щоб зменшити швидкість прогресування ДН. Препарати цих двох груп мають подібні переваги та ризики. Попри те, що інгібітори АПФ або БРА часто призначають при альбумінурії без артеріальної гіпертензії, клінічні випробування, щоб визначити, чи поліпшує це ниркові результати, в даній ситуації не проводилися. При відсутності ДН зазначені препарати ефективні в рамках контролю рівня

артеріального тиску, проте можуть і не перевищувати альтернативні перевірені класи гіпотензивних препаратів, таких як тіазидні діуретики і дигідропіридинові блокатори кальцієвих каналів. Інгібітори АПФ або БРА не слід застосовувати для пацієнтів без артеріальної гіпертензії в рамках профілактики ДН [150, 158].

Комбінована терапія зазначеними групами препаратів не є доцільною, оскільки зростає ризик гіперкаліємії, гіпотонії та ниркової недостатності [153].

Антагоністи альдостерону мають терапевтичну користь у поєднанні з інгібіторами АПФ або БРА, але їх слід призначати з ретельним контролем із-за ризику гіперкаліємії [75]. Попри те, що блокаторам кальцієвих каналів та тіазидним діуретикам притаманний кардіопротективний ефект, вони достеменно не запобігають прогресуванню [52].

Профілактика ДН у хворих на цукровий діабет повинна включати управління способом життя. Так, дієта збагачена на цільнозернові вуглеводи, клітковину, свіжі фрукти та овочі, омега-3 та омега-9 жири та з обмеженням вмісту натрію (менше 2300 мг на добу) і білка (0,80 г на кг на добу) може уповільнити зниження ШКФ та прогресування ДН. Слід уникати їжі з високим вмістом цукру, насичених жирів та перероблених вуглеводів, а також нефротоксичних продуктів. У пацієнтів із ДН регулярний моніторинг змін калію, фосфору та вітаміну D може сприяти додатковій дієтичній модифікації. Рекомендації з дієтичного споживання натрію і калію слід індивідуалізувати на основі супутніх станів, застосування ліків, рівня артеріального тиску і лабораторних даних [148, 180].

Слід окремо зупинитись на питанні надмірного вживання алкоголю, що може призвести до накопичення ацетальдегіду і виникненні інсулінорезистентності. Алкоголь має тенденцію прискорювати окислювальний стрес, що призводить до утворення вільних радикалів, що призводить до загибелі клітин, пошкодження тканин та змін біологічних структур (нирок зокрема) [172]. Є дані, що відмова від паління зменшує прогресування мікроальбумінурії до макроальбумінурії та покращує нирковий прогноз [114].

Доведено, що ранній початок лікування ДН уповільнює або запобігає її розвитку. Вкрай важливо зрозуміти, що дане ускладнення являє собою комплексний судинно-метаболічний стан і застосування тіаміну, бенфотіаміну, альфа-ліпоєвої кислоти, канефрон і ін. препаратів – тільки одна грань належного ведення хворих з ЦД 1 [39, 106, 123, 124, 130, 190]. З огляду на те, що розвиток ДН зумовлено взаємодією численних факторів, профілактика цього ускладнення не можуть базуватися на усуненні і корекції лише одного з них.

Таким чином, із аналізу фахової літератури стало відомо, що на сьогодні цукровий діабет 1 типу посідає одне з перших місць по важкості його ускладнень і смертності, а масштаби поширеності даної патології і її ускладнень набувають загрозливих розмірів. Активно ведеться пошук маркерів структурних і функціональних змін в нирках, сітківці, судинах, нервовій тканині, міокарді і ін. В якості таких маркерів, поряд з традиційними методами біохімічної діагностики, пропонується визначення цистатину С. Підвищення рівня цистатину С в сироватці крові спостерігається при зниженні фільтраційної функції нирок, а збільшення його сечової екскреції свідчить про дисфункції клітин проксимальних каналців.

До сьогодні більшість клініцистів в усьому світі досліджують альбумін і креатинін для діагностики функції нирок. До цього часу вважалося і вважається, що підвищення даних біохімічних показників є предиктором розвитку важких стадій діабетичної нефропатії [88].

Виявлення ренальної дисфункції серед осіб з предіабетом і ранніх стадіях діабета може бути вирішальним для призначення профілактичних заходів. Такі показники як альбумінурія, креатинін, альбуміно-креатиніновий коефіцієнт сечі, ШКФ за Кокрофтом-Голтом і за СКД ЕРІ мають певні обмеження у відображенні функції нирок на всьому її діапазоні, особливо це стосується більш ранньої і потенційно зворотньої стадії – гіперфільтрації. Вважається, що найбільш точним алгоритмом діагностики порушення функції нирок є регулярне визначення не

двох, як раніше, маркерів «мікро / макроальбумін і креатинін», а трьох «мікро / макроальбумін і креатинін / цистатин С» [105].

Вивчення взаємозв'язку біохімічних показників з маркерами порушення нирок та ренальної дисфункції без сумніву є важливою сходинкою розвитку сучасної медицини. Виявлення цих закономірностей є цінним внеском в удосконалення ранньої діагностики ДН. У науковій літературі є багаточисельні дані стосовно профілактики макросудинних ускладнень цукрового діабету 1 типу. Разом з тим, практично мало робіт, стосовно перебігу і превентивних заходів при ДН.

Результати досліджень, які представлені в даному розділі дисертації, відображені в 3 статтях у фахових наукових журналах [5, 11, 18] та 4 тезах науково-практичних конференцій і конгресів [12, 13, 14, 17].

РОЗДІЛ 2

ЗАГАЛЬНА МЕТОДИКА Й ОСНОВНІ МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1. Об'єкти дослідження

У відповідності з метою та задачами дисертації досліджувалась вибірка, що налічувала із 78 чоловіків і 62 жінок віком 18-40 років, хворих на цукровий діабет 1 типу, які проходили стаціонарне лікування в терапевтичному відділенні № 1 і № 2 Вінницького обласного високоспеціалізованого ендокринологічного центру. Контрольна група складала 8 практично здорових чоловіків і 13 практично здорових жінок аналогічного віку.

Обстеження всіх осіб включало в себе загальноклінічні та лабораторні методи дослідження. У всіх хворих був детально зібраний анамнез захворювання. Діагноз діабетична нефропатія (ДН) встановлювався згідно з наказом МОЗ України від 2 грудня 2004 р. № 593.

Комітетом з біоетики Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова (протокол № 8 від 08.06.2017 та протокол № 5 від 30.06.2021) встановлено, що проведені дослідження не суперечать основним біоетичним нормам Гельсінської декларації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1977), відповідним положенням ВООЗ та законам України згідно наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р. [22].

2.1.1. Клінічна характеристика обстежених хворих

Критерії включення хворих у дослідження: вік пацієнтів від 18 до 40 років; тривалість цукрового діабету 1 типу не менше 5 років; добровільна згода пацієнта на участь в дослідженні, підтвержене підписом в інформовану

згоду. Вік пацієнтів обмежувався з метою виключення можливих атеросклеротичних процесів і змін цистатину С.

Критерії виключення хворих з дослідження: первинна патологія нирок недіабетичного генезу; порушення мозкового кровообігу; хронічні захворювання серцево-судинної системи (за даними анамнезу, огляду, проведеного обстеження, що включало електрокардіографію, ехокардіографію); хронічні захворювання печінки; онкологічні захворювання; хронічні захворювання з алергічним компонентом в анамнезі (бронхіальна астма та ін.); наявність аутоімунних захворювань (за винятком цукрового діабету 1 типу); гостре запальне захворювання або його загострення; інфекція сечовидільної системи; вагітність; куріння в даний момент; прийом гіполіпідемічних препаратів; психічні захворювання; інші ендокринні захворювання.

Базуючись на рівні альбуміну в сечі (табл. 2.1), хворі були поділені на три групи: 1) нормаальбумінурія (40 чоловіків і 31 жінка); мікроальбумінурія (25 чоловіків і 23 жінок) і протеїнурія (13 чоловіків і 8 жінок).

Таблиця 2.1

Діагностичні значення альбумінурії (згідно з наказом МОЗ України від 22.05.2009 № 356 в редакції наказу МОЗ України від 05.08.2009 № 574)

Групи	Альбумінурія		Концентрація альбуміну в сечі (мг)	Співвідношення альбумін/креатині н сечі (мг/г)
	в ранковій порції (мг)	за добу (мг)		
Нормаальбумінурія	< 20	< 30	< 20	< 2,5 (чоловіки) < 3,5 (жінки)
Мікроальбумінурія	20-199	30-299	20-199	2,5-25,0 (чоловіки) 3,5-25,0 (жінки)
Протеїнурія	>= 200	>= 300	>= 200	> 25

Крім того, досліджувані були розподілені за рівнем цистатину С (до і більше 0,9 мг/л):

хворі з нормоальбумінурією і цистатином С до 0,9мг/л (16 чоловіків і 18 жінок);

хворі з нормоальбумінурією і цистатином С більше 0,9мг/л (24 чоловіків і 13 жінок); хворі з мікроальбумінурією і цистатином С до 0,9мг/л (7 чоловіків і 11 жінок);

хворі з мікроальбумінурією і цистатином С більше 0,9мг/л (18 чоловіків і 12 жінок);

хворі з протеїнурією і цистатином С до 0,9 мг/л (10 чоловіків і 1 жінка);

хворі з протеїнурією і цистатином С більше 0,9 мг/л (3 чоловіки та 7 жінок).

Враховуючі розподіл досліджуваних за рівнем цистатину С, поглиблене дослідження жінок із протеїнурією і цистатином С до 0,9 мг/л (n=1) та чоловіків із протеїнурією і цистатином С більше 0,9мг/л (n=3) нами не проводилося.

Середній вік досліджуваних складав $29,15 \pm 8,69$ років, тривалість захворювання $12,62 \pm 7,47$ років, а дані для чоловіків і жінок у різних групах наведений в таблиці 2.2.

Таблиця 2.2

Середній вік досліджуваних ($M \pm \sigma$)

Групи	Середній вік у роках	
	чоловіки	жінки
Нормоальбумінурія	$27,43 \pm 7,33$	$28,90 \pm 8,90$
Мікроальбумінурія	$30,08 \pm 8,58$	$28,22 \pm 9,99$
Протеїнурія	$34,08 \pm 9,00$	$30,50 \pm 9,27$
Нормоальбумінурія+ цистатин С до 0,9мг/л	$29,19 \pm 6,46$	$29,17 \pm 9,21$
Нормоальбумінурія + цистатин С >0,9мг/л	$26,25 \pm 7,76$	$28,54 \pm 8,82$
Мікроальбумінурія+ цистатин С до 0,9мг/л	$31,00 \pm 8,62$	$34,18 \pm 11,20$
Мікроальбумінурія+цистатин С >0,9мг/л	$29,72 \pm 8,79$	$22,75 \pm 4,09$
Протеїнурія+ цистатин С до 0,9мг/л	$32,90 \pm 10,05$	
Протеїнурія+цистатин С >0,9мг/л		$30,57 \pm 10,01$

В групі хворих на цукровий діабет 1 типу з нормаальбумінурією 38 чоловік (46,9 %) захворіли в дитячому віці: до 12 років – 19 (середній вік $8,25 \pm 2,95$), після 12 років – 19 (середній вік $14,10 \pm 1,55$). В групі пацієнтів з альбумінурією 75,50 % обстежених захворіли у дитячому віці: до 12 років - 24 хворих (середній вік $8,26 \pm 3,01$), після 12 років - 14 (середній вік $13,33 \pm 1,56$). 85,0 % хворих на ЦД 1 типу з групи протеїнурії захворіли в дитячому віці: до 12 років – 11 пацієнтів (середній вік $8,13 \pm 2,79$) і після 12 років 7 хворих (середній вік $13,91 \pm 2,86$). Таким чином, більша частина хворих на ЦД 1 типу (62 %) захворіли в дитячому віці. Стаж хвороби у всіх групах був майже однаковим $9,28 \pm 5,48$ років.

Обстежені хворі на ЦД 1 типу отримували різні види інсуліну: аналоги інсуліну, препарати інсуліну, але всі були на базисно-болюсній терапії. Лише 12 хворих на ЦД 1 типу були в стані повної компенсації (глікогемоглобін $6,76 \pm 0,18$ %), 24 пацієнта мали глікований гемоглобін до 8 % і більшість в стані декомпенсації з глікованим гемоглобіном $9,23 \pm 1,85$ %.

Діагностика ангіопатії судин нижніх кінцівок проводилась на підставі визначення пульсації на артеріях нижніх кінцівок та суб'єктивних скарг пацієнта на болі у ногах під час ходьби, переміжну кульгавість, мерзлякуватість стоп [7]. Виділяють наступні стадії ангіопатії судин нижніх кінцівок: I ст.–доклінічна; II ст.–функціональна; III ст.–органічна; IV ст.–виразково-некротична або гангренозна.

Стан судин очного дна оцінювався лікарем-офтальмологом після медикаментозного розширення зіниць методом прямої офтальмоскопії. Для діагностики діабетичного ураження судин очного дна використовували класифікацію Kohner E. і Porte M. [131], згідно якої виділяють наступні стадії діабетичної ретинопатії: I стадія – непроліферативна, II стадія – препроліферативна, III стадія – проліферативна.

Діабетична нейропатія встановлювалась лікарем-неврологом при наявності у пацієнтів характерних суб'єктивних відчуттів у вигляді оніміння, парестезій, судом нижніх кінцівок, болей у ногах у спокої, а також на підставі

виявлених у результаті об'єктивного неврологічного обстеження даних щодо порушення больової, тактильної, вібраційної, температурної чутливості або зниження/випадіння сухожильних рефлексів [3]. Виділяють наступні стадії діабетична нейропатії: 1 – доклінічна, або латентна стадія; 2 – початкова стадія; 3 – явна стадія; 4 – виражена стадія.

Клінічна характеристика обстежених хворих, яка враховує розподіл за ступенем важкості ускладнень цукрового діабету 1 типу (ангіопатія (АП1-3), ретинопатія (РП1-4) і нейропатія (НП1-3)), наведена у таблиці 2.3.

Розподіл чоловіків та жінок у групах з легшим ступнем ускладнень був майже однаковий, в групах з більш вираженими стадіями ангіо-, ретино- і нейропатії більше переважали хворі чоловічої статі. Привертає увагу те, що у чоловіків і жінок визначався різний стаж хвороби для розвитку ретино- і нейропатії (у чоловіків клінічно маніфестуюча ретинопатія і нейропатія розвивається в середньому на 1,42 і 2,33 років пізніше від моменту верифікації діагнозу цукрового діабету 1 типу).

Стаж цукрового діабету 1 типу у вибірці і вік були переважно однаковими при початкових проявах макросудинних ускладнень, проте у жінок більш важкі стадії проявлялись у більш молодому віці (у жінок клінічно ретинопатія і нейропатія розвивається в середньому на 1,6 і 2,7 років раніше).

2.1.2. Клінічна характеристика контрольної групи

Критерії включення до контрольної групи були: вік від 18 до 40 років; добровільна згода на участь в дослідженні, підтверджена підписом в інформованій згоді.

Контроль групу склали 21 обстежених: 8 чоловіків і 13 жінок.

Середній вік досліджуваних дорівнював $22,85 \pm 1,06$ років, а дані для чоловіків і жінок у контрольній групі наведений в таблиці 2.4.

Таблиця 2.3

Віково-статева структура ускладнень цукрового діабету 1 типу і стаж захворювання

Клінічні показники	Стать (n, %)		Середній стаж (років)		Середній вік (років)	
	чоловіки (n=78)	жінки(n=62)	чоловіки (n=78)	жінки(n=62)	чоловіки (n=78)	жінки(n=62)
АП1	23 (29,5%)	20 (32,3%)	3,75	3,0	23,25	23,47
АП2	38 (48,7%)	32(51,6%)	12,59	11,10	26,54	23,71
АП3	17 (21,8%)	10(16,1%)	16,38	16,78	29,31	29,56
РП1	38 (48,7%)	37 (59,7%)	6,08	5,66	25,14	23,54
РП2	15 (19,2%)	14 (22,6%)	10,93	12,23	25,79	26,38
РП3	12 (15,4%)	3 (4,8%)	20,09	18,67	30,09	27,0
РП4	13 (16,7%)	8 (12,9%)	17,5	17,38	26,58	24,88
НП1	14 (17,9%)	18 (29,0%)	3,54	2,29	23,31	23,76
НП2	13 (16,7%)	6 (9,7%)	6,75	6,83	22,75	23,17
НП3	42 (53,9%)	35 (56,5%)	12,49	12,61	27,15	24,94
НП4	9 (11,5%)	3 (4,8%)	21,0	18,67	31,22	27,0

Примітки: тут і в подальших подібних таблицях, АП1– ангіопатія відсутня; АП2–ангіопатія 2-го ступеню; АП3 –ангіопатія 3-го ступеню; РП1–ретинопатія відсутня; РП2–ретинопатія I-го ступеню; РП3–ретинопатія II-го ступеню; РП4–ретинопатія III-го ступеню; НП1–нейропатія відсутня; НП2 –нейропатія I-го ступеню; НП3 –нейропатія II-го ступеню; НП4 –нейропатія III-го ступеню.

Таблиця 2.4

Середній вік досліджуваних (M±σ)

Показник	Середній вік у роках	
	Чоловіки	жінки
Вік	25,43±1,33	22,90±0,90

Відсутність ангіопатії судин нижніх кінцівок доведена на підставі визначення пульсації судин нижніх кінцівок та суб'єктивних скарг обстеженого на болі у ногах під час ходьби, переміжну кульгавість, мерзлякуватість стоп [7]. Стан судин очного дна оцінювався лікарем-офтальмологом після медикаментозного розширення зіниць методом прямої офтальмоскопії. Дані нейропатії нижніх кінцівок встановлювались лікарем-неврологом при наявності характерних суб'єктивних відчуттів у вигляді оніміння, парестезій, судом нижніх кінцівок, болей у ногах у спокої, а також на підставі виявлених у результаті об'єктивного неврологічного обстеження даних щодо порушення больової, тактильної, вібраційної, температурної чутливості або зниження/випадіння сухожильних рефлексів [3].

Всі обстежені, які увійшли в контрольну групу не курять, не мають шкідливих звичок, не мають особливостей в анамнезі життя. У родині обстежених ніхто не хворів на цукровий діабет. Таким чином, у контрольну групу увійшли практично здорові люди.

2.2. Методи дослідження

2.2.1. Клінічні методи дослідження

Вимірювання артеріального тиску (АТ), відповідно до Рекомендацій Європейського товариства кардіологів (2018), проводили на плечовій артерії за допомогою сфігмоманометра (Microlife) [26] двічі з п'ятихвилинним інтервалом

у положенні сидячи після 15-хвилинного відпочинку, реєстрували середні показники. Всім пацієнтам проводили аускультацию серця і легенів, пальпацію печінки і нирок.

Усім пацієнтам проводили реєстрацію ЕКГ за загальноприйнятою методикою у 12 стандартних відведеннях із застосуванням діагностичної системи “ЮКАРД” (Угорщина).

Визначали чутливість на нижніх кінцівках (температурну, тактильну, больову, вібраційну) для діагностики дистальної нейропатії.

2.2.2. Антропометричні методи дослідження

Антропометричне дослідження включало визначення зросту, маси, площі поверхні тіла, окружності талії та розрахунку індексу маси тіла (ІМТ, ВМІ) (відношення маси тіла в кілограмах до зросту у метрах в квадраті) [23].

Зріст визначали за допомогою ростоміра (точність – до 0,01 м) при знятому взутті. Масу тіла виміряли за допомогою медичних вагів (точність – до 0,5 кг) без верхнього одягу у ранковий час. Окружність талії визначали сантиметровою стрічкою.

Нормальною масу тіла вважали при ВМІ 18,5-24,9 кг/м², надлишковою при ВМІ 25,0-29,9 кг/м². Ожиріння I ступеня діагностували при ВМІ 30-34,9 кг/м², ожиріння II ступеня при ВМІ 35,0-39,9 кг/м².

2.2.3. Біохімічні методи дослідження

Зразки венозної крові брали у досліджених осіб натще у ранковий час (до 9 годин) після 10-12 годинного голодування. Глюкозу крові визначали ензиматичним, амперметричним методом на біохімічному аналізаторі Biosen C_Line, виробник EKF Diagnostic (Німеччина). Референтні норми глюкози крові 3,3 – 5,5 ммоль/л.

Рівень глюкози крові визначали натще та через 2 години після їжі, а також розраховували його середнє значення.

Пацієнтам проводили дослідження глікованого гемоглобіну (HbA1c). Для цього аналізу використовували метод вискоефективної рідинної хроматографії на аналізаторі D 10, виробник Bio-Rad. Нормативні значення цього показника <6 %.

МНО визначали шляхом перерахунку протромбінового співвідношення в МНО по таблиці. Референтні норми до 1,0.

Такі біохімічні показники як загальний холестерин та тригліцериди визначали фотометричним методом (з використанням ферментів) на біохімічному аналізаторі з використанням стандартних наборів фірми Pointe Scientific (США). Визначення загального холестерину проводили з використанням фенолу і пероксидази. Норма для даного показника менше 5,2 ммоль/л. Рівень тригліцеридів сироватки крові визначали тим же методом, але з ліпазою та пероксидазою, нормативний показник 0,5-1,67 ммоль/л [1].

2.2.4. Методи оцінки стану нирок

Усім пацієнтам визначали рівень мікроальбумінурії імуноферментним методом з використанням спектрофотометрії (реактиви фірми ORGenTec, Німеччина). Принцип тесту полягає у тому, що у лунки мікропланшети, в яких знаходиться очищений людський альбумін, вносили зразки пацієнтів з'єднані з анти-людським-альбумін-пероксидазою кон'югатом. Компоненти, що не зв'язалися вимивались. Ензимний субстрат в присутності зв'язаного кон'югату гідролізується із формуванням блакитного забарвлення. Реакцію зупиняли додаванням кислоти, внаслідок чого утворювалось жовте забарвлення. Інтенсивність цього кольору прямо пропорційна концентрації альбуміну. Нормативні значення мікроальбуміну у наборі реактивів, що використовувався – 0-25 мкг/мл.

Креатинін крові (мкмоль/л) визначали колориметричним фотометричним методом (з використанням ферментів) на біохімічному аналізаторі з

використанням стандартних наборів фірми OlympusAU480 (США). Альбумін-креатинінове співвідношення вираховували за часткою креатиніну від альбуміну (показники визначені в разовій порції сечі) [217].

Рівень цистатину С в сировотці крові визначали методом імуноферментного аналізу (ІФА) за допомогою набору RD191009100 Human Cystatin C ELISA фірми BioVendor (Чехія). Нормативні значення для цистатину С 0,57-1,12 мг/л для жінок і 0,6-1,11 мг/л для чоловіків.

Рівень ШКФ розраховували за креатиніном (формула Кокрофта-Голта) та (СКД ЕРІ) та за цистатином С. Формула розрахунку ШКФ Кокрофта-Голта (мл/хв/1,73м²):

$$\text{ШКФ (для чоловіків)} = ((140 - \text{вік} \times \text{масу тіла}) / \text{креатинін крові}) \times 1,23;$$

$$\text{ШКФ (для жінок)} = ((140 - \text{вік} \times \text{масу тіла}) / \text{креатинін крові}) \times 1,05;$$

де, вік – в роках; маса тіла – в кг; креатинін крові – мкмоль/л.

Розрахунок ШКФ за СКД-ЕРІ (мг/дл/0,9) виконували за допомогою онлайн-калькулятора.

Формула розрахунку ШКФ по цистатину С (мл/хв/1,73м²):

$$\text{ШКФ} = 100 / \text{цистатин С} - 14, \text{ де цистатин С в мг/л} \quad [215]$$

Формула обрана [11], враховуючи простоту в виконанні (визначення лише одного показника) і достовірність в порівнянні з іншими формулами.

2.2.6. Методи статистичного аналізу

Статистична обробка отриманих результатів проведена в ліцензійному статистичному пакеті "Statistica 5,5" з використанням непараметричних методів оцінки. Після проведення оцінки правильності розподілів варіаційних рядів, визначали середні для кожної ознаки та стандартне квадратичне відхилення.

Достовірність різниці значень між незалежними кількісними величинами визначали за допомогою U-критерія Мана-Уїтні. Достовірність різниці значень між незалежними якісними величинами визначали за формулою Е. Weber:

$$t = \frac{P_1 - P_2}{\sqrt{\frac{N_1 P_1 + N_2 P_2}{N_1 + N_2} \times \left(100 - \frac{N_1 P_1 + N_2 P_2}{N_1 + N_2}\right) \times \frac{N_1 + N_2}{N_1 N_2}}},$$

де, P_1 і P_2 – відсотки, з якими зустрічається дана ознака;

N_1 і N_2 – кількість спостережень в групах, що досліджувались.

Оцінку кореляцій проводили за допомогою непараметричної статистики Спірмена [136].

Матеріали, які представлені у даному розділі дисертації, відображені нами у статті фахового видання України [139].

РОЗДІЛ 3

ОСОБЛИВОСТІ МІКРОСУДИННИХ ЗМІН ТА ПОКАЗНИКІВ ВУГЛЕВОДНОГО І ЛІПІДНОГО ОБМІНУ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 1 ТИПУ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД РІВНЯ АЛЬБУМІНУ В СЕЧІ

3.1. Клінічні показники у хворих з різним рівнем альбуміну в сечі

На першому етапі нашого дослідження ми проаналізували особливості вікових та статевих чинників, а також тривалості захворювання в залежності від ступеня альбумінурії. Було встановлено, що серед обстежених з цукровим діабетом 1 типу було 78 (55,7%) чоловіків та 62 (44,3%) жінки. Співвідношення між чоловіками та жінками в групі хворих на ЦД 1 типу складало практично 1:1. В групі з протеїнурією чоловіків було 13 (61,9%), жінок – 8 (38,1%). Серед хворих з мікроальбумінурією чоловіків – 25 (52,1%), жінок – 23 (47,9%). В групі хворих з нормоальбумінурією чоловіків було 40 (56,3%), жінок – 31 (43,7%). Не виявлено зв'язку альбумінурії з віком хворих. Середній вік хворих з нормоальбумінурією склав $27,7 \pm 0,92$ роки. Середній вік хворих з мікроальбумінурією склав $30,5 \pm 1,43$ роки, а протеїнурією – $31,5 \pm 1,93$ роки, або був вищим лише на 3,8 роки, ніж в групі з нормоальбумінурією. Водночас виявлені достовірні відмінності за тривалістю захворювання. Так, в групі хворих з нормоальбумінурією вона дорівнювала $8,6 \pm 0,56$ роки, в групі з мікроальбумінурією – $16,2 \pm 1,12$ роки, або була практично вдвічі вищою, а в групі з протеїнурією – $19,8 \pm 1,29$ років.

Рівень мікроальбумінурії також асоціювався з антропометричними даними пацієнта (табл.3.1). Зокрема, вже у хворих з мікроальбумінурією відмічалась тенденція до більш низького зросту, ваги та ІМТ. А в групі хворих з протеїнурією

в порівнянні з нормоальбумінурією вірогідно нижчими були індекс маси тіла та зріст пацієнта.

Таблиця 3.1

Зв'язок виразності альбумінурії у хворих на ЦД 1 типу зі статтю, віком та тривалістю захворювання

Показник	Розподільча ознака	Рівень альбумінурії		
		Нормоальбумінурія, n=71	Мікроальбумінурія, n=48	Протеїнурія, n=21
Стать	Чоловіки, n=78	40 (56,3%)	25 (52,1%)	13 (61,9%)
	Жінки, n=62	31 (43,7%)	23 (47,9%)	8 (38,1%)
Вік, роки	M±m	27,7±0,92	30,5±1,43	31,5±1,93
	До 30 років	49 (69,0%)	27 (56,3%)	8 (38,1%)
	Від 30 до 40 років	17 (23,9%)	13 (27,1%)	7 (33,3%)
	Більше 40 років	5 (7,1%)	8 (16,6%)	6 (28,6%)
Тривалість захворювання, роки	M±m	8,6±0,56	16,2±1,12*	19,8±1,29*
	До 5 років	22 (31,0%)	2 (4,2%)	0
	6–10 років	30 (42,3%)	12 (25,0%)	1 (4,8%)
	Більше 10 років	19 (26,7%)	34 (70,8%)*	20 (95,2%)*
Зріст, см		169,5±1,06	166,5±1,66*	165,1±2,16*
Вага, кг		70,6±1,51	66,4±1,96	62,5±2,0
ІМТ, кг/м ²		24,4±0,38	24,1±0,60	22,6±0,76*

Примітка: знаком *- позначені достовірні ($p < 0,05$) відмінності стосовно групи з нормоальбумінурією.

Зі зростанням ступеня альбумінурії достовірно погіршувалась функція нирок та зростав в сироватці рівень креатиніну та альбуміну (табл.3.2). Зокрема, вже в осіб з мікроальбумінурією, в порівнянні з нормоальбумінурією відмічалось вірогідне зростання креатиніну сироватки крові на 14%, знижувалась ШКФ за GFRC-G та GFR CRD-EPI в 1,2 та 1,12 рази. В групі хворих з протеїнурією відмічались ще більш глибокі зміни в функціональній здатності нирок та більш високі рівні креатиніну та альбуміну, не лише в порівнянні з групою нормоальбумінурії, але й з групою мікроальбумінурії.

Таблиця 3.2

Зв'язок виразності альбумінурії у хворих на ЦД 1 типу з маркерами ниркового ушкодження та показниками функції нирок

Розподільча ознака	Рівень альбумінурії		
	Нормоальбумінурія, n=71	Мікроальбумінурія, n=48	Протеїнурія, n=21
Альбумін, мг	10,2±0,80	127,1±11,4*	1675,4±464,4*
Креатинін, мкмоль/л	0,07±0,00	0,08±0,00*	0,16±0,04*
GFRC-G, мл/хв/1,73 м ²	129,5±4,38	107,6±6,17*	74,3±8,11*
GFR СКD-EPI, мл/хв/1,73 м ²	112,1±2,05	99,7±3,53*	79,3±8,76*
GFRcysC, мл/хв/1,73 м ²	103,2±5,64	93,6±6,06	112,4±14,8

Серед пацієнтів з нормоальбумінурією встановлено більший ($p=0,092$) відсоток чоловіків з відсутністю ангіопатії судин нижніх кінцівок та менший ($p=0,088$) відсоток з ангіопатією 3-го ступеня порівняно із жінками (відповідно 30,0 % і 12,9 % та 12,5 % і 29,0 %). Серед пацієнтів з мікроальбумінурією встановлено більший ($p<0,05$) відсоток чоловіків з ангіопатією судин нижніх кінцівок 3-го ступеня порівняно із жінками (відповідно 40,0 % і 13,0 %). Достовірних, або тенденцій статевих відмінностей відсоткової частки хворих з ангіопатією судин нижніх кінцівок серед пацієнтів з протеїнурією не встановлено (рис. 3.1; табл. В.1).

При порівнянні частоти відсутності або наявності ангіопатії судин нижніх кінцівок між чоловіками або жінками хворими на ЦД 1 типу з різними рівнями альбуміну в сечі встановлено:

у чоловіків – більший ($p<0,05$) відсоток з відсутністю ангіопатії судин нижніх кінцівок в групі з нормоальбумінурією порівняно з мікроальбумінурією (відповідно 30,0 % і 4,0 %); менший ($p<0,05$ і $p<0,01$) відсоток з ангіопатією судин нижніх кінцівок 3-го ступеня в групі з нормоальбумінурією порівняно з мікроальбумінурією та з протеїнурією (відповідно 12,5 %, 40,0 % і 53,8 %);

у жінок – більший ($p=0,086$ і $p<0,01$) відсоток з ангіопатією судин нижніх кінцівок 3-го ступеня в групі з протеїнурією порівняно з нормоальбумінурією та мікроальбумінурією (відповідно 62,5 %, 29,0 % і 13,0 %) (див. рис. 3.1; табл. В.1).

Достовірних відмінностей відсоткової частки хворих різної статі з ретинопатією серед пацієнтів з нормоальбумінурією, мікроальбумінурією або протеїнурією не встановлено (рис. 3.2; табл. В.2).

При порівнянні частоти відсутності або наявності ретинопатії між чоловіками або жінками хворими на ЦД тип 1 з різними рівнями альбуміну в сечі встановлено: *у чоловіків* – більший ($p<0,001$, $p=0,092$) відсоток з відсутністю ретинопатії в групі з нормоальбумінурією порівняно з мікроальбу-

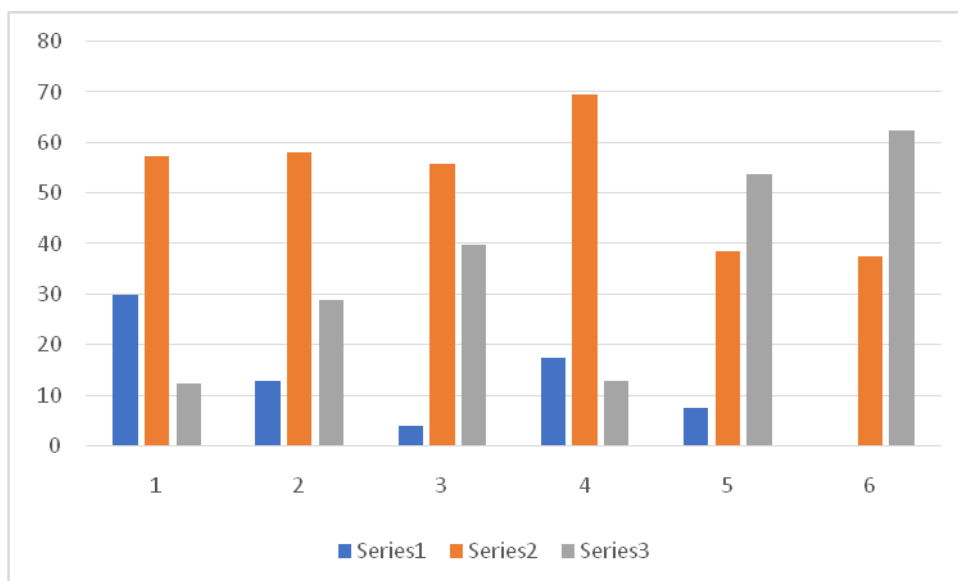


Рис. 3.1. Показники ангіопатії судин нижніх кінцівок (DA) у хворих на цукровий діабет 1 типу в залежності від рівня альбуміну в сечі (%).

Примітки: 1 – хворі чоловіки з нормаальбумінурією; 2 – хворі жінки з нормаальбумінурією; 3 – хворі чоловіки з мікроальбумінурією; 4 – хворі жінки з мікроальбумінурією; 5 – хворі чоловіки з протеїнурією; 6 – хворі жінки з протеїнурією; Ряд1 – ангіопатія судин нижніх кінцівок відсутня; Ряд2 – ангіопатія 2-го ступеня; Ряд3 – ангіопатія 3-го ступеня.

мінурією та протеїнурією (відповідно 70,0 %, 20,0 % і 0 %); менший ($p < 0,05$ і $p = 0,066$) відсоток з ретинопатією I-го ступеня в групі з протеїнурією порівняно з мікроальбумінурією та нормаальбумінурією (відповідно 0 %, 36,0 % і 22,5 %); більший ($p < 0,001$) відсоток з ретинопатією II-го ступеня в групі з протеїнурією порівняно з нормаальбумінурією та мікроальбумінурією (відповідно 100 %, 0 % і 4,0 %); більший ($p < 0,01$ і $p < 0,05$) відсоток з ретинопатією III-го ступеня в групі з мікроальбумінурією порівняно з нормаальбумінурією та протеїнурією (відповідно 40,0 %, 7,5 % і 0 %);

у жінок – більший ($p < 0,05$) відсоток з відсутністю ретинопатії в групі з нормаальбумінурією порівняно з протеїнурією (відповідно 54,8 % і 12,5 %); менший ($p = 0,087$ і $p = 0,070$) відсоток з ретинопатією I-го ступеня в групі з протеїнурією порівняно з мікроальбумінурією та нормаальбумінурією

(відповідно 0 %, 30,4 % і 32,3 %); більший ($p < 0,001$) відсоток з ретинопатією II-го ступеня в групі з протеїнурією порівняно з мікроальбумінурією та нормоальбумінурією (відповідно 87,5 %, 4,3 % і 3,2 %) (див. рис. 3.2; табл. В.2).

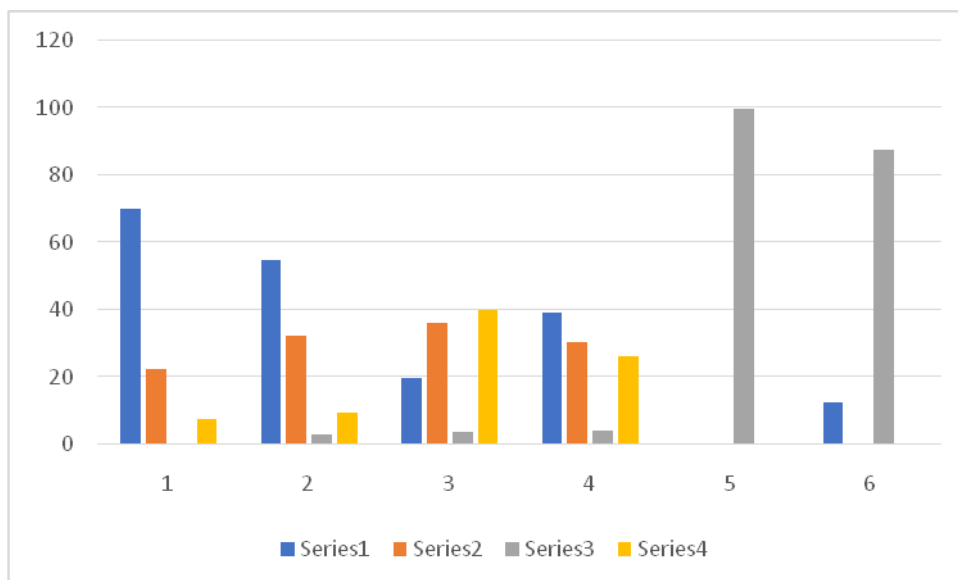


Рис. 3.2. Показники ретинопатії (DR) у хворих на цукровий діабет 1 типу в залежності від рівня альбуміну в сечі (%).

Примітки: 1 – хворі чоловіки з нормоальбумінурією; 2 – хворі жінки з нормоальбумінурією; 3 – хворі чоловіки з мікроальбумінурією; 4 – хворі жінки з мікроальбумінурією; 5 – хворі чоловіки з протеїнурією; 6 – хворі жінки з протеїнурією; Ряд1 – ретинопатія відсутня; Ряд2 – ретинопатія I-го ступеня; Ряд3 – ретинопатія II-го ступеня; Ряд4 – ретинопатія III-го ступеня.

Достовірних відмінностей відсоткової частки хворих різної статі з нейропатією серед пацієнтів з нормоальбумінурією, мікроальбумінурією або протеїнурією не встановлено (рис. 3.3; табл. В.3).

При порівнянні частоти відсутності або наявності нейропатії нижніх кінцівок між чоловіками або жінками хворих на ЦД 1 типу з різними рівнями альбуміну в сечі встановлено:

у чоловіків – більший ($p = 0,071$) відсоток з відсутністю нейропатії нижніх кінцівок в групі з нормоальбумінурією порівняно з мікроальбумінурією

(відповідно 12,5 % і 0 %); більший ($p<0,05$ і $p<0,001$) відсоток з нейропатією II-го ступеня в групі з мікроальбумінурією порівняно з нормоальбумінурією та протеїнурією (відповідно 92,0 %, 65,0 % і 0 %), а також більший ($p<0,001$) відсоток з нейропатією II-го ступеня в групі з нормоальбумінурією порівняно з протеїнурією; більший ($p<0,001$) відсоток з нейропатією нижніх кінцівок III-го ступеня в групі з протеїнурією порівняно з нормоальбумінурією та мікроальбумінурією (відповідно 92,3 %, 0 % і 0 %);

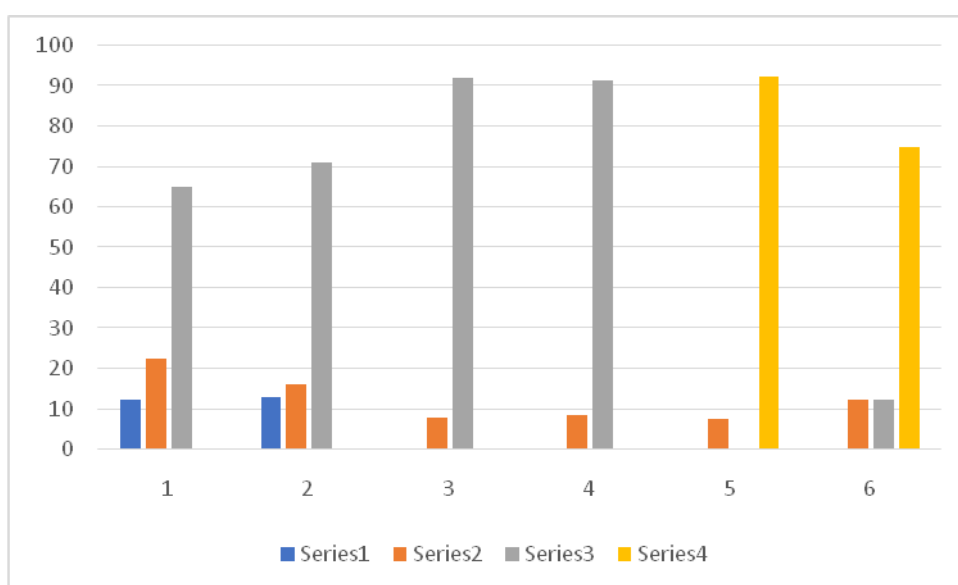


Рис. 3.3. Показники нейропатії нижніх кінцівок (DPN) у хворих на цукровий діабет 1 типу в залежності від рівня альбуміну в сечі (%).

Примітки: 1 – хворі чоловіки з нормоальбумінурією; 2 – хворі жінки з нормоальбумінурією; 3 – хворі чоловіки з мікроальбумінурією; 4 – хворі жінки з мікроальбумінурією; 5 – хворі чоловіки з протеїнурією; 6 – хворі жінки з протеїнурією; Ряд1 – нейропатія відсутня; Ряд2 – нейропатія I-го ступеня; Ряд3 – нейропатія II-го ступеня; Ряд4 – нейропатія III-го ступеня.

у жінок – більший ($p=0,079$) відсоток з відсутністю нейропатії нижніх кінцівок в групі з нормоальбумінурією порівняно з мікроальбумінурією (відповідно 12,9 % і 0 %); більший ($p=0,073$ і $p<0,001$) відсоток з нейропатією нижніх кінцівок II-го ступеня в групі з мікроальбумінурією порівняно з нормоальбумінурією та

протеїнуриєю (відповідно 91,3 %, 71,0 % і 12,5 %), а також більший ($p < 0,01$) відсоток з нейропатією нижніх кінцівок II-го ступеня в групі з нормоальбумінуриєю порівняно з протеїнуриєю; більший ($p < 0,001$) відсоток з нейропатією нижніх кінцівок III-го ступеня в групі з протеїнуриєю порівняно з нормоальбумінуриєю та мікроальбумінуриєю (відповідно 75,0 %, 0 % і 0 %) (див. рис. 3.3; табл. В.3).

У хворих чоловіків з нормоальбумінуриєю ($117,4 \pm 8,7$ мм рт. ст.) значення систолічного артеріального тиску було меншим ($p = 0,060$) порівняно із хворими чоловіками з протеїнуриєю ($130,8 \pm 21,8$ мм рт. ст.) (рис. 3.4; табл. В.4). Відмічено менше ($p < 0,05-0,01$) значення даного показника у здорових чоловіків ($110,6 \pm 5,6$ мм рт. ст.) порівняно з хворими чоловіками з нормо-, мікроальбумінуриєю і протеїнуриєю ($117,4 \pm 8,7$ мм рт. ст.; $119,5 \pm 12,7$ мм рт. ст. і $130,8 \pm 21,8$ мм рт. ст.).

У хворих жінок з протеїнуриєю значення систолічного артеріального тиску ($132,5 \pm 14,6$ мм рт. ст.) було більшим ($p < 0,05-0,01$) порівняно з хворими жінками з нормо- і мікроальбумінуриєю ($116,9 \pm 11,2$ мм рт. ст. і $115,9 \pm 14,4$ мм рт. ст., відповідно) (рис. 3.4; табл. В.4). У здорових жінок виявлено менші значення даного показника ($110,4 \pm 9,7$ мм рт. ст.) порівняно з хворими жінками з протеїнуриєю та нормоальбумінуриєю ($116,9 \pm 11,2$ мм рт. ст. і $132,5 \pm 14,6$ мм рт. ст., відповідно) ($p = 0,097$ і $p < 0,01$).

Достовірних відмінностей в рівні систолічного артеріального тиску як між здоровими чоловіками та жінками, так і серед пацієнтів різних груп з нормоальбумінуриєю, мікроальбумінуриєю або протеїнуриєю не встановлено (рис. 3.4; табл. В.4).

Показник діастолічного артеріального тиску ($71,25 \pm 6,96$ мм рт. ст.) у хворих чоловіків з нормоальбумінуриєю був меншим порівняно з хворими на ЦД чоловіками з мікроальбумінуриєю і протеїнуриєю ($75,40 \pm 8,41$ мм рт. ст. і $82,69 \pm 9,49$ мм рт. ст., відповідно) ($p < 0,05-0,001$), а у хворих чоловіків із мікроальбумінуриєю ($75,40 \pm 8,41$ мм рт. ст.) меншим порівняно з хворими

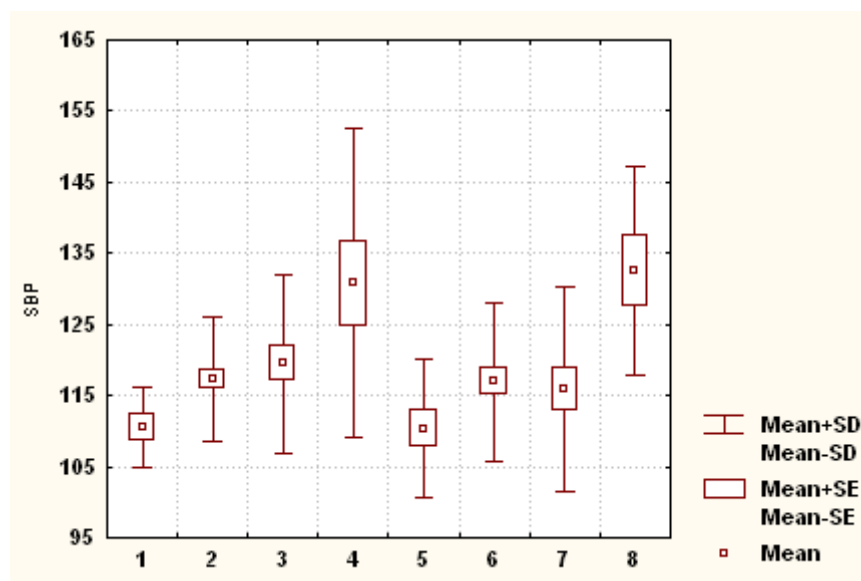


Рис. 3.4. Рівень систолічного артеріального тиску (SBP мм рт. ст.) у хворих на цукровий діабет 1 типу в залежності від рівня альбуміну в сечі (мг/л). Тут і в подібних рисунках даного розділу, 1 – здорові чоловіки; 2 – хворі чоловіки з нормоальбумінурією; 3 – хворі чоловіки з мікроальбумінурією; 4 – хворі чоловіки з протеїнурією; 5 – здорові жінки; 6 – хворі жінки з нормоальбумінурією; 7 – хворі жінки з мікроальбумінурією; 8 – хворі жінки з протеїнурією; Mean – середнє значення; Mean±SE – середнє значення ± помилка середньої; Mean±SD – середнє значення ± стандартне відхилення.

чоловіками з протеїнурією ($82,69 \pm 9,49$ мм рт. ст.) ($p=0,069$) (рис. 3.5; див. табл. В.4). Підтверджено, що даний показник був меншим ($p<0,05-0,01$) у здорових чоловіків ($68,75 \pm 3,54$ мм рт. ст.) порівняно з хворими чоловіками з мікроальбумінурією і протеїнурією ($75,40 \pm 8,41$ мм рт. ст. і $82,69 \pm 9,49$ мм рт. ст.).

Значення діастолічного артеріального тиску ($81,25 \pm 9,91$ мм рт. ст.) у хворих жінок з протеїнурією було більшим ($p<0,05-0,01$) порівняно із хворими жінками з нормо- і мікроальбумінурією ($73,87 \pm 7,71$ мм рт. ст. і $72,17 \pm 8,64$ мм рт. ст.) (рис. 3.5). У здорових жінок показано, що цей показник був меншим ($p<0,05-0,01$) ($66,15 \pm 5,83$ мм рт. ст.) порівняно з хворими жінками з

нормо-, мікроальбумінурією і протеїнурією ($73,87 \pm 7,71$ мм рт. ст.; $72,17 \pm 8,64$ мм рт. ст. і $81,25 \pm 9,91$ мм рт. ст.).

Достовірних відмінностей діастолічного артеріального тиску як між здоровими чоловіками та жінками, так і серед пацієнтів різної статі з нормоальбумінурією, мікроальбумінурією або протеїнурією не встановлено (див. рис. 3.5; див. табл. В.4).

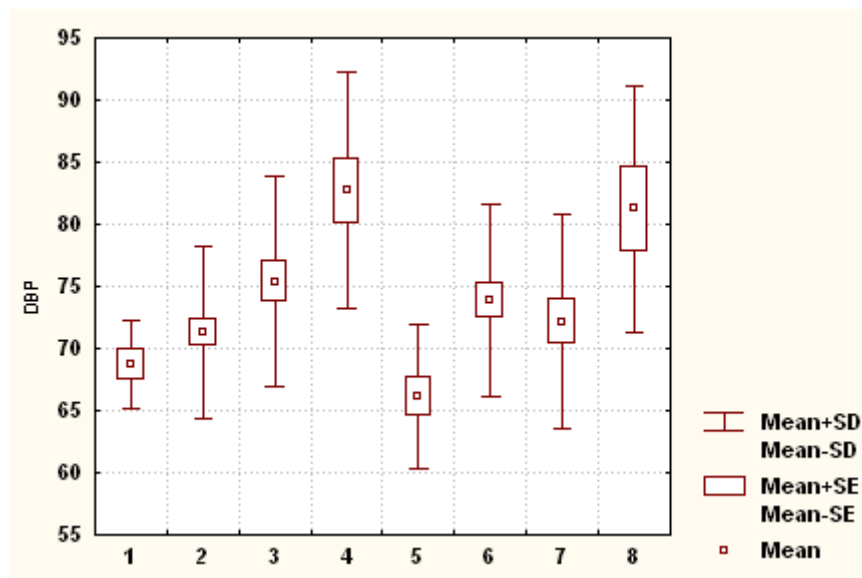


Рис. 3.5. Діастолічний артеріальний тиск (DBP, мм рт. ст.) у хворих на цукровий діабет 1 типу в залежності від рівня альбуміну в сечі (мг/л).

У хворих чоловіків з нормоальбумінурією значення пульсу ($75,53 \pm 10,03$ уд. за хв) було меншим ($p < 0,05-0,01$) порівняно із хворими чоловіками з мікроальбумінурією та протеїнурією ($84,20 \pm 11,71$ уд. за хв і $83,15 \pm 8,22$ уд. за хв) (рис. 3.6; див. табл. В.4). Відмічено менше ($p < 0,01$) значення даного показника у здорових чоловіків ($72,50 \pm 5,73$ уд. за хв) порівняно з хворими чоловіками з мікроальбумінурією та протеїнурією ($84,20 \pm 11,71$ уд. за хв і $83,15 \pm 8,22$ уд. за хв).

У хворих жінок з нормоальбумінурією виявлено менше ($p < 0,05-0,01$) значення пульсу ($77,26 \pm 9,01$ уд. за хв) порівняно з хворими жінками з мікроальбумінурією та протеїнурією ($82,22 \pm 12,60$ уд. за хв і $94,13 \pm 6,42$ уд. за хв). Крім того, у жінок з протеїнурією цей показник

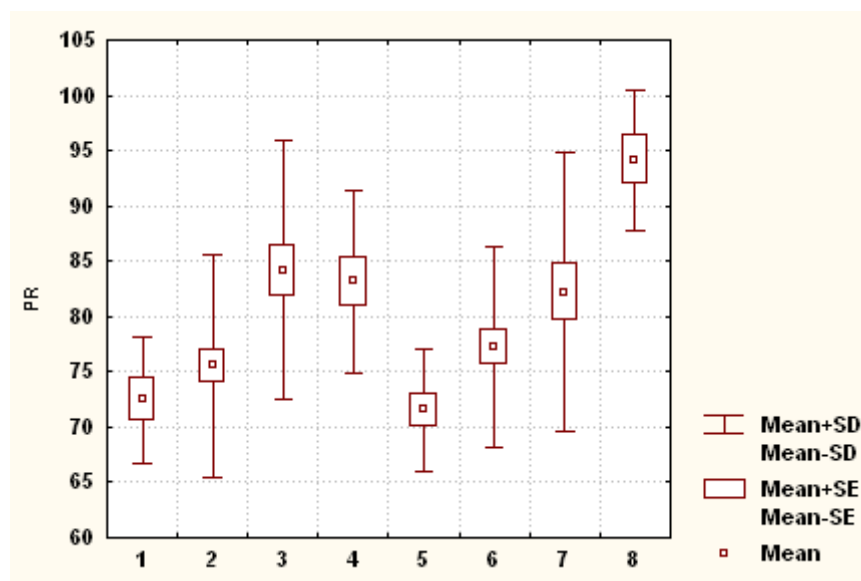


Рис. 3.6. Пульс (PR) у хворих на цукровий діабет 1 типу в залежності від рівня альбуміну в сечі (уд. за хв).

(94,13±6,42 уд. за хв) був більший ($p<0,05$) порівняно з жінками з мікроальбумінурією (82,22±12,60 уд. за хв) (див. рис. 3.6; див. табл. В.4). У здорових жінок підмічено менше ($p=0,078$, $p<0,01$ в обох випадках) значення пульсу (71,54±5,50 уд. за хв) порівняно з хворими жінками з нормо-, мікроальбумінурією та протеїнурією (77,26±9,01 уд. за хв; 82,22±12,60 уд. за хв і 94,13±6,42 уд. за хв).

Серед розбіжностей за частотою пульсу встановлено більше ($p<0,01$) значення даного показника у жінок із протеїнурією (83,15±8,22 уд. за хв) порівняно із чоловіками з протеїнурією (94,13±6,42 уд. за хв) (див. рис. 3.6; див. табл. В.4).

3.2. Біохімічні показники у здорових та хворих з різним рівнем альбуміну в сечі

Рівень глюкози крові натще (7,800±2,627 ммоль/л) у чоловіків з протеїнурією був вищим ($p<0,05$) порівняно з хворими чоловіками з

нормоальбумінурією ($6,385 \pm 1,539$ ммоль/л) (рис. 3.7; табл. В.5). Підтверджено менше ($p < 0,01-0,001$) значення рівня глюкози крові натще у здорових чоловіків ($4,525 \pm 0,599$ ммоль/л) порівняно з хворими чоловіками з нормо-, мікроальбумінурією і протеїнурією ($6,385 \pm 1,539$ ммоль/л; $6,548 \pm 2,032$ ммоль/л і $7,800 \pm 2,627$ ммоль/л).

У хворих жінок з протеїнурією встановлено більше ($p < 0,05$ і $p = 0,064$) значення рівня глюкози крові натще ($8,638 \pm 2,520$ ммоль/л) порівняно з хворими жінками з нормоальбумінурією ($6,632 \pm 1,573$ ммоль/л) і мікроальбумінурією ($6,974 \pm 1,695$ ммоль/л) (рис. 3.7; табл. В.5).

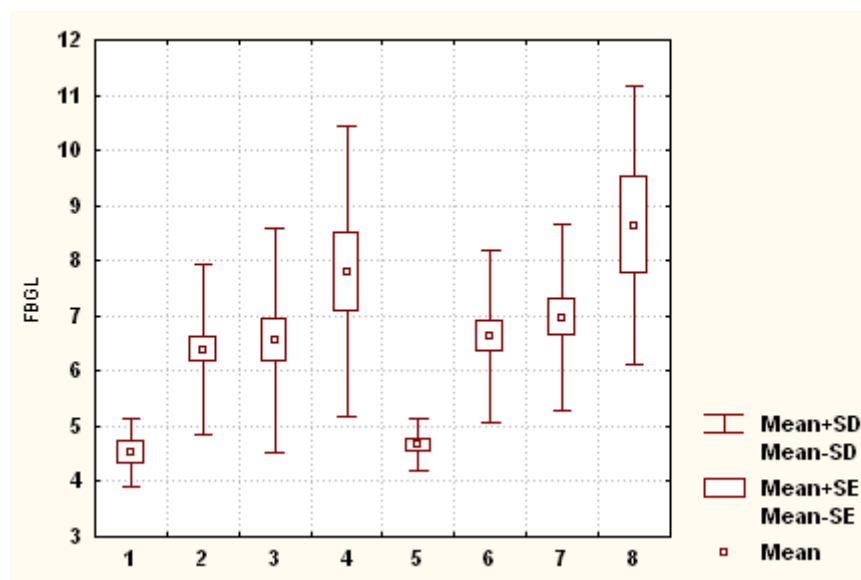


Рис. 3.7. Рівень глюкози крові натще (FBGL) у хворих на цукровий діабет 1 типу в залежності від рівня альбуміну в сечі (ммоль/л).

У здорових жінок значення рівня глюкози крові натще ($4,662 \pm 0,479$ ммоль/л) було меншим ($p < 0,001$ в усіх випадках) порівняно з хворими жінками з нормоальбумінурією ($6,632 \pm 1,573$ ммоль/л), мікроальбумінурією ($6,974 \pm 1,695$ ммоль/л) і протеїнурією ($8,638 \pm 2,520$ ммоль/л).

Рівень глюкози крові через 2 год після навантаження у здорових чоловіків ($5,175 \pm 0,417$ ммоль/л) був нижчим ($p < 0,05-0,001$) порівняно з хворими

чоловіками з нормо-, мікроальбумінурією і протеїнурією ($7,128 \pm 1,533$ ммоль/л; $7,476 \pm 2,321$ ммоль/л і $8,100 \pm 3,409$ ммоль/л) (рис. 3.8; табл. В.5).

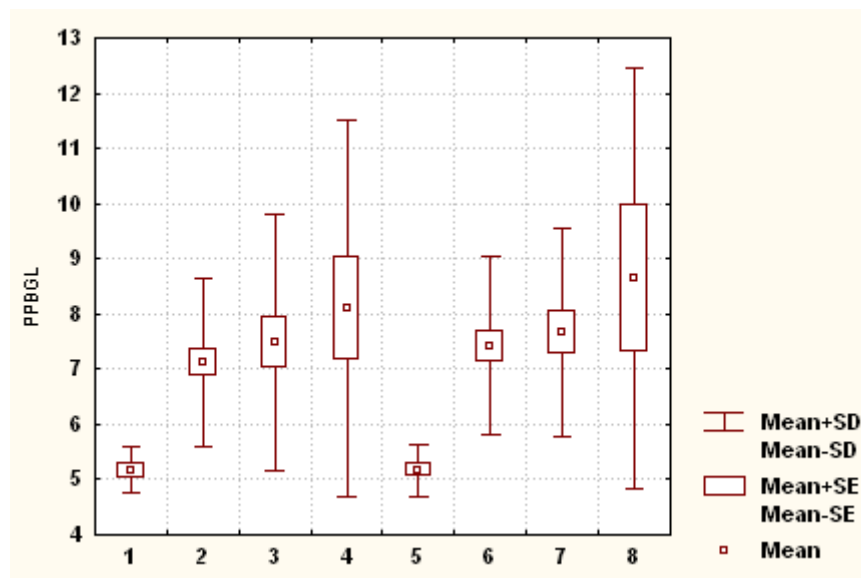


Рис. 3.8. Рівень глюкози крові через 2 год після навантаження (PPBGL) у хворих на цукровий діабет 1 типу в залежності від рівня альбуміну в сечі (ммоль/л).

У здорових жінок відмічено менше ($p < 0,01-0,001$) значення рівня глюкози через 2 год після навантаження ($5,169 \pm 0,471$ ммоль/л) порівняно з хворими жінками з нормоальбумінурією ($7,423 \pm 1,624$ ммоль/л), мікроальбумінурією ($7,674 \pm 1,889$ ммоль/л) і протеїнурією ($8,638 \pm 3,802$ ммоль/л) (див. рис. 3.8; табл. В.5).

У хворих чоловіків з протеїнурією виявлено більше ($p < 0,05$ і $p = 0,074$) середнє значення рівня глюкози крові ($7,985 \pm 2,379$ ммоль/л) порівняно з хворими чоловіками з нормоальбумінурією і мікроальбумінурією ($6,609 \pm 1,339$ ммоль/л і $7,006 \pm 1,860$ ммоль/л) (рис. 3.9; табл. В.5). Підмічено менше ($p < 0,001$ в усіх випадках) середнє значення рівня глюкози крові у здорових чоловіків ($4,850 \pm 0,307$ ммоль/л) порівняно з хворими чоловіками з нормо-, мікроальбумінурією і протеїнурією ($6,609 \pm 1,339$ ммоль/л; $7,006 \pm 1,860$ ммоль/л і $7,985 \pm 2,379$ ммоль/л).

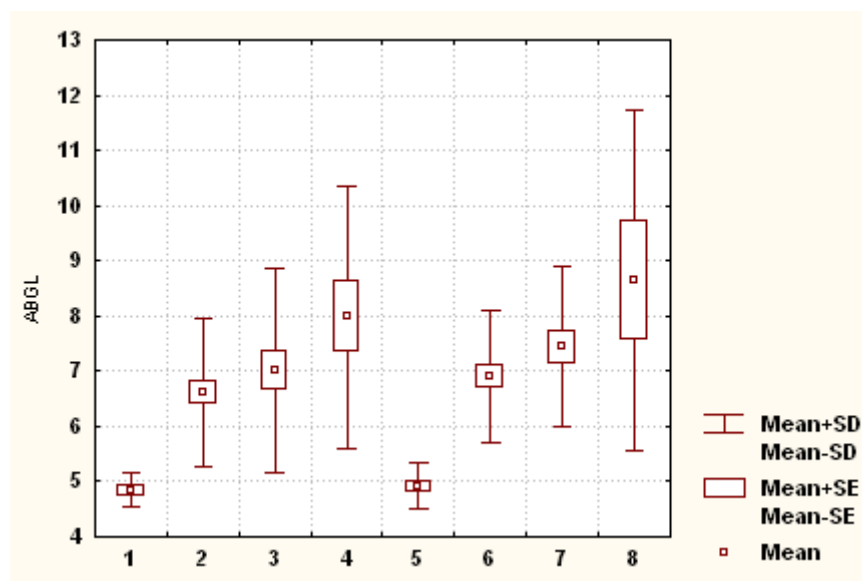


Рис. 3.9. Середнє значення глюкози крові (ABGL) у хворих на цукровий діабет 1 типу в залежності від рівня альбуміну в сечі (ммоль/л).

Середнє значення рівня глюкози крові ($4,915 \pm 0,410$ ммоль/л) у здорових жінок було меншим ($p < 0,001$ в усіх випадках) порівняно з хворими жінками з нормоальбумінурією, мікроальбумінурією і протеїнурією ($6,892 \pm 1,200$ ммоль/л; $7,441 \pm 1,451$ ммоль/л і $8,638 \pm 3,080$ ммоль/л) (див. рис. 3.9; табл. В.5).

Значення рівня глікованого гемоглобіну у здорових чоловіків ($4,925 \pm 0,537$ %) було меншим ($p < 0,001$ в усіх випадках) порівняно з хворими чоловіками з нормо-, мікроальбумінурією і протеїнурією ($9,433 \pm 2,036$ %; $9,620 \pm 1,861$ % і $9,092 \pm 1,870$ %) (рис. 3.10; див. табл. В.5).

У хворих жінок з протеїнурією з'ясовано більше ($p = 0,063$) значення рівня глікованого гемоглобіну ($10,58 \pm 1,40$ %) порівняно з хворими жінками з нормоальбумінурією ($9,129 \pm 1,795$ %) (див. рис. 3.10; табл. В.5). У здорових жінок значення рівня глікованого гемоглобіну ($4,823 \pm 0,446$ %) було меншим ($p < 0,001$ в усіх випадках) порівняно з хворими жінками з нормоальбумінурією, мікроальбумінурією і протеїнурією ($9,129 \pm 1,795$ %; $9,683 \pm 1,902$ % і $10,58 \pm 1,40$ %).

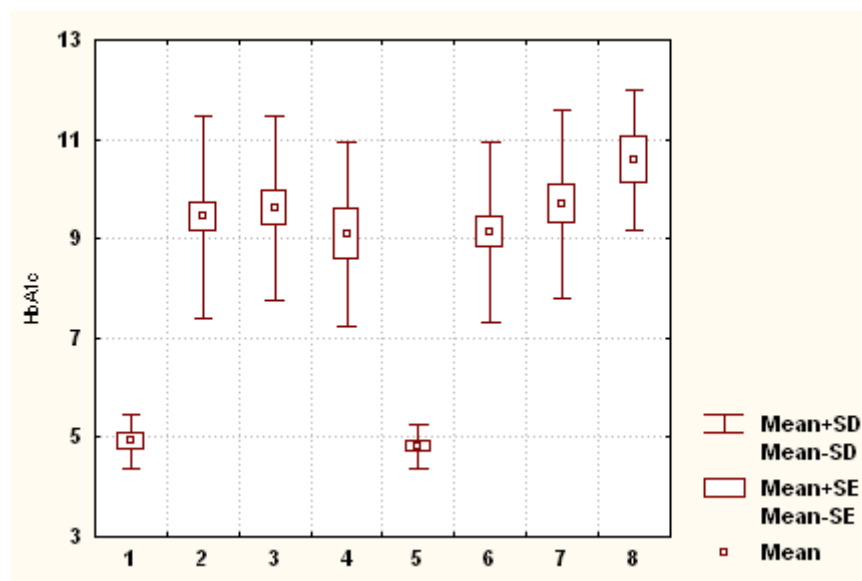


Рис. 3.10. Рівень глікованого гемоглобіну (HbA1c) у хворих на цукровий діабет 1 типу в залежності від рівня альбуміну в сечі (%).

У хворих жінок з протеїнурією виявлено більше ($p=0,060$) значення рівня глікованого гемоглобіну ($10,58 \pm 1,40$ %) порівняно з хворими чоловіками з протеїнурією ($9,092 \pm 1,870$ %) (див. рис. 3.10; табл. В.5).

Взагалі не встановлено достовірних, або тенденцій відмінностей міжнародного нормалізованого відношення як між здоровими чоловіками або жінками з хворими на ЦД 1 відповідної статі з нормо-, мікроальбумінурією або протеїнурією, або між хворими відповідної статі з нормо-, мікроальбумінурією або протеїнурією, а також між здоровими або хворими чоловіками і жінками відповідних груп порівняння (рис. 3.11; див. табл. В.5).

Значення загального холестерину у хворих чоловіків з протеїнурією ($5,852 \pm 1,171$ ммоль/л) було вищим ($p < 0,01$ і $p < 0,05$) порівняно з хворими чоловіками з нормоальбумінурією і мікроальбумінурією ($4,688 \pm 0,901$ ммоль/л і $4,863 \pm 0,831$ ммоль/л) (рис. 3.12; табл. В.6). Виявлено менше ($p < 0,05$) значення загального холестерину у здорових чоловіків ($4,813 \pm 0,383$ ммоль/л) порівняно з хворими чоловіками з протеїнурією ($5,852 \pm 1,171$ ммоль/л).

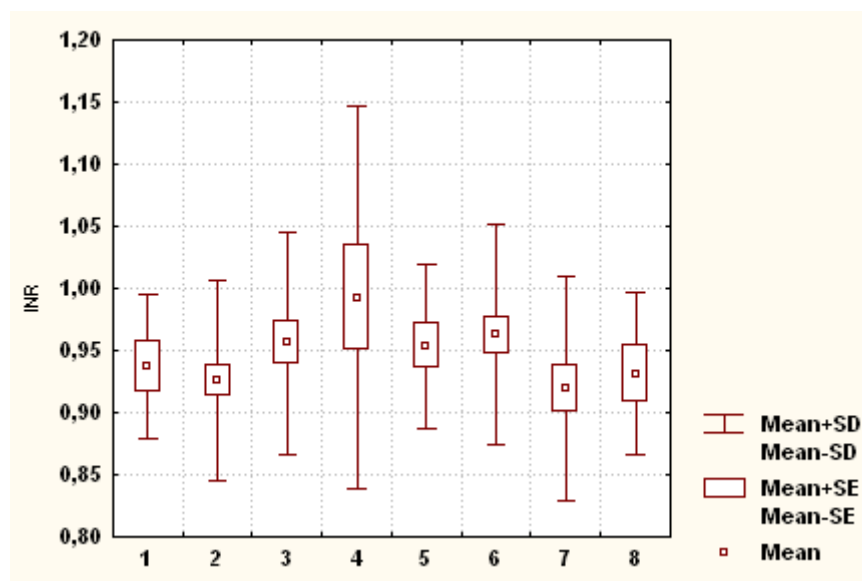


Рис. 3.11. Показник міжнародного нормалізованого відношення (INR) у хворих на цукровий діабет 1 типу в залежності від рівня альбуміну в сечі (од.).

У хворих жінок з протеїнурією встановлено більше ($p < 0,05$ в обох випадках) значення загального холестерину ($6,381 \pm 1,721$ ммоль/л) порівняно з хворими жінками з нормоальбумінурією і мікроальбумінурією ($5,111 \pm 0,674$ ммоль/л і $4,985 \pm 0,994$ ммоль/л) (див. рис. 3.12; табл. В.6). У здорових жінок значення загального холестерину ($4,722 \pm 0,304$ ммоль/л) було нижчим ($p < 0,05$ в обох випадках) порівняно з хворими жінками з нормоальбумінурією і протеїнурією ($5,111 \pm 0,674$ ммоль/л і $6,381 \pm 1,721$ ммоль/л).

У хворих чоловіків з мікроальбумінурією доведено менше ($p < 0,01$) значення загального холестерину порівняно із хворими жінками з нормоальбумінурією (відповідно $4,688 \pm 0,901$ ммоль/л і $5,111 \pm 0,674$ ммоль/л) (див. рис. 3.12; табл. В.6).

Значення рівня тригліцеридів ($1,537 \pm 0,620$ ммоль/л) у хворих чоловіків з протеїнурією були більшими ($p = 0,061$ і $p = 0,065$) порівняно з хворими чоловіками з нормоальбумінурією ($1,250 \pm 0,802$ ммоль/л) та здоровими чоловіками ($1,056 \pm 0,105$ ммоль/л) (рис. 3.13; див. табл. В.6).

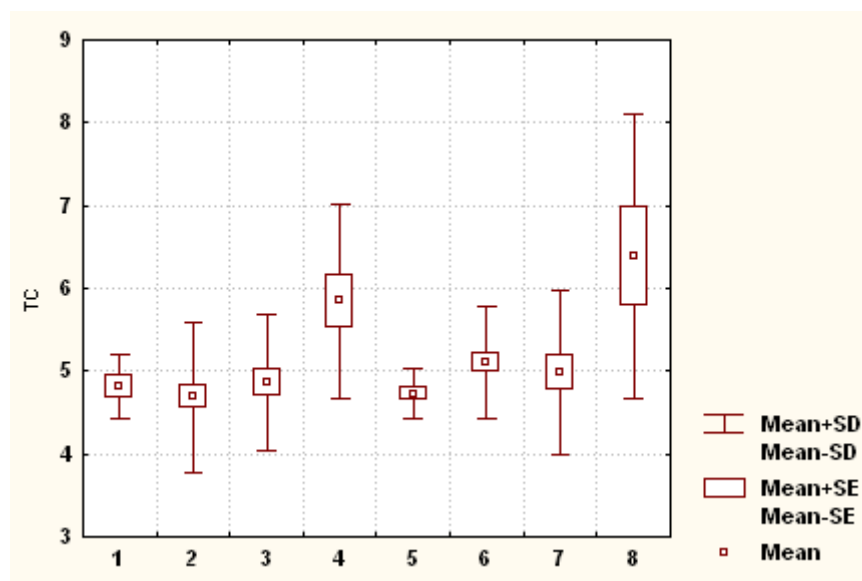


Рис. 3.12. Рівень загального холестерину (ТС) у хворих на цукровий діабет 1 типу в залежності від рівня альбуміну в сечі (ммоль/л).

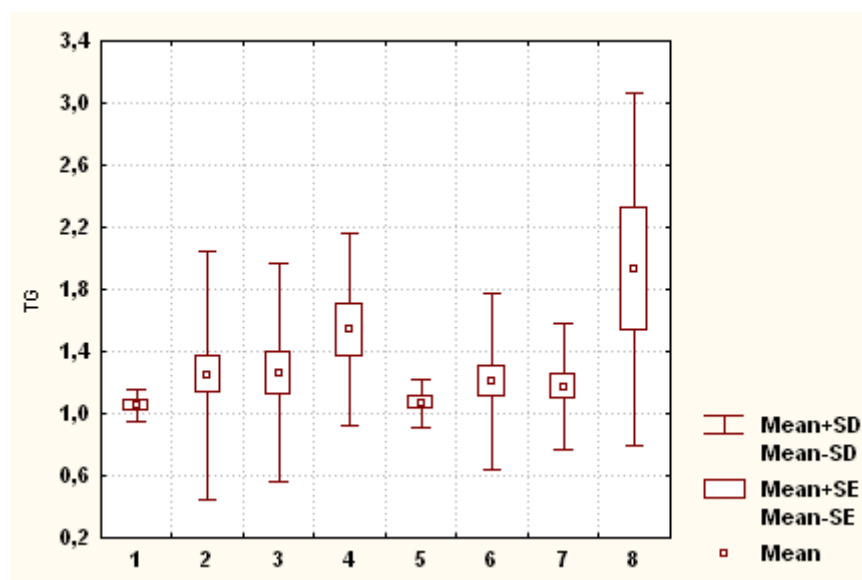


Рис. 3.13. Рівень тригліцеридів (ТГ) у хворих на цукровий діабет 1 типу в залежності від рівня альбуміну в сечі (ммоль/л).

3.3. Оцінка функції нирок у здорових та хворих з різним рівнем альбуміну в сечі

У хворих чоловіків з мікроальбумінурією виявлено більше ($p < 0,001$) значення мікроальбуміну ($131,1 \pm 84,3$ мкг/мл) порівняно з хворими чоловіками з нормоальбумінурією ($8,869 \pm 62,23$ мкг/мл). У хворих чоловіків з протеїнурією доведено більше ($p < 0,001$ в обох випадках) значення даного показника ($983,3 \pm 900,4$ мкг/мл) порівняно з хворими чоловіками з нормоальбумінурією і мікроальбумінурією ($8,869 \pm 62,23$ мкг/мл і $131,1 \pm 84,3$ мкг/мл) (рис. 3.14; табл. В.7). Значення мікроальбуміну у здорових чоловіків ($5,750 \pm 2,053$ мкг/мл) було меншим ($p < 0,001$ в обох випадках) порівняно з хворими чоловіками з мікроальбумінурією і протеїнурією ($131,1 \pm 84,3$ мкг/мл і $983,3 \pm 900,4$ мкг/мл).

У хворих жінок з протеїнурією з'ясовано більше ($p < 0,001$ в обох випадках) значення мікроальбуміну (2427 ± 2872 мкг/мл) порівняно з хворими жінками з нормоальбумінурією і мікроальбумінурією ($9,971 \pm 55,37$ мкг/мл і $100,5 \pm 72,7$ мкг/мл) (див. рис. 3.14; табл. В.7).

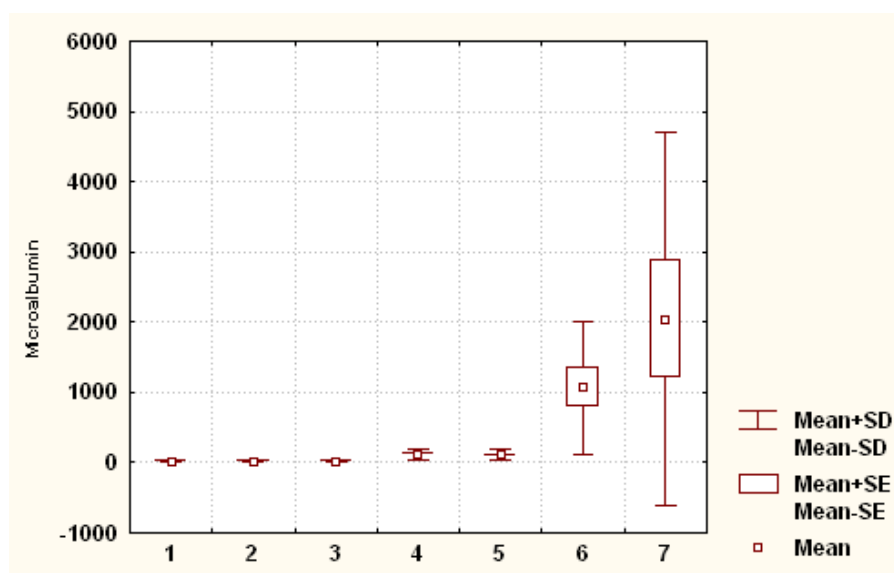


Рис. 3.14. Рівень мікроальбумінурії (Microalbumin) у хворих на цукровий діабет 1 типу в залежності від рівня альбуміну в сечі (мкг/мл).

У здорових жінок значення мікроальбуміну ($5,779 \pm 1,964$ мкг/мл) було меншим ($p < 0,05 - 0,001$) порівняно з хворими жінками з нормоальбумінурією, мікроальбумінурією і протеїнурією ($9,971 \pm 55,37$ мкг/мл; $100,5 \pm 72,7$ мкг/мл і 2427 ± 2872 мкг/мл).

У хворих чоловіків з мікроальбумінурією відзначено більше ($p = 0,053$) значення креатиніну ($0,081 \pm 0,016$ ммоль/л) порівняно з хворими чоловіками з нормоальбумінурією ($0,075 \pm 0,013$ ммоль/л). У хворих чоловіків з протеїнурією встановлено більше ($p < 0,001$ і $p < 0,05$) значення даного показника ($0,145 \pm 0,171$ ммоль/л) порівняно з хворими чоловіками з нормоальбумінурією і мікроальбумінурією ($0,075 \pm 0,013$ ммоль/л і $0,081 \pm 0,016$ ммоль/л) (рис. 3.15; див. табл. В.7). Значення креатиніну у здорових чоловіків ($0,068 \pm 0,008$ ммоль/л) було меншим ($p = 0,077$, $p < 0,05$ і $p < 0,001$) порівняно з хворими чоловіками з нормо-, мікроальбумінурією і протеїнурією ($0,075 \pm 0,013$ ммоль/л; $0,081 \pm 0,016$ ммоль/л і $0,145 \pm 0,171$ ммоль/л).

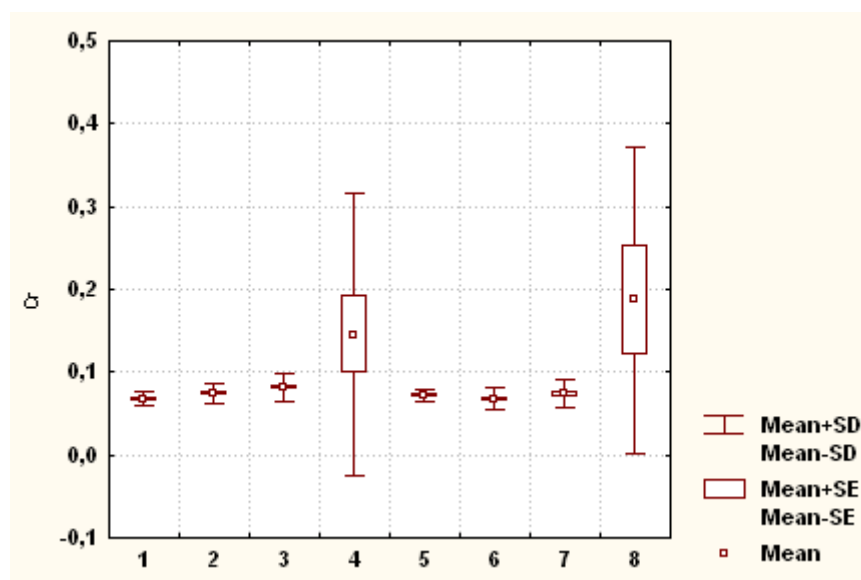


Рис. 3.15. Рівень креатиніну (Cr) у хворих на цукровий діабет 1 типу в залежності від рівня альбуміну в сечі (ммоль/л).

У хворих жінок з протеїнурією встановлено більше ($p < 0,01$ і $p < 0,05$) значення креатиніну ($0,187 \pm 0,186$ ммоль/л) порівняно з хворими жінками з нормоальбумінурією і мікроальбумінурією ($0,068 \pm 0,013$ ммоль/л і $0,074 \pm 0,017$ ммоль/л) (див. рис. 3.15; табл. В.7). У здорових жінок значення креатиніну ($0,071 \pm 0,008$ ммоль/л) було нижчим ($p < 0,05$) порівняно з хворими жінками з протеїнурією ($0,187 \pm 0,186$ ммоль/л).

Значення креатиніну ($0,075 \pm 0,013$ ммоль/л) у хворих чоловіків з нормоальбумінурією було вищим ($p < 0,05$) порівняно з хворими жінками з нормоальбумінурією ($0,068 \pm 0,013$ ммоль/л) (див. рис. 3.15; табл. В.7).

У хворих чоловіків з протеїнурією виявлено менше ($p < 0,05$ і $p < 0,01$) значення цистатину С ($0,842 \pm 0,527$ мг/л) порівняно з хворими чоловіками з нормоальбумінурією і мікроальбумінурією ($1,041 \pm 0,360$ мг/л і $1,122 \pm 0,373$ мг/л). Значення цистатину С у здорових чоловіків ($0,681 \pm 0,117$ мг/л) було меншим ($p < 0,01$ в обох випадках) порівняно з хворими чоловіками з нормо- і мікроальбумінурією ($1,041 \pm 0,360$ мг/л і $1,122 \pm 0,373$ мг/л). У жінок з протеїнурією встановлено більше ($p < 0,05$) значення цистатину С ($1,331 \pm 0,645$ мг/л) порівняно з хворими жінками з нормоальбумінурією ($0,957 \pm 0,428$ мг/л) (рис. 3.16; див. табл. В.7).

У здорових жінок встановлено менше ($p < 0,001$ в усіх випадках) цистатину С ($0,586 \pm 0,072$ мг/л) порівняно з хворими жінками з нормо-, мікроальбумінурією і протеїнурією ($0,957 \pm 0,428$ мг/л; $0,977 \pm 0,431$ мг/л і $1,331 \pm 0,645$ мг/л) (див. рис. 3.16; табл. В.7).

У хворих чоловіків з протеїнурією встановлено менше ($p < 0,01$) значення цистатину С ($0,842 \pm 0,527$ мг/л) порівняно з хворими жінками з протеїнурією ($1,331 \pm 0,645$ мг/л) (див. рис. 3.16; табл. В.7).

У хворих чоловіків з протеїнурією встановлено більше ($p < 0,001$ в усіх випадках) значення альбуміно-креатинінового коефіцієнту сечі ($742,3 \pm 750,4$ мг/г) порівняно з хворими чоловіками з нормоальбумінурією і мікроальбумінурією ($105,0 \pm 19,6$ мг/г і $117,8 \pm 87,7$ мг/г) (рис. 3.17; див. табл. В.7).

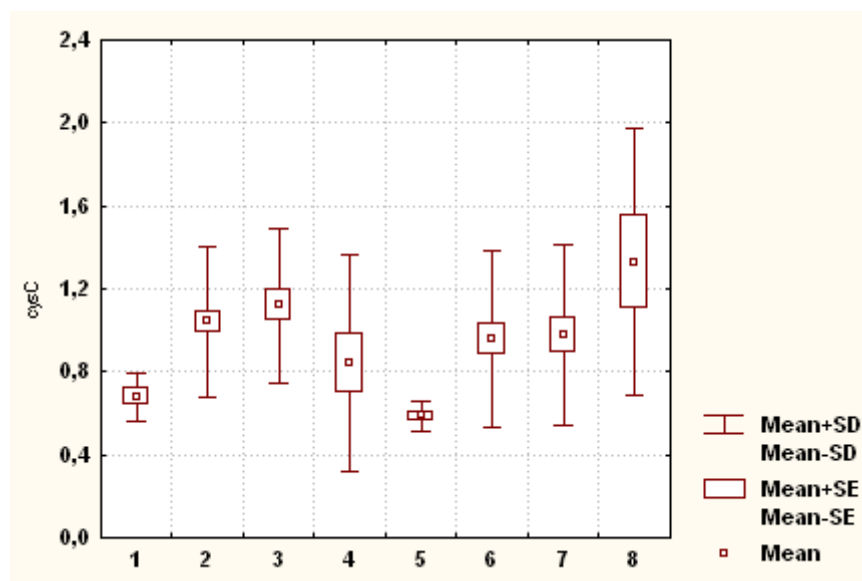


Рис. 3.16. Рівень цистатину С (cysC) у хворих на цукровий діабет 1 типу в залежності від рівня альбуміну в сечі (мг/л).

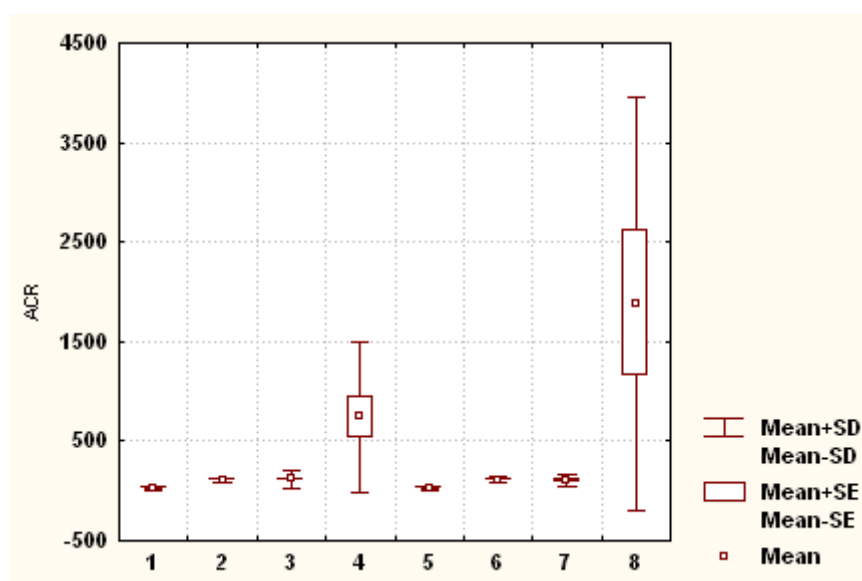


Рис. 3.17. Альбуміно-креатиніновий коефіцієнт сечі (ACR) у хворих на цукровий діабет 1 типу в залежності від рівня альбуміну в сечі (мг/г).

Виявлено менше ($p < 0,001$ в усіх випадках) значення альбуміно-креатинінового коефіцієнту сечі у здорових чоловіків ($16,25 \pm 5,18$ мг/г) порівняно з хворими чоловіками з нормо-, мікроальбумінурією і протеїнурією ($105,0 \pm 19,6$ мг/г; $117,8 \pm 87,7$ мг/г і $742,3 \pm 750,4$ мг/г).

У хворих жінок з протеїнурією відмічено більше ($p < 0,05$ і $p < 0,01$) значення альбуміно-креатинінового коефіцієнту сечі (1883 ± 2082 мг/г) порівняно з хворими жінками з нормоальбумінурією і мікроальбумінурією ($111,7 \pm 24,1$ мг/г і $105,0 \pm 59,3$ мг/г) (див. рис. 3.17; табл. В.7). У здорових жінок значення альбуміно-креатинінового коефіцієнту сечі було меншим ($p < 0,001$ в усіх випадках) ($16,92 \pm 4,80$ мг/г) порівняно з хворими жінками з нормоальбумінурією, мікроальбумінурією і протеїнурією ($111,7 \pm 24,1$ мг/г; $105,0 \pm 59,3$ мг/г і 1883 ± 2082 мг/г).

У хворих чоловіків з мікроальбумінурією було менше значення ШКФ за Кокрофтом-Голтом ($100,1 \pm 30,2$ мл/хв/1,73 м²) ($p < 0,01$) порівняно з хворими чоловіками з нормоальбумінурією ($124,7 \pm 35,2$ мл/хв/1,73 м²). У хворих чоловіків з протеїнурією встановлено менше ($p < 0,01$ і $p < 0,001$) значення ШКФ за Кокрофтом-Голтом ($70,50 \pm 28,91$ мл/хв/1,73 м²) порівняно з хворими чоловіками з нормоальбумінурією і мікроальбумінурією ($124,7 \pm 35,2$ мл/хв/1,73 м² і $100,1 \pm 30,2$ мл/хв/1,73 м²) (рис. 3.18; табл. В.8).

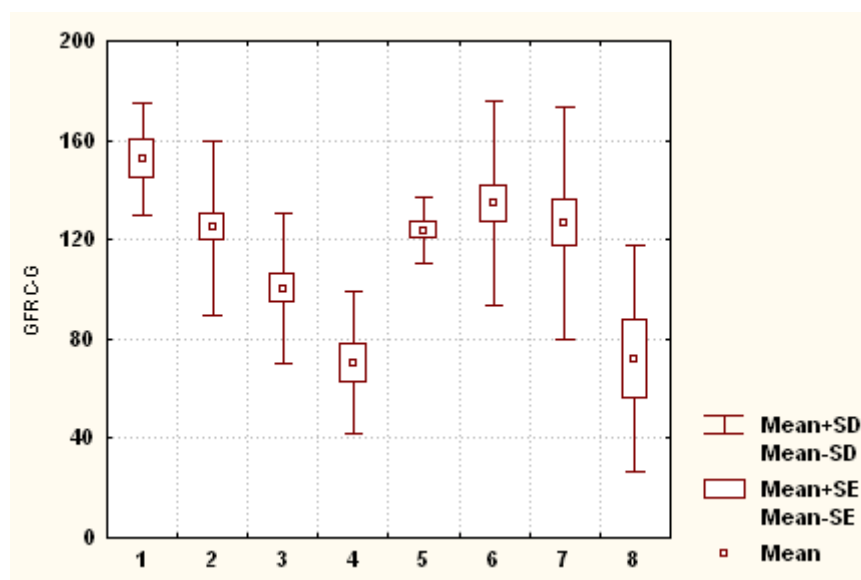


Рис. 3.18. Рівень ШКФ за Кокрофтом-Голтом (GFR-C-G) у хворих на цукровий діабет 1 типу в залежності від рівня альбуміну в сечі (мл/хв/1,73 м²).

Виявлено більше ($p < 0,001$ в усіх випадках) значення ШКФ за Кокрофтом-Голтом у здорових чоловіків ($152,4 \pm 22,3$ мл/хв/1,73 м²) порівняно з хворими

чоловіками з нормо-, мікроальбумінурією і протеїнурією ($124,7 \pm 35,2$ мл/хв/ $1,73$ м²; $70,50 \pm 28,91$ мл/хв/ $1,73$ м² і $100,1 \pm 30,2$ мл/хв/ $1,73$ м²).

У хворих жінок з протеїнурією значення ШКФ за Кокрофтом-Голтом ($72,13 \pm 45,52$ мл/хв/ $1,73$ м²) було меншим порівняно з хворими жінками з нормоальбумінурією і мікроальбумінурією ($134,4 \pm 41,1$ мл/хв/ $1,73$ м² і $126,4 \pm 46,6$ мл/хв/ $1,73$ м²) ($p < 0,01$ і $p < 0,05$) (див. рис. 3.18; табл. В.8). У здорових жінок було більше значення даного показника ($123,6 \pm 13,4$ мл/хв/ $1,73$ м²) ($p < 0,01$) порівняно з хворими жінками з протеїнурією ($72,13 \pm 45,52$ мл/хв/ $1,73$ м²).

У хворих чоловіків з мікроальбумінурією відмічено менше ($p < 0,05$) значення ШКФ за Кокрофтом-Голтом ($100,1 \pm 30,2$ мл/хв/ $1,73$ м²) порівняно з хворими жінками з мікроальбумінурією ($126,4 \pm 46,6$ мл/хв/ $1,73$ м²) (див. рис. 3.18; табл. В.8). У здорових чоловіків вивлено більше ($p = 0,067$) значення даного показника ($152,4 \pm 22,3$ мл/хв/ $1,73$ м²) порівняно зі здоровими жінками ($123,6 \pm 13,4$ мл/хв/ $1,73$ м²).

У хворих чоловіків з мікроальбумінурією встановлено менше ($p < 0,01$) значення ШКФ за СКД ЕРІ ($109,2 \pm 16,2$ мг/дл/ $0,9$) порівняно з хворими чоловіками з нормоальбумінурією ($117,9 \pm 12,6$ мг/дл/ $0,9$). У хворих чоловіків з протеїнурією даний показник був меншим ($83,69 \pm 34,38$ мг/дл/ $0,9$) ($p < 0,05$, $p < 0,001$ і $p < 0,05$) порівняно з хворими чоловіками з нормоальбумінурією і мікроальбумінурією ($117,9 \pm 12,6$ мг/дл/ $0,9$ і $109,2 \pm 16,2$ мг/дл/ $0,9$) (рис. 3.19; див. табл. В.8). Значення ШКФ за СКД ЕРІ у здорових чоловіків ($128,6 \pm 6,3$ мг/дл/ $0,9$) ($p < 0,05$, $p < 0,01$ і $p < 0,001$) було більшим порівняно з хворими чоловіками з нормо-, мікроальбумінурією і протеїнурією ($117,9 \pm 12,6$ мг/дл/ $0,9$; $109,2 \pm 16,2$ мг/дл/ $0,9$ і $83,69 \pm 34,38$ мг/дл/ $0,9$).

У хворих жінок з протеїнурією встановлено менше значення ШКФ за СКД ЕРІ за креатиніном ($60,75 \pm 43,35$ мг/дл/ $0,9$) ($p < 0,01$ і $p < 0,05$) порівняно з хворими жінками з нормоальбумінурією і мікроальбумінурією ($104,3 \pm 18,6$ мг/дл/ $0,9$ і $97,65 \pm 24,17$ мг/дл/ $0,9$) (див. рис. 3.19; табл. В.8). У здорових жінок значення ШКФ

за СКД ЕРІ ($96,77 \pm 26,70$ мг/дл/0,9) було більшим ($p < 0,05$) порівняно з хворими жінками з протеїнурією ($60,75 \pm 43,35$ мг/дл/0,9).

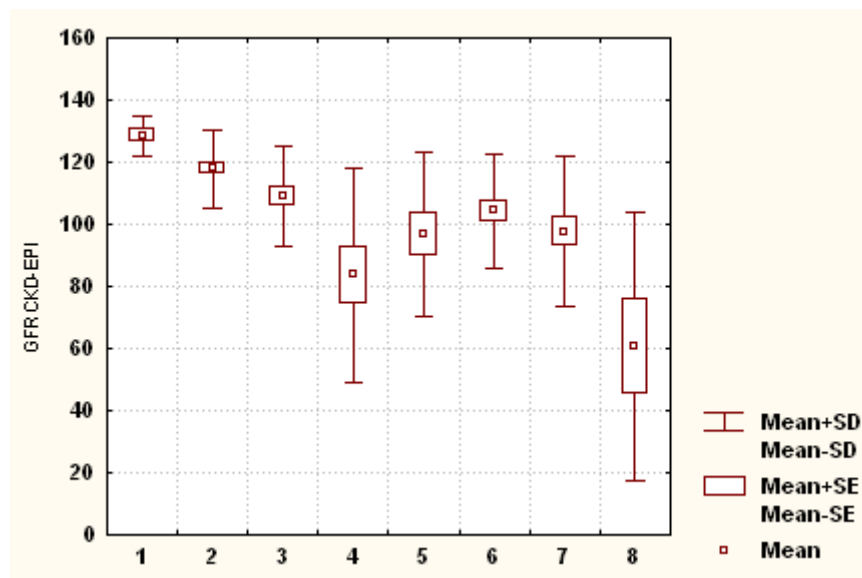


Рис. 3.19. Рівень ШКФ за СКД ЕРІ (GFR СКД-ЕРІ) у хворих на цукровий діабет 1 типу в залежності від рівня альбуміну в сечі (мг/дл/0,9).

У здорових чоловіків, у хворих чоловіків з нормо- і мікроальбумінурією відмічено більше ($p < 0,001$, $p < 0,01$ і $p = 0,087$) значення ШКФ за СКД ЕРІ за креатиніном (відповідно $128,6 \pm 6,3$ мг/дл/0,9; $117,9 \pm 12,6$ мг/дл/0,9 і $109,2 \pm 16,2$ мг/дл/0,9) порівняно з жінками аналогічних груп порівняння (відповідно $96,77 \pm 26,70$ мг/дл/0,9; $104,3 \pm 18,6$ мг/дл/0,9 і $97,65 \pm 24,17$ мг/дл/0,9) (див. рис. 3.19; табл. В.8).

Показник ШКФ за цистатином С у хворих чоловіків з протеїнурією ($132,9 \pm 66,5$ мл/хв/1,73м²) був вищим ($p < 0,05$ і $p < 0,01$) порівняно з хворими чоловіками з нормо- і мікроальбумінурією ($95,97 \pm 44,93$ мл/хв/1,73м² і $87,10 \pm 40,06$ мл/хв/1,73м²) (рис. 3.20; див. табл. В.8).

Значення ШКФ за цистатином С ($72,50 \pm 29,14$ мл/хв/1,73м²) у хворих жінок з протеїнурією було меншим ($p < 0,05$) порівняно з хворими жінками з нормоальбумінурією ($110,8 \pm 53,1$ мл/хв/1,73м²) (див. рис. 3.20; табл. В.8). У здорових жінок встановлено більше ($p < 0,001$ в усіх випадках) значення ШКФ за

цистатином С ($158,9 \pm 20,6$ мл/хв/1,73м²) порівняно з хворими жінками з нормоальбумінурією, мікроальбумінурією і протеїнурією ($110,8 \pm 53,1$ мл/хв/1,73м²; $105,3 \pm 44,6$ мл/хв/1,73м² і $72,50 \pm 29,14$ мл/хв/1,73м²).

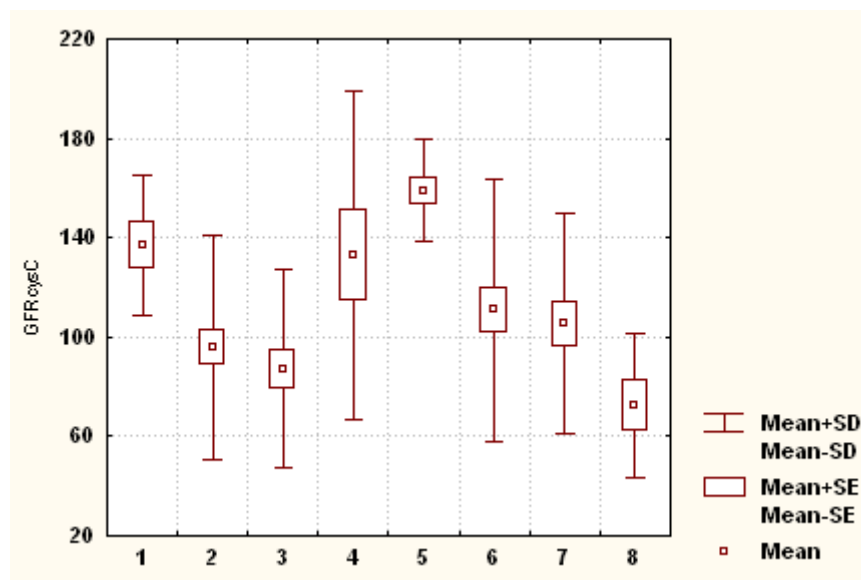


Рис. 3.20. Рівень ШКФ за цистатином С (GFR_{cysC}) у хворих на цукровий діабет 1 типу в залежності від рівня альбуміну в сечі (мл/хв/1,73м²).

Виявлено більше ($p < 0,01$) значення ШКФ за цистатином С ($132,9 \pm 66,5$ мл/хв/1,73м²) у хворих чоловіків з протеїнурією порівняно з хворими жінками з протеїнурією ($72,50 \pm 29,14$ мл/хв/1,73м²) (див. рис. 3.20; табл. В.8).

3.4. Особливості антропометричних показників у здорових та хворих з різним рівнем альбуміну в сечі

Встановлено більше ($p < 0,001$) значення зросту у здорових чоловіків ($183,5 \pm 3,0$ см) порівняно з хворими чоловіками з нормо-, мікроальбумінурією та протеїнурією ($175,5 \pm 6,5$ см; $171,3 \pm 7,7$ см і $168,25 \pm 8,6$ см). У хворих чоловіків з нормоальбумінурією ($175,5 \pm 6,5$ см) цей показник більший ($p < 0,01-0,001$)

порівняно із хворими чоловіками з мікроальбумінурією і протеїнурією (171,3±7,7 см і 168,25±8,6 см) (рис. 3.21; табл. В.9).

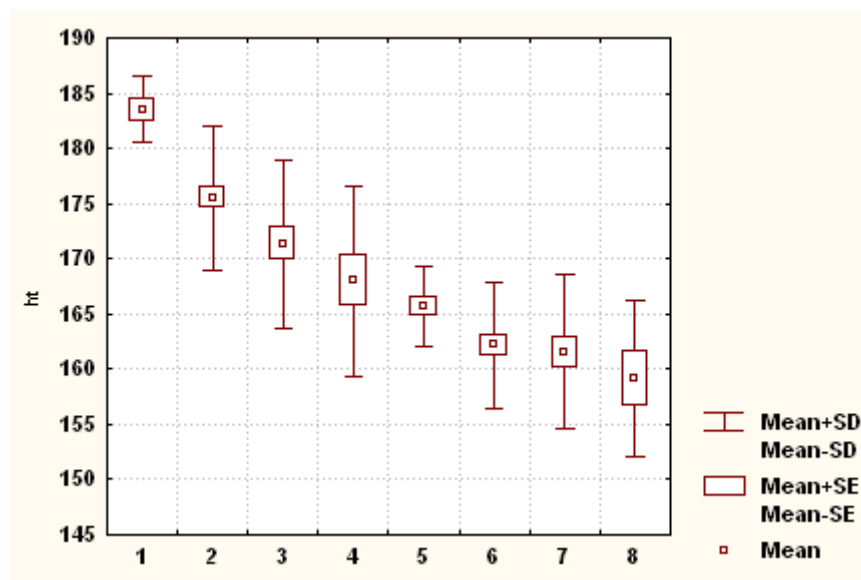


Рис. 3.21. Довжина тіла (ht) у хворих на цукровий діабет 1 типу в залежності від рівня альбуміну в сечі (см).

У здорових жінок (165,7±3,5 см) відмічено більше ($p < 0,05$) значення зросту порівняно з хворими жінками з нормо-, мікроальбумінурією та протеїнурією (162,7±5,7 см; 161,6±7,0 см і 159,1±7,1 см) (див. рис. 3.21; табл. В.9).

У здорових чоловіків та у хворих чоловіків з нормо-, мікроальбумінурією та протеїнурією (183,5±3,0 см; 175,5±6,5 см; 171,3±7,7 см і 168,25±8,6 см) встановлено більше ($p < 0,05-0,001$) значення зросту порівняно з хворими жінками аналогічних груп порівняння (165,7±3,5 см; 162,7±5,7 см; 161,6±7,0 см і 159,1±7,1 см) (див. рис. 3.21; табл. В.9).

Значення ваги у здорових чоловіків було більшим (83,13±4,05 кг) ($p < 0,05-0,001$) порівняно з хворими чоловіками з нормо-, мікроальбумінурією і протеїнурією (76,24±10,19 кг; 68,42±13,55 кг і 65,77±8,12 кг). У хворих чоловіків з нормоальбумінурією (76,24±10,19 кг) цей показник більший ($p < 0,01-0,01$) порівняно із хворими чоловіками з мікроальбумінурією і протеїнурією (68,42±13,55 кг і 65,77±8,12 кг) (рис. 3.22; див. табл. В.9).

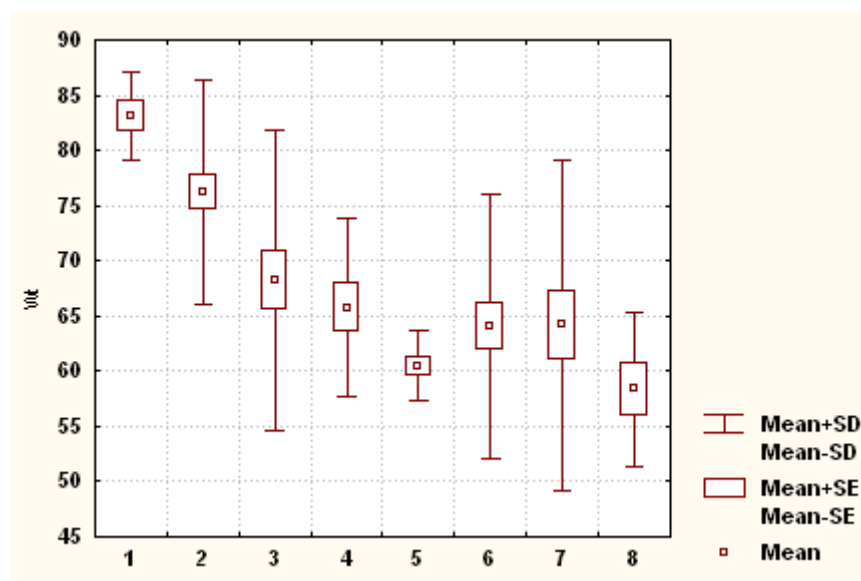


Рис. 3.22. Маса тіла (Wt) у хворих на цукровий діабет 1 типу в залежності від рівня альбуміну в сечі (кг).

При аналізі значення ваги у здорових чоловіків ($83,13 \pm 4,05$ кг), а також у хворих чоловіків із нормоальбумінурією та протеїнурією ($68,42 \pm 13,55$ кг і $65,77 \pm 8,12$ кг) воно було більшим ($p < 0,001$, $p = 0,070$) порівняно із жінками аналогічних груп порівняння ($60,46 \pm 3,18$ кг; $64,17 \pm 14,94$ кг і $58,38 \pm 7,01$ кг) (див. рис. 3.22; табл. В.9).

Відмічено більше ($p < 0,01-0,001$) значення площі поверхні тіла у здорових чоловіків ($2,056 \pm 0,048$ м²) порівняно з хворими чоловіками з нормо-, мікроальбумінурією та протеїнурією ($1,918 \pm 0,144$ м²; $1,793 \pm 0,187$ м² і $1,747 \pm 0,137$ м²). У хворих чоловіків з нормоальбумінурією ($1,918 \pm 0,144$ м²) цей показник був більшим ($p < 0,01-0,001$) порівняно із хворими чоловіками з мікроальбумінурією та протеїнурією ($1,793 \pm 0,187$ м² і $1,747 \pm 0,137$ м²) (рис. 3.23; див. табл. В.9).

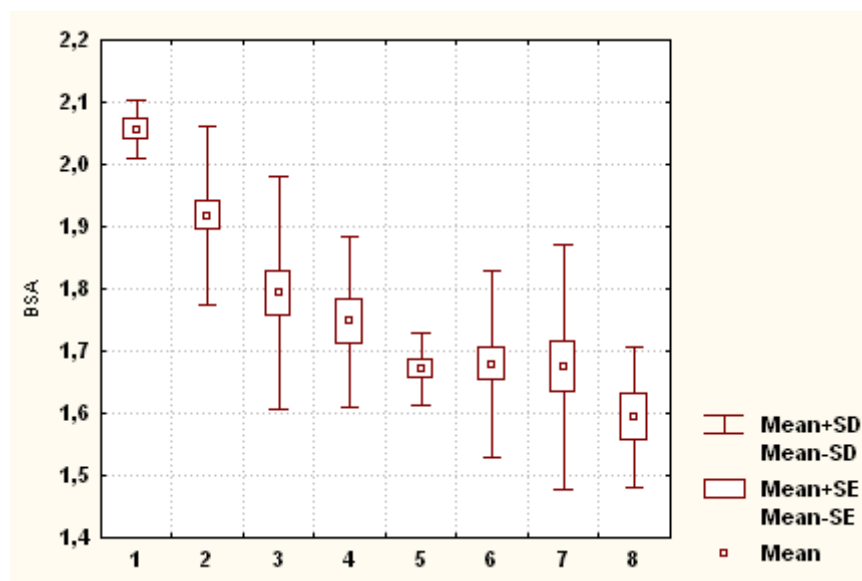


Рис. 3.23. Площа поверхні тіла (BSA) у хворих на цукровий діабет 1 типу в залежності від рівня альбуміну в сечі (м²).

При аналізі значення площі поверхні тіла у здорових жінок воно було більшим ($1,671 \pm 0,057$ м²) ($p=0,096$) порівняно з хворими жінками з протеїнурією ($1,594 \pm 0,112$ м²) (див. рис. 3.23; табл. В.9).

У здорових чоловіків та у хворих чоловіків з нормо-, мікроальбумінурією та протеїнурією ($p < 0,05-0,001$) встановлено більше значення площі поверхні тіла ($2,056 \pm 0,048$ м²; $1,918 \pm 0,144$ м²; $1,793 \pm 0,187$ м² і $1,747 \pm 0,137$ м²) порівняно з жінками аналогічних груп порівняння ($1,671 \pm 0,144$ м²; $1,678 \pm 0,149$ м²; $1,674 \pm 0,198$ м² і $1,594 \pm 0,112$ м²) (див. рис. 3.23; табл. В.9).

Відмічено більше значення обхвату талії у здорових чоловіків ($78,25 \pm 1,39$ см) ($p < 0,01$) порівняно з хворими чоловіками з мікроальбумінурією ($75,24 \pm 7,52$ см). У хворих чоловіків з нормоальбумінурією ($80,10 \pm 7,14$ см) цей показник був більшим ($p < 0,05-0,01$) порівняно із хворими чоловіками з мікроальбумінурією і протеїнурією ($75,24 \pm 7,52$ см і $75,92 \pm 4,97$ см) (рис. 3.24; див. табл. В.9).

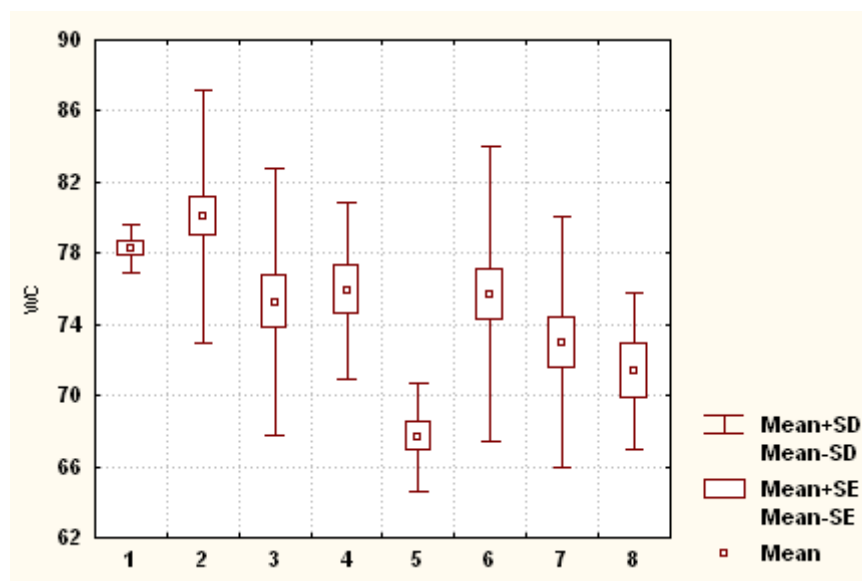


Рис. 3.24. Обхват талії (WC) у хворих на цукровий діабет 1 типу в залежності від рівня альбуміну в сечі (см).

У здорових жінок значення обхвату талії ($67,69 \pm 3,04$ см) було меншим ($p < 0,05-0,01$, $p = 0,072$) порівняно з хворими жінками з нормо-, мікроальбумінурією та протеїнурією ($75,68 \pm 8,30$ см; $73,00 \pm 7,03$ см і $71,38 \pm 4,44$ см) (рис. 3.24; див. табл. В.9).

У здорових чоловіків та у хворих чоловіків з нормо-, мікроальбумінурією та протеїнурією ($78,25 \pm 1,39$ см; $80,10 \pm 7,14$ см; $73,00 \pm 7,03$ см і $71,38 \pm 4,44$ см) встановлено більше ($p < 0,05-0,001$, $p = 0,056-0,060$) значення обхвату талії порівняно з жінками аналогічних груп порівняння ($67,69 \pm 3,04$ см; $74,35 \pm 4,01$ см; $75,68 \pm 8,30$ см; $73,00 \pm 7,03$ см і $71,38 \pm 4,44$ см) (рис. 3.24; див. табл. В.9).

У хворих чоловіків з нормоальбумінурією значення індексу маси тіла ($24,51 \pm 2,58$) було більшим ($p = 0,086-0,097$) порівняно із хворими чоловіками з протеїнурією та мікроальбумінурією ($23,40 \pm 2,88$ і $23,12 \pm 4,10$) (рис. 3.25; див. табл. В.9). Відмічено більше значення даного показника у здорових чоловіків ($24,69 \pm 1,40$) ($p < 0,05$) порівняно з хворими чоловіками з протеїнурією ($23,40 \pm 2,88$).

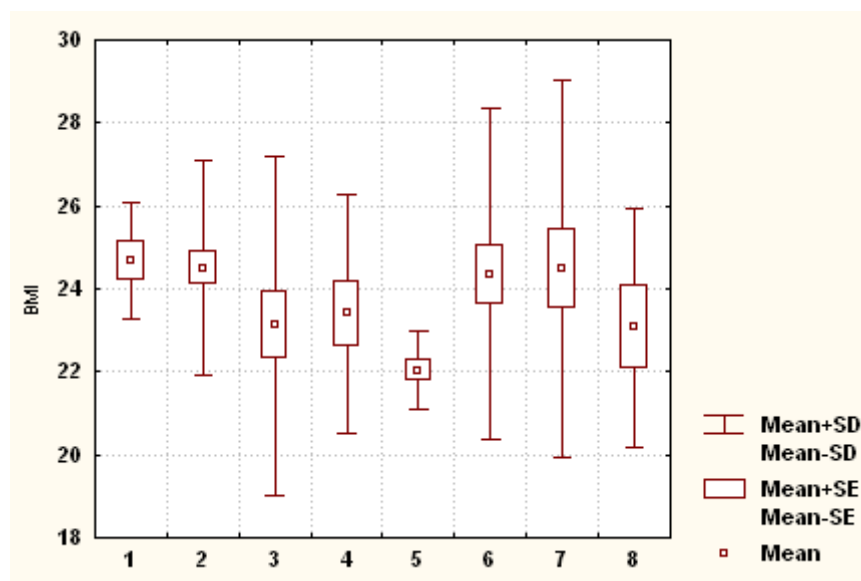


Рис. 3.25. Індекс маси тіла (ВМІ кг/м²) у хворих на цукровий діабет 1 типу в залежності від рівня альбуміну в сечі (од.).

У здорових жінок виявлено менше ($p=0,064$, $p<0,05$) значення індексу маси тіла ($22,02\pm 1,40$) порівняно з хворими жінками з нормо- і мікроальбумінурією ($24,35\pm 4,01$; $24,48\pm 4,55$) (див. рис. 3.25; табл. В.9).

У здорових чоловіків значення індексу маси тіла ($24,69\pm 1,40$) було більшим ($p<0,001$) порівняно з жінками аналогічної групи порівняння ($22,02\pm 1,40$) (див. рис. 3.25; табл. В.9).

Таким чином, у пацієнтів з наростанням альбуміну в сечі відмічено збільшення відсоткової частки пацієнтів з важчим ступенем ангіо-, ретино- і нейропатії.

Між здоровими та хворими на цукровий діабет 1 типу та між пацієнтами з різним рівнем альбумінурії встановлені відмінності досліджуваних показників, причому вони тим більші, чим більший рівень альбуміну в сечі. Так, у здорових досліджуваних порівняно з хворими на цукровий діабет 1 типу відмічались зміни наступних груп показників:

більші значення антропометричних показників (довжина, маса і площа поверхні тіла, індекс маси тіла), обхвату талії у чоловіків; ШКФ за Кокрофтом-Голтом, СКД EPI і цистатином С;

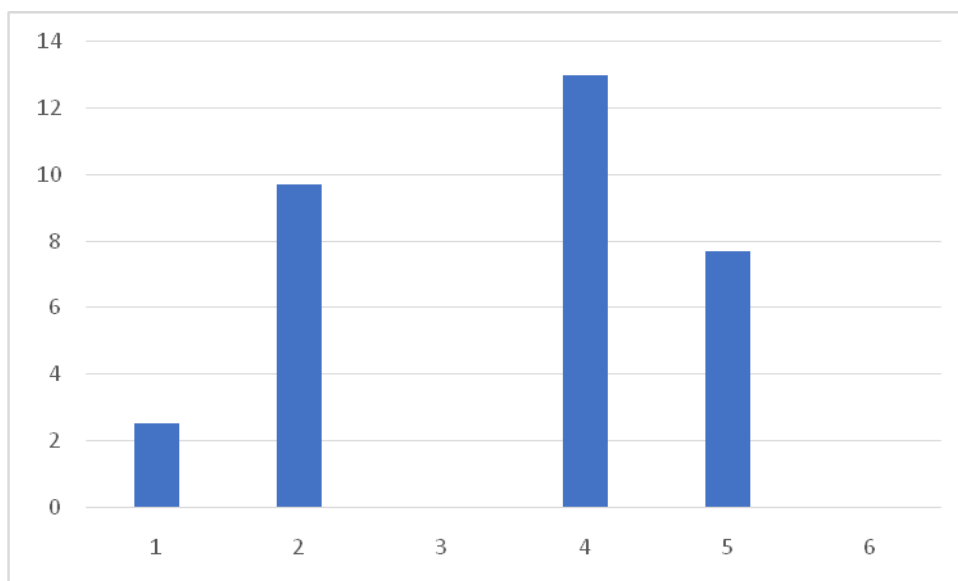


Рис. 3.26. Частота ожиріння (Obes.) у хворих на цукровий діабет 1 типу в залежності від рівня альбуміну в сечі (%).

Примітки: **1** – хворі чоловіки з нормоальбумінурією; **2** – хворі жінки з нормоальбумінурією; **3** – хворі чоловіки з мікроальбумінурією; **4** – хворі жінки з мікроальбумінурією; **5** – хворі чоловіки з протеїнурією; **6** – хворі жінки з протеїнурією.

менші значення загальноклінічних показників (систолічний і діастолічний тиск, частота пульсу); показників вуглеводного і ліпідного обміну (глюкози крові натще, середнього значення глюкози крові, глікованого гемоглобіну, загального холестерину, тригліцеридів), частини показників оцінки функції нирок (мікроальбумін, креатинін, цистатин С, альбуміно-креатиніновий коефіцієнт).

Результати досліджень, які представлені у даному розділі дисертації, відображені нами в статті у фаховому науковому виданні України [141] (входить до переліку міжнародної наукометричної бази Web of Science), 2 статтях у іноземному (Польща) науковому виданні [137, 140].

РОЗДІЛ 4

ОСОБЛИВОСТІ МІКРОСУДИННИХ ЗМІН ТА ПОКАЗНИКІВ

ВУГЛЕВОДНОГО І ЛІПІДНОГО ОБМІНУ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ

ДІАБЕТ 1 ТИПУ З РІЗНИМ РІВНЕМ АЛЬБУМІНУ В СЕЧІ

ТА ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ПОКАЗНИКА ЦИСТАТИНУ С

Аналіз вмісту цистатину С в сироватці крові показав, що за цими показниками особи контрольної та основної групи істотно відрізняються. Оцінка вмісту маркеру нефропатії показала, що середній рівень цистатину С в сироватці крові практично здорових осіб дорівнював $0,62 \pm 0,02$ мг/л, а у хворих на цукровий діабет 1 типу – $1,02 \pm 0,04$ мг/л, тобто був вищим в 1,6 рази. Оскільки в літературі нами не було знайдено критеріїв оцінки сироваткових рівнів цистатину С, для подальшого аналізу були обрані показники, які наближаються до P₅₀ групи хворих на цукровий діабет. Тому в подальшому для оцінки зв'язків рівнів цистатину С з перебігом захворювання оцінювали нами за рівнем даного показника було сформовано дві групи: перша з рівнем цистатину С менше 0,9 мг/л, інша більше 0,9 мг/л.

Таблиця 4.1

Перцентильний аналіз вмісту цистатину С в сироватці крові у практично здорових осіб та хворих з ЦД 1 типу

Група	Медіана	Цистатин С, мг/л						
		P ₅	P ₁₀	P ₂₅	P ₇₅	P ₉₀	P ₉₅	M±m
Контроль, n=21	0,60	0,49	0,50	0,56	0,67	0,73	0,80	0,62±0,02
Хворі з ЦД I типом, n=140	0,90	0,49	0,56	0,72	1,28	1,53	1,81	1,02±0,04 *

Отримані нами дані свідчать, що показник нефропатії – цистатин С не виявляв залежності від статі пацієнта. Зокрема, як серед жінок так і чоловіків виявлялась однакова частка з високим рівнем цистатину С. Групи практично не відрізнялись і за тривалістю захворювання (табл. 4.1). Простежувалась лише тенденція до збільшення стажу захворювання саме в групі хворих з високим рівнем в сироватці крові цистатину С. Наскільки є пов'язаним рівень цистатину С в сироватці крові хворих на цукровий діабет 1 типу з маркерами ниркового ушкодження та показниками, що відображають функцію нирок було наступним етапом нашого дослідження (табл. 4.2). Отримані дані свідчать, що рівні цистатину С виявляли більш помітний, проте не вірогідний, зв'язок з альбуміном. Зокрема, в групі з рівнем цистатину С менше 0,9 мг/л рівні досліджуваного показника виявились практично в 1,4 рази нижчими, ніж в групі з рівнем цистатину С вище 0,9 мг/л. За рівнем креатиніну сироватки крові пацієнти не відрізнялись. Що стосується зв'язку рівнів цистатину С з ШКФ за різними методиками визначення, то тут найбільш чутливим і вірогідним він був з ШКФ, що розраховувалась за формулою Sjöström за допомогою цистатину С, яка виявляла більш низькі значення в порівнянні зі значеннями ШКФ за GFR CKD-EPI.

4.1. Клінічні показники у хворих з різним рівнем альбуміну в сечі в залежності від показника цистатину С

Серед пацієнтів з нормоальбумінурією та з рівнем цистатину С >0,9 мг/л встановлено більший ($p=0,059$) відсоток чоловіків хворих на ЦД 1 типу з відсутністю ангіопатії нижніх кінцівок та менший ($p=0,075$) відсоток з ангіопатією 3-го ступеня порівняно із хворими жінками (відповідно 37,5 % і 7,7 % та 12,5 % і 38,5 %) (рис. 4.1; табл. Г.1).

Таблиця 4.2

Зв'язок рівнів цистатину С у хворих на ЦД 1 типу зі статтю, віком та тривалістю захворювання

Показник	Розподільча ознака	Рівень цистатину С	
		Цистатин С менше 0,9 мг/л, n=63	Цистатин С більше 0,9 мг/л, n=77
Стать	Чоловіки, n=78	33 (42,3%)	45 (57,7%)
	Жінки, n=62	30 (48,3%)	22 (51,7%)
Зв'язок з віком хворих			
Вік хворих, роки	До 30 років, n=91	36 (39,6%)	55 (60,4%)
	Від 30 до 40 років, n=30	16 (53,3%)	14 (46,7%)
	Більше 40 років, n=19	11 (57,9%)	8 (42,1%)
Зв'язок з тривалістю захворювання			
Тривалість захворювання, роки	До 5 років, n=22	11 (17,5%)	11 (14,2%)
	6–10 років, n=43	15 (23,8%)	28 (36,4%)
	Більше 10 років, n=75	37 (58,7%)	38 (49,4%)

При порівнянні частоти відсутності або наявності ангіопатії нижніх кінцівок між чоловіками хворих на ЦД 1 типу з різними рівнями альбуміну, у яких рівень цистатину С <0,9мг/л, виявлено менший ($p<0,05$) відсоток з

ангіопатією 3-го ступеня в групі з нормоальбумінурією порівняно з протеїнурією (відповідно 12,5 % і 50,0 %) (див. рис. 4.1; табл. Г.1).

Таблиця 4.3

Зв'язок рівнів цистатину С у хворих на ЦД 1 типу з маркерами ниркового ушкодження та показниками функції нирок

Розподільча ознака	Рівень цистатину С	
	Цистатин С менше 0,9 мг/л, n=63	Цистатин С більше 0,9 мг/л, n=77
Альбумін, мг	228,2±69,2	312,6±129,8
Креатинін, мкмоль/л	0,09±0,01	0,09±0,01
GFRC-G, мл/хв/1,73 м ²	224,9±51,3	306,0±95,8
GFR СКD-EPI, мл/хв/1,73 м ²	120,2±6,01	104,0±3,18
GFR _{cysC} , мл/хв/1,73 м ²	143,7±5,08	66,6±2,14*

При порівнянні частоти відсутності або наявності ангіопатії нижніх кінцівок між чоловіками або жінками хворих на ЦД 1 типу з різними рівнями альбуміну в сечі, у яких рівень цистатину С >0,9мг/л, відмічено:

у хворих чоловіків – більший (p=0,056) відсоток з відсутністю ангіопатії нижніх кінцівок в групі з нормоальбумінурією порівняно з мікроальбумінурією (відповідно 37,5 % і 0 %); менший (p=0,054) відсоток з ангіопатією 3-го ступеня в групі з нормоальбумінурією порівняно з мікроальбумінурією (відповідно 12,5 % і 38,9 %);

у хворих жінок – більший (p=0,065) відсоток з ангіопатією нижніх кінцівок 2-го ступеня в групі з мікроальбумінурією порівняно з протеїнурією (відповідно 75,0 % і 28,6 %); менший (p<0,05) відсоток з ангіопатією 3-го ступеня в групі з

мікроальбумінурією порівняно з протеїнурією (відповідно 16,7 % і 71,4 %) (див. рис. 4.1; табл. Г.1).

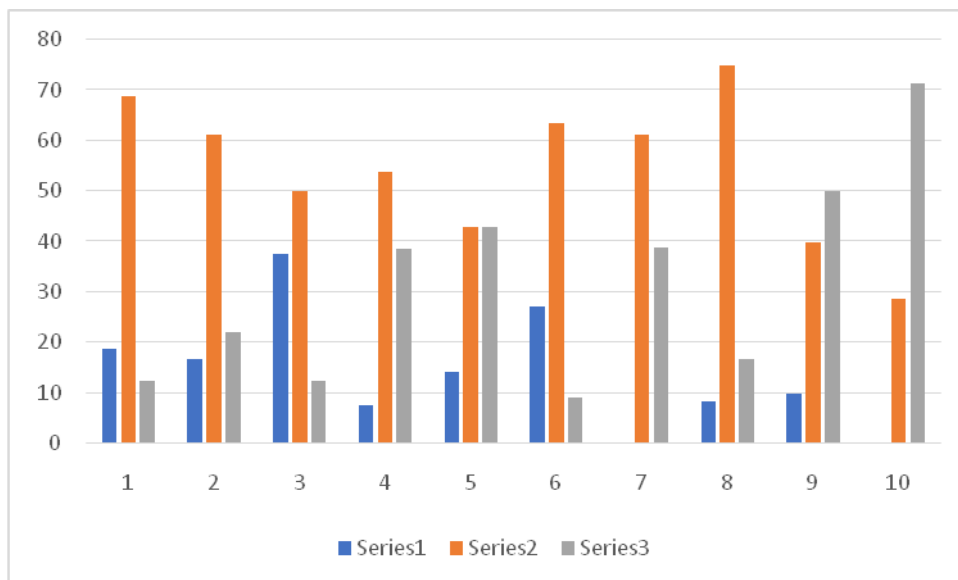


Рис. 4.1. Показники ангіопатії нижніх кінцівок (DA) у хворих на цукровий діабет 1 типу з різним рівнем альбуміну в сечі в залежності від показника цистатину С (%).

Примітки: 1 – хворі чоловіки з нормоальбумінурією, цистатин до 0,9 мг/л; 2 – хворі жінки з нормоальбумінурією, цистатин до 0,9 мг/л; 3 – хворі чоловіки з нормоальбумінурією, цистатин більше, включно 0,9 мг/л; 4 – хворі жінки з нормоальбумінурією, цистатин більше, включно 0,9 мг/л; 5 – хворі чоловіки з мікроальбумінурією, цистатин до 0,9 мг/л; 6 – хворі жінки з мікроальбумінурією, цистатин до 0,9 мг/л; 7 – хворі чоловіки з мікроальбумінурією, цистатин більше, включно 0,9 мг/л; 8 – хворі жінки з мікроальбумінурією, цистатин більше, включно 0,9 мг/л; 9 – хворі чоловіки з протеїнурією, цистатин до 0,9 мг/л; 10 – хворі жінки з протеїнурією, цистатин більше, включно 0,9 мг/л; Ряд1 – ангіопатія відсутня; Ряд2 – ангіопатія 2-го ступеня; Ряд3 – ангіопатія 3-го ступеня.

Серед хворих на ЦД з мікроальбумінурією та з рівнем цистатину С <0,9 мг/л відсоток чоловіків з ретинопатією 3-го ступеня був більшим порівняно із жінками аналогічної групи (відповідно 71,4 % і 27,3 %) ($p=0,085$). Серед

пацієнтів з нормоальбумінурією і рівнем цистатину С $>0,9$ мг/л відсоток чоловіків з ретинопатією 3-го ступеня був меншим ($p=0,086$) порівняно із жінками (відповідно 4,2 % і 23,1 %) (рис. 4.2; табл. Г.2).

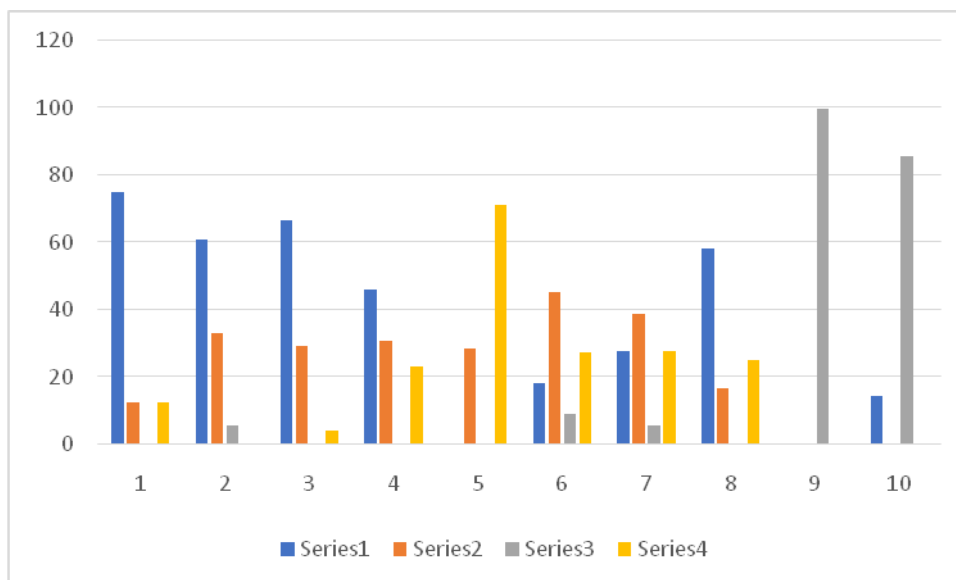


Рис. 4.2. Показники ретинопатії (DR) у хворих на цукровий діабет 1 типу з різним рівнем альбуміну в сечі в залежності від показника цистатину С (%).

Примітки: 1 – хворі чоловіки з нормоальбумінурією, цистатин до 0,9 мг/л; 2 – хворі жінки з нормоальбумінурією, цистатин до 0,9 мг/л; 3 – хворі чоловіки з нормоальбумінурією, цистатин більше, включно 0,9 мг/л; 4 – хворі жінки з нормоальбумінурією, цистатин більше, включно 0,9 мг/л; 5 – хворі чоловіки з мікроальбумінурією, цистатин до 0,9 мг/л; 6 – хворі жінки з мікроальбумінурією, цистатин до 0,9 мг/л; 7 – хворі чоловіки з мікроальбумінурією, цистатин більше, включно 0,9 мг/л; 8 – хворі жінки з мікроальбумінурією, цистатин більше, включно 0,9 мг/л; 9 – хворі чоловіки з протеїнурією, цистатин до 0,9 мг/л; 10 – хворі жінки з протеїнурією, цистатин більше, включно 0,9 мг/л; Ряд1 – ретинопатія відсутня; Ряд2 – ретинопатія I-го ступеня; Ряд3 – ретинопатія II-го ступеня; Ряд4 – ретинопатія III-го ступеня.

Серед хворих чоловіків з мікроальбумінурією і ретинопатією 3-го ступеня відмічено більший ($p=0,058$) відсоток пацієнтів з рівнем цистатину С $<0,9$ мг/л

порівняно із пацієнтами з рівнем цистатину $C > 0,9$ мг/л (відповідно 71,4 % і 27,8 %). Серед хворих жінок з нормоальбумінурією і ретинопатією 3-го ступеня встановлено менший ($p < 0,05$) відсоток пацієнтів з рівнем цистатину $C < 0,9$ мг/л порівняно із пацієнтами з рівнем цистатину $C > 0,9$ мг/л (відповідно 0% і 23,1 %). Серед хворих жінок з мікроальбумінурією і без ретинопатії виявлено менший ($p = 0,062$) відсоток пацієнтів з рівнем цистатину $C < 0,9$ мг/л порівняно із пацієнтами з рівнем цистатину $C > 0,9$ мг/л (відповідно 18,2 % і 58,3 %) (див. рис. 4.2; табл. Г.2).

При порівнянні частоти відсутності або наявності ретинопатії між чоловіками або жінками хворих на ЦД 1 типу з різними рівнями альбуміну в сечі, у яких рівень цистатину $C < 0,9$ мг/л, встановлено:

у хворих чоловіків – більший ($p < 0,01$ - $0,001$) відсоток без ретинопатії в групі з нормоальбумінурією порівняно з мікроальбумінурією і протеїнурією (відповідно 75,0 %, 0% і 0 %); більший ($p = 0,092$) відсоток з ретинопатією 1-го ступеня в групі з мікроальбумінурією порівняно з протеїнурією (відповідно 28,6 % і 0 %); більший ($p < 0,001$ в обох випадках) відсоток з ретинопатією 2-го ступеня в групі з протеїнурією порівняно з нормоальбумінурією і мікроальбумінурією (відповідно 100 %, 0% і 0 %); більший ($p < 0,01$ в обох випадках) відсоток з ретинопатією 3-го ступеня в групі з мікроальбумінурією порівняно з нормоальбумінурією і протеїнурією (відповідно 71,4 %, 12,5% і 0%);

у хворих жінок – більший ($p < 0,05$) відсоток без ретинопатії в групі з нормоальбумінурією порівняно з мікроальбумінурією (відповідно 61,1 % і 18,2 %); більший ($p < 0,05$) відсоток з ретинопатією 3-го ступеня в групі з мікроальбумінурією порівняно з нормоальбумінурією (відповідно 27,3 % і 0 %) (див. рис. 4.2; табл. Г.2).

При порівнянні частоти відсутності або наявності ретинопатії між чоловіками або жінками хворих на ЦД 1 типу з різними рівнями альбуміну в сечі, у яких рівень цистатину $C > 0,9$ мг/л, встановлено:

у хворих чоловіків – більший ($p < 0,05$) відсоток без ретинопатії в групі з нормоальбумінурією порівняно з мікроальбумінурією (відповідно 66,7 % і 27,8 %); більший ($p < 0,05$) відсоток з ретинопатією 3-го ступеня в групі з мікроальбумінурією порівняно з нормоальбумінурією (відповідно 27,8 % і 4,2 %);

у хворих жінок – більший ($p = 0,078$) відсоток без ретинопатії в групі з мікроальбумінурією порівняно з протеїнурією (відповідно 58,3 % і 14,3 %); більший ($p < 0,001$) відсоток з ретинопатією 2-го ступеня в групі з протеїнурією порівняно з нормоальбумінурією і мікроальбумінурією (відповідно 85,7 %, 0 % і 0 %) (див. рис. 4.2; табл. Г.2).

При порівнянні частоти відсутності або наявності нейропатії нижніх кінцівок між чоловіками або жінками хворих на ЦД 1 типу з різними рівнями альбуміну в сечі, у яких рівень цистатину С $< 0,9$ мг/л, у чоловіків відмічено більший ($p < 0,001$ в обох випадках) відсоток з нейропатією 2-го ступеню в групі з нормоальбумінурією і мікроальбумінурією порівняно з протеїнурією (відповідно 75,0 %, 100 % і 0 %) та менший ($p < 0,001$ в обох випадках) відсоток з нейропатією нижніх кінцівок 3-го ступеню в групі з нормоальбумінурією і мікроальбумінурією порівняно з протеїнурією (відповідно 0 %, 0 % і 90,0 %) (рис. 4.3; табл. Г.3).

При порівнянні частоти відсутності або наявності нейропатії нижніх кінцівок між чоловіками або жінками хворих на ЦД 1 типу з різними рівнями альбуміну в сечі, у яких рівень цистатину С $> 0,9$ мг/л, встановлено:

у хворих чоловіків – менший ($p < 0,05$) відсоток з нейропатією 2-го ступеню в групі з нормоальбумінурією порівняно з мікроальбумінурією (відповідно 58,3 % і 88,9 %);

у хворих жінок – більший ($p < 0,01$ і $p < 0,001$) відсоток з нейропатією 2-го ступеню в групі з нормоальбумінурією і мікроальбумінурією порівняно з протеїнурією (відповідно 76,9 %, 91,7 % і 14,3 %); менший ($p < 0,001$) відсоток з нейропатією 3-го ступеню в групі з нормоальбумінурією і

мікроальбумінурією порівняно з протеїнурією (відповідно 0 %, 0 % і 71,4 %) (див. рис. 4.3; табл. Г.3).

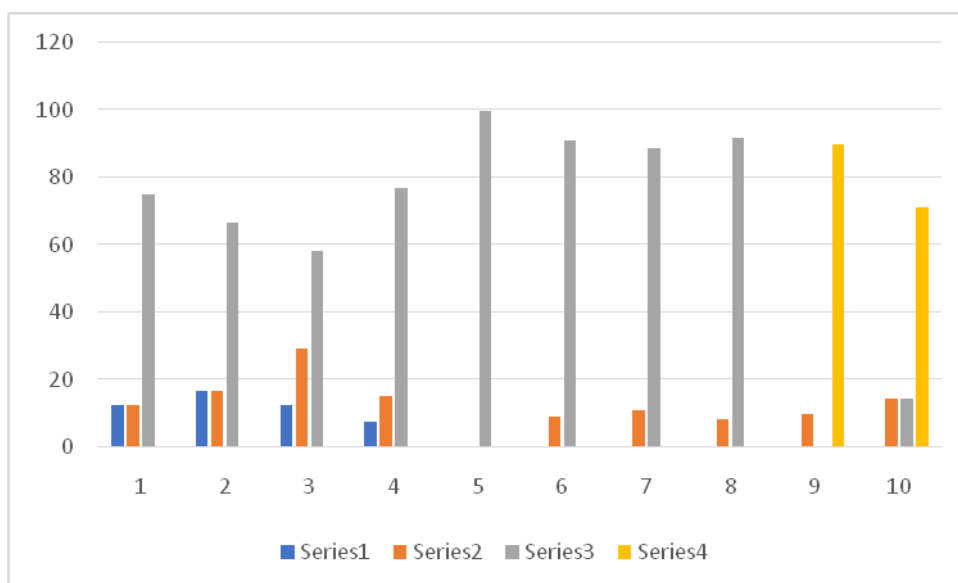


Рис. 4.3. Показники нейропатії (DPN) у хворих на цукровий діабет 1 типу з різним рівнем альбуміну в сечі в залежності від показника цистатину С (%).

Примітки: 1 – хворі чоловіки з нормоальбумінурією, цистатин до 0,9 мг/л; 2 – хворі жінки з нормоальбумінурією, цистатин до 0,9 мг/л; 3 – хворі чоловіки з нормоальбумінурією, цистатин більше, включно 0,9 мг/л; 4 – хворі жінки з нормоальбумінурією, цистатин більше, включно 0,9 мг/л; 5 – хворі чоловіки з мікроальбумінурією, цистатин до 0,9 мг/л; 6 – хворі жінки з мікроальбумінурією, цистатин до 0,9 мг/л; 7 – хворі чоловіки з мікроальбумінурією, цистатин більше, включно 0,9 мг/л; 8 – хворі жінки з мікроальбумінурією, цистатин більше, включно 0,9 мг/л; 9 – хворі чоловіки з протеїнурією, цистатин до 0,9 мг/л; 10 – хворі жінки з протеїнурією, цистатин більше, включно 0,9 мг/л; Ряд1 – нейропатія відсутня; Ряд2 – нейропатія I-го ступеня; Ряд3 – нейропатія II-го ступеня; Ряд4 – нейропатія III-го ступеня.

Значення систолічного артеріального тиску у здорових чоловіків ($110,6 \pm 5,6$ мм рт. ст.) було меншим ($p < 0,05$; $p < 0,05$ і $p = 0,062$) порівняно з хворими чоловіками з нормо-, мікроальбумінурією і протеїнурією ($124,0 \pm 16,5$ мм рт. ст.; $119,1 \pm 9,9$ мм рт. ст. і $120,3 \pm 12,7$ мм рт. ст.), у яких рівень цистатину С $< 0,9$ мг/л (рис. 4.4; табл. Г.4).

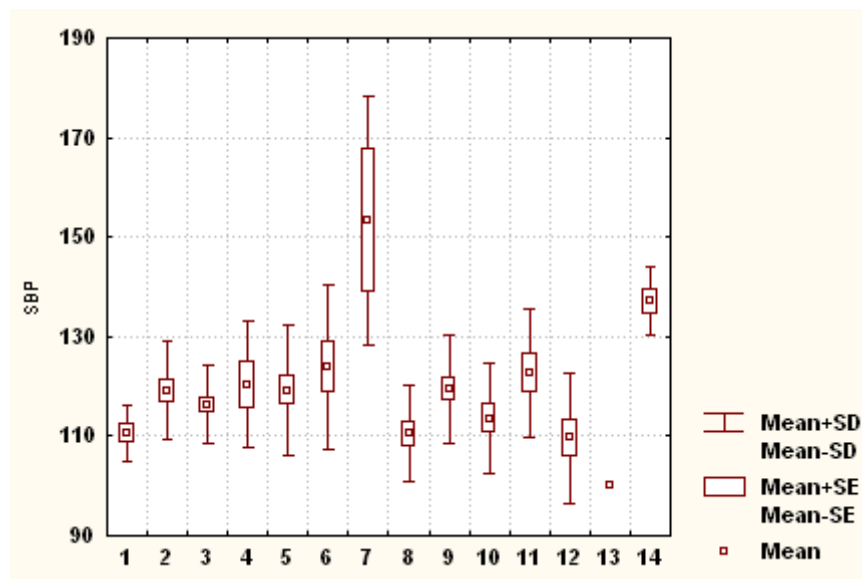


Рис. 4.4. Систолічний артеріальний тиск (SBP) у хворих на цукровий діабет 1 типу з різним рівнем альбуміну в сечі в залежності від показника цистатину С (мм рт. ст.).

Примітки: тут і в подібних рисунках даного розділу, 1 – здорові чоловіки; 2 – хворі чоловіки з нормаальбумінурією, цистатин до 0,9 мг/л; 3 – хворі чоловіки з нормаальбумінурією, цистатин більше, включно 0,9 мг/л; 4 – хворі чоловіки з мікроальбумінурією, цистатин до 0,9 мг/л; 5 – хворі чоловіки з мікроальбумінурією, цистатин більше, включно 0,9 мг/л; 6 – хворі чоловіки з протеїнурією, цистатин до 0,9 мг/л; 7 – хворі чоловіки з протеїнурією, цистатин більше, включно 0,9 мг/л; 8 – здорові жінки; 9 – хворі жінки з нормаальбумінурією, цистатин до 0,9 мг/л; 10 – хворі жінки з нормаальбумінурією, цистатин більше, включно 0,9 мг/л; 11 – хворі жінки з мікроальбумінурією, цистатин до 0,9 мг/л; 12 – хворі жінки з мікроальбумінурією, цистатин більше, включно 0,9 мг/л; 13 – хворі жінки з протеїнурією, цистатин до 0,9 мг/л; 14 – хворі жінки з протеїнурією, цистатин більше, включно 0,9 мг/л; Mean – середнє значення; Mean±SE – середнє значення ± помилка середньої; Mean±SD – середнє значення ± стандартне відхилення.

Значення систолічного артеріального тиску у жінок із ЦД і нормоальбумінурією та мікроальбумінурією ($119,4 \pm 11,0$ мм рт. ст. і $122,7 \pm 12,9$ мм рт. ст.) було вищим у порівнянні із здоровими жінками ($110,4 \pm 9,7$ мм рт. ст.) ($p < 0,05$ в обох випадках) у яких рівень цистатину С $< 0,9$ мг/л (див. рис. 4.4; табл. Г.4).

Даний показник у хворих чоловіків з нормо- і мікроальбумінурією був вищим ($116,3 \pm 7,8$ мм рт. ст. і $119,2 \pm 13,0$ мм рт. ст.) ($p < 0,05$ і $p < 0,01$) у порівнянні з здоровими чоловіками ($110,6 \pm 5,6$ мм рт. ст.), у яких рівень цистатину С $> 0,9$ мг/л (див. рис. 4.4; табл. Г.4).

У хворих жінок з протеїнурією, у яких рівень цистатину С $> 0,9$ мг/л, відмічено більше ($p < 0,01$ і $p < 0,001$) значення систолічного артеріального тиску ($137,1 \pm 7,0$ мм рт. ст.) порівняно з хворими жінками нормоальбумінурією і мікроальбумінурією ($113,5 \pm 11,1$ мм рт. ст. і $109,6 \pm 13,2$ мм рт. ст.) (див. рис. 4.4; табл. Г.4). У здорових жінок встановлено менше ($p < 0,001$) значення систолічного артеріального тиску ($110,4 \pm 9,7$ мм рт. ст.) порівняно з хворими жінками з протеїнурією ($137,1 \pm 7,0$ мм рт. ст.), у яких рівень цистатину С $> 0,9$ мг/л.

У хворих жінок з мікроальбумінурією, у яких рівень цистатину С $< 0,9$ мг/л, виявлено менше ($p < 0,05$) значення систолічного артеріального тиску порівняно із жінками з мікроальбумінурією, у яких рівень цистатину С $> 0,9$ мг/л (відповідно $122,7 \pm 12,9$ мм рт. ст. і $137,1 \pm 7,0$ мм рт. ст.) (див. рис. 4.4; табл. Г.4).

У хворих чоловіків з мікроальбумінурією і рівнем цистатину С $> 0,9$ мг/л значення діастолічного артеріального тиску було вищим порівняно із жінками аналогічної групи порівняння (відповідно $75,56 \pm 8,20$ мм рт. ст. і $68,33 \pm 8,35$ мм рт. ст.) ($p < 0,05$) (див. рис. 4.4; табл. Г.4).

У хворих чоловіків з протеїнурією, у яких рівень цистатину С $< 0,9$ мг/л, виявлено більше ($p < 0,05$) значення діастолічного артеріального тиску ($79,00 \pm 6,99$ мм рт. ст.) порівняно з хворими чоловіками з нормоальбумінурією ($70,63 \pm 8,14$ мм рт. ст.) (рис. 4.5; див. табл. Г.4). Встановлено менше ($p < 0,01$) значення діастолічного артеріального тиску у здорових чоловіків

($68,75 \pm 5,6$ мм рт. ст.) порівняно з хворими чоловіками з протеїнурією ($79,0 \pm 6,99$ мм рт. ст.), у яких рівень цистатину С $< 0,9$ мг/л.

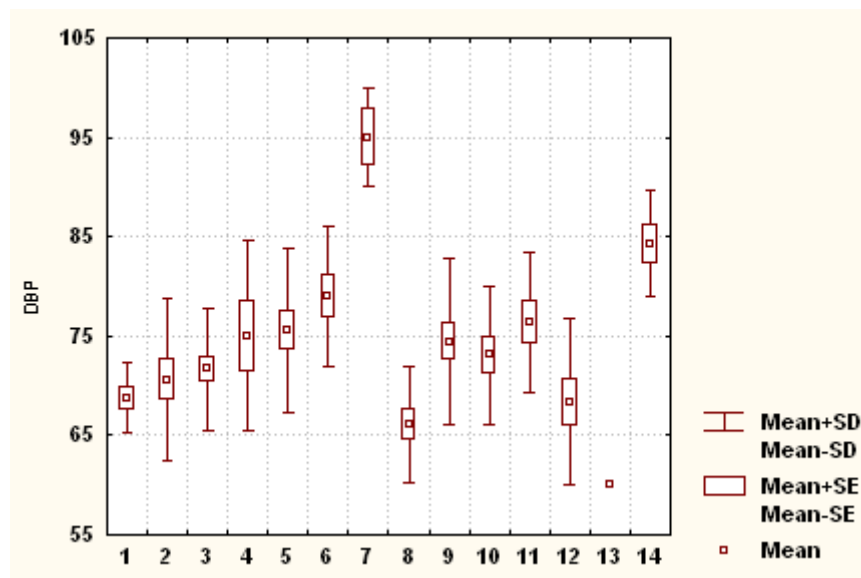


Рис. 4.5. Діастолічний артеріальний тиск (DBP) у хворих на цукровий діабет 1 типу з різним рівнем альбуміну в сечі в залежності від показника цистатину С (мм рт. ст.).

Значення діастолічного артеріального тиску у хворих жінок з нормаальбумінурією ($74,44 \pm 8,38$ мм рт. ст.) і мікроальбумінурією ($76,36 \pm 7,10$ мм рт. ст.) було вищим у порівнянні із здоровими жінками ($70,2 \pm 7,32$ мм рт. ст.) ($p < 0,01$ в обох випадках), у яких рівень цистатину С $< 0,9$ мг/л (див. рис. 4.5; табл. Г.4).

У хворих чоловіків з мікроальбумінурією, у яких рівень цистатину С $> 0,9$ мг/л, виявлено більше ($p < 0,05$) значення діастолічного артеріального тиску ($75,56 \pm 8,20$ мм рт. ст.) порівняно з хворими чоловіками з нормаальбумінурією ($71,67 \pm 6,20$ мм рт. ст.) (див. рис. 4.5; табл. Г.4). Встановлено менше ($p < 0,01$) значення діастолічного артеріального тиску у здорових чоловіків ($68,75 \pm 3,54$ мм рт. ст.) порівняно з хворими чоловіками з норма- і мікроальбумінурією ($71,67 \pm 6,20$ мм рт. ст. і $75,56 \pm 8,20$ мм рт. ст.), у яких рівень цистатину С $> 0,9$ мг/л.

У жінок із ЦД 1 типу і протеїнурією, у яких рівень цистатину С $>0,9$ мг/л, виявлено більше ($p < 0,01$ в обох випадках) значення діастолічного артеріального тиску ($84,29 \pm 5,35$ мм рт. ст.) порівняно з хворими жінками з нормаальбумінурією і мікроальбумінурією ($73,08 \pm 6,93$ мм рт. ст. і $68,33 \pm 8,35$ мм рт. ст.) (див. рис. 4.5; табл. Г.4). Значення діастолічного артеріального тиску у хворих жінок з нормаальбумінурією і протеїнурією ($73,08 \pm 6,93$ мм рт. ст. і $84,29 \pm 5,35$ мм рт. ст.) було вищим у порівнянні із здоровими жінками ($66,15 \pm 5,83$ мм рт. ст.) ($p < 0,05$ і $p < 0,001$), у яких рівень цистатину С $>0,9$ мг/л.

У жінок з мікроальбумінурією, у яких рівень цистатину С $<0,9$ мг/л, встановлено менше ($p < 0,05$) значення діастолічного артеріального тиску порівняно із жінками з мікроальбумінурією, у яких рівень цистатину С $>0,9$ мг/л, (відповідно $76,36 \pm 7,10$ мм рт. ст. і $84,29 \pm 5,35$ мм рт. ст.) (див. рис. 4.5; табл. Г.4).

У хворих чоловіків з мікроальбумінурією і рівнем цистатину С $<0,9$ мг/л відмічено більше ($p = 0,070$) значення пульсу порівняно із жінками аналогічної групи порівняння (відповідно $88,86 \pm 8,20$ уд. за хв. і $78,73 \pm 11,00$ уд. за хв.) (рис. 4.6; див. табл. Г.4).

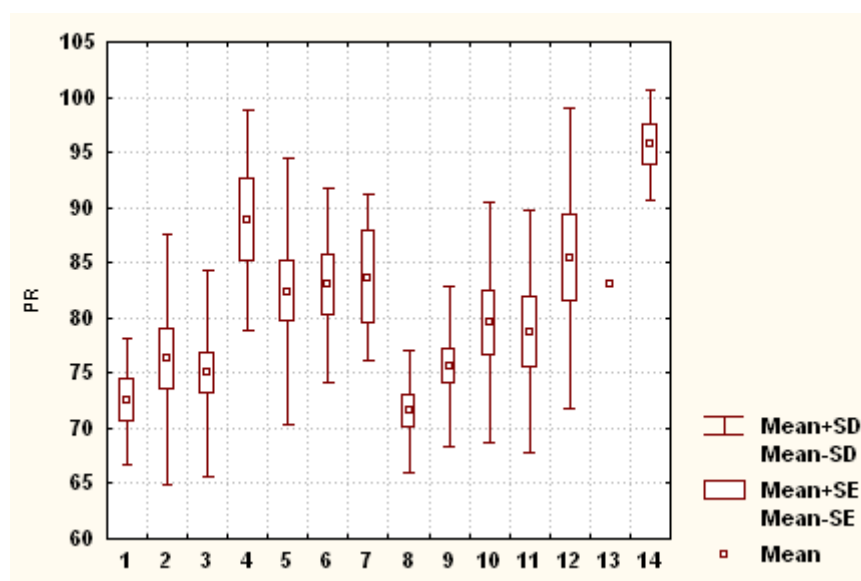


Рис. 4.6. Пульс (PR) у хворих на цукровий діабет 1 типу з різним рівнем альбуміну в сечі в залежності від показника цистатину С (уд. за хв.).

У хворих чоловіків з мікроальбумінурією, у яких рівень цистатину С $>0,9$ мг/л, значення пульсу ($88,86 \pm 9,92$ уд. за хв.) було вищим у порівнянні з хворими чоловіками з нормоальбумінурією ($76,31 \pm 11,32$ уд. за хв.) ($p < 0,05$) (див. рис. 4.6; табл. Г.4). Відмічено нижче значення пульсу у здорових чоловіків ($72,50 \pm 5,73$ уд. за хв.) ($p < 0,01$) порівняно з хворими чоловіками з мікроальбумінурією ($88,86 \pm 9,92$ уд. за хв.) і протеїнурією ($83,0 \pm 8,81$ уд. за хв.), у яких рівень цистатину С $< 0,9$ мг/л.

У хворих жінок з мікроальбумінурією значення пульсу було вищим ($78,73 \pm 11,00$ уд. за хв.) у порівнянні із здоровими жінками ($71,54 \pm 5,50$ уд. за хв.) ($p = 0,052$), у яких рівень цистатину С $< 0,9$ мг/л (див. рис. 4.6; табл. Г.4).

У хворих чоловіків з мікроальбумінурією, у яких рівень цистатину С $> 0,9$ мг/л, виявлено більше ($p < 0,05$) значення пульсу ($82,39 \pm 12,10$ уд. за хв.) порівняно з хворими чоловіками з нормоальбумінурією ($75,00 \pm 9,29$ уд. за хв.) (див. рис. 4.6; табл. Г.4). Даний показник у хворих чоловіків з мікроальбумінурією ($82,39 \pm 12,10$ уд. за хв.) був вищим у порівнянні із здоровими чоловіками ($72,50 \pm 5,73$ уд. за хв.) ($p < 0,05$), у яких рівень цистатину С $> 0,9$ мг/л.

У хворих жінок з протеїнурією, у яких рівень цистатину С $> 0,9$ мг/л, виявлено вище значення пульсу ($95,71 \pm 4,96$ уд. за хв.) ($p < 0,01$ і $p = 0,091$) порівняно з хворими жінками з нормоальбумінурією і мікроальбумінурією ($79,54 \pm 10,90$ уд. за хв. і $85,42 \pm 13,57$ уд. за хв.) (див. рис. 4.6; табл. Г.4). У здорових жінок значення пульсу було меншим ($71,54 \pm 5,50$ уд. за хв.) ($p = 0,065$, $p < 0,01$ і $p < 0,001$) порівняно з хворими жінками з нормоальбумінурією, мікроальбумінурією і протеїнурією ($79,54 \pm 10,90$ уд. за хв.; $85,42 \pm 13,57$ уд. за хв. і $95,71 \pm 4,96$ уд. за хв.), у яких рівень цистатину С $> 0,9$ мг/л.

У чоловіків з мікроальбумінурією, у яких рівень цистатину С $< 0,9$ мг/л, даний показник був більшим ($p < 0,05$) у порівнянні із чоловіками з мікроальбумінурією, у яких рівень цистатину С $> 0,9$ мг/л (відповідно $88,86 \pm 9,92$ уд. за хв. і $82,39 \pm 12,10$ уд. за хв.) (див. рис. 4.6; табл. Г.4).

4.2. Біохімічні показники у здорових та хворих з різним рівнем альбуміну в сечі в залежності від показника цистатину С

У хворих чоловіків з нормо-, мікроальбумінурією і протеїнурією рівень глюкози крові натще був вищим ($6,531 \pm 1,950$ ммоль/л; $7,686 \pm 2,847$ ммоль/л і $8,030 \pm 2,991$ ммоль/л) у порівнянні із здоровими чоловіками ($4,525 \pm 0,599$ ммоль/л) ($p < 0,01$ в усіх випадках), у яких рівень цистатину С $< 0,9$ мг/л (рис. 4.7; табл. Г.5). Відмічено тенденцію у зростанні альбумінурії і збільшенні рівня глюкози крові натще.

У здорових жінок встановлено менший ($p < 0,01$ в обох випадках) рівень глюкози крові натще ($4,662 \pm 0,479$ ммоль/л) порівняно з хворими жінками з нормоальбумінурією і мікроальбумінурією ($6,850 \pm 1,820$ ммоль/л і $6,573 \pm 1,648$ ммоль/л), у яких рівень цистатину С $< 0,9$ мг/л (див. рис. 4.7; табл. Г.5).

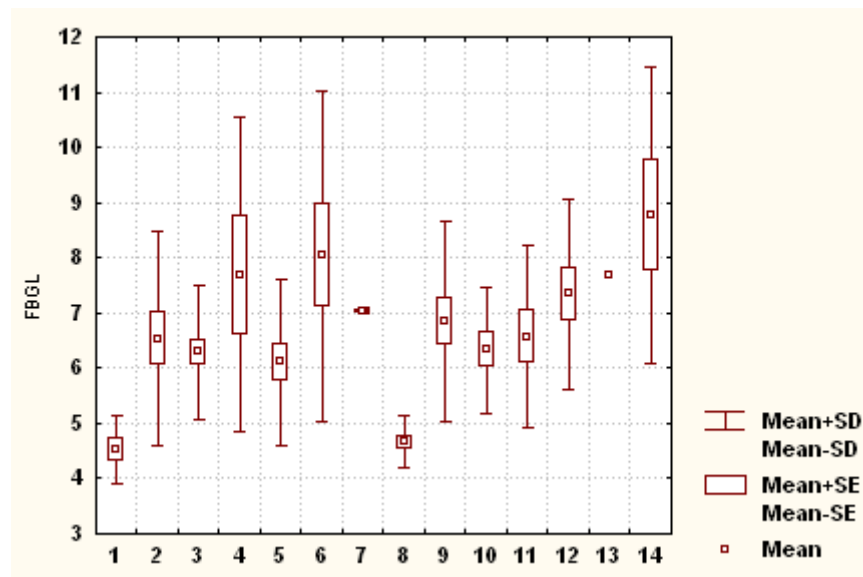


Рис. 4.7. Рівень глюкози крові натще (FBGL) у хворих на цукровий діабет 1 типу з різним рівнем альбуміну в сечі в залежності від показника цистатину С (ммоль/л).

Рівень глюкози крові натще у хворих чоловіків з нормо- і мікроальбумінурією ($6,288 \pm 1,229$ ммоль/л і $6,106 \pm 1,493$ ммоль/л) був вищим у порівнянні із здоровими чоловіками ($4,525 \pm 0,599$ ммоль/л) ($p < 0,001$ і $p < 0,01$), у яких рівень цистатину С $> 0,9$ мг/л (див. рис. 4.7; табл. Г.5).

У хворих жінок з протеїнурією, у яких рівень цистатину С $> 0,9$ мг/л, виявлено більший рівень глюкози крові натще ($8,771 \pm 2,691$ ммоль/л) ($p < 0,05$) порівняно з хворими жінками нормоальбумінурією ($6,331 \pm 1,151$ ммоль/л) (див. рис. 4.7; табл. Г.5). У здорових жінок відмічено менший рівень глюкози крові натще ($4,662 \pm 0,479$ ммоль/л) ($p < 0,001$ в усіх випадках) порівняно з хворими жінками з нормоальбумінурією, мікроальбумінурією і протеїнурією ($6,331 \pm 1,151$ ммоль/л; $7,342 \pm 1,722$ ммоль/л і $8,771 \pm 2,691$ ммоль/л), у яких рівень цистатину С $> 0,9$ мг/л.

У хворих чоловіків з мікроальбумінурією і рівнем цистатину С $> 0,9$ мг/л значення вище вказаного показника було нижчим ($p = 0,086$) у порівнянні із жінками аналогічної групи порівняння (відповідно $6,106 \pm 1,493$ ммоль/л і $7,342 \pm 1,722$ ммоль/л) (див. рис. 4.7; табл. Г.5).

Встановлено менший ($p < 0,01$ і $p = 0,083$) рівень глюкози крові через 2 год після навантаження у здорових чоловіків ($5,175 \pm 0,417$ ммоль/л) порівняно з хворими чоловіками з нормо- і мікроальбумінурією ($7,319 \pm 1,544$ ммоль/л і $7,600 \pm 2,808$ ммоль/л), у яких рівень цистатину С $< 0,9$ мг/л (рис. 4.8; див. табл. Г.5).

Рівень глюкози крові через 2 год після навантаження у хворих жінок з нормоальбумінурією і мікроальбумінурією ($7,483 \pm 1,683$ ммоль/л і $7,791 \pm 1,720$ ммоль/л) було вищим у порівнянні із здоровими жінками ($5,169 \pm 0,471$ ммоль/л) ($p < 0,001$ в обох випадках), у яких рівень цистатину С $< 0,9$ мг/л (див. рис. 4.8; табл. Г.5).

Відмічено менший ($p < 0,001$ і $p < 0,05$) рівень глюкози крові через 2 год після навантаження у здорових чоловіків ($5,175 \pm 0,417$ ммоль/л) порівняно з хворими чоловіками з нормо- і мікроальбумінурією ($7,000 \pm 1,546$ ммоль/л і

7,428±2,195 ммоль/л), у яких рівень цистатину С >0,9 мг/л (див. рис. 4.8; табл. Г.5).

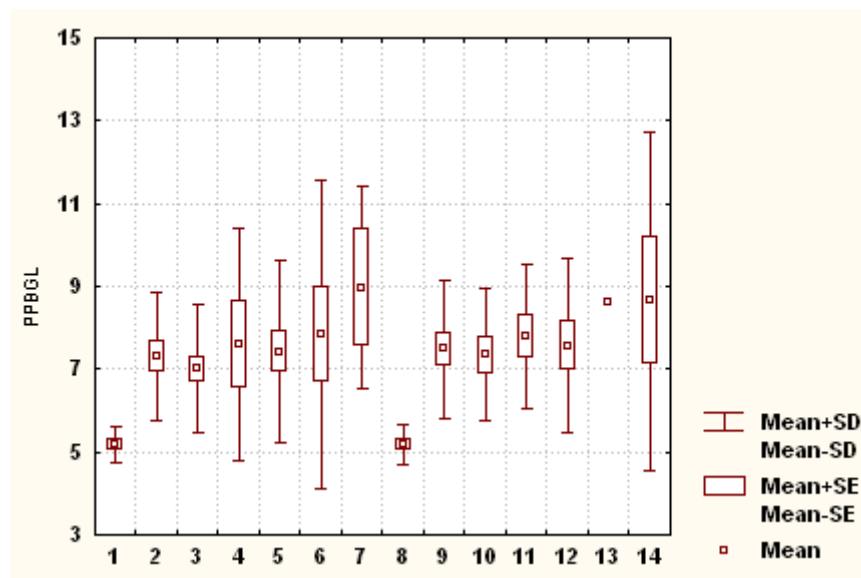


Рис. 4.8. Рівень глюкози крові через 2 год після навантаження (PPBGL) у хворих на цукровий діабет 1 типу з різним рівнем альбуміну в сечі в залежності від показника цистатину С (ммоль/л).

Рівень глюкози крові через 2 год після навантаження у хворих жінок з нормоальбумінурією, мікроальбумінурією і протеїнурією (7,338±1,603 ммоль/л; 7,567±2,103 ммоль/л і 8,643±4,107 ммоль/л) було вищим у порівнянні із здоровими жінками (5,169±0,471 ммоль/л) ($p < 0,05-0,001$), у яких рівень цистатину С >0,9 мг/л (див. рис. 4.8; табл. Г.5).

Середнє значення глюкози крові у хворих чоловіків з нормо-, мікроальбумінурією і протеїнурією (6,569±1,552 ммоль/л; 7,636±2,601 ммоль/л і 7,980±2,682 ммоль/л) було вищим у порівнянні із здоровими чоловіками (4,850±0,307 ммоль/л) ($p < 0,05-0,001$), у яких рівень цистатину С <0,9 мг/л (рис. 4.9; див. табл. Г.5).

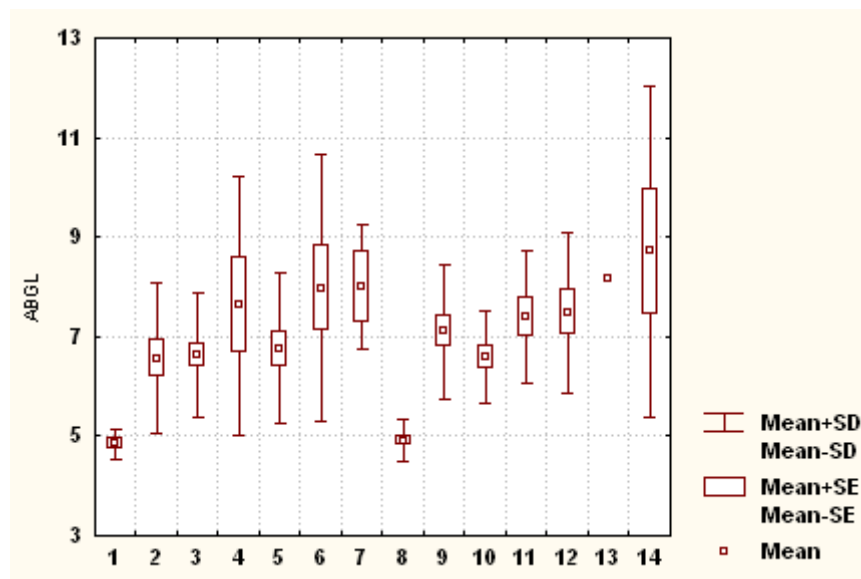


Рис. 4.9. Середнє значення глюкози крові (ABGL) у хворих на цукровий діабет 1 типу з різним рівнем альбуміну в сечі в залежності від показника цистатину С (ммоль/л).

У здорових жінок встановлено менше ($p < 0,001$ в обох випадках) середнє значення глюкози крові ($4,915 \pm 0,410$ ммоль/л) порівняно з хворими жінками з нормаальбумінурією і мікроальбумінурією ($7,111 \pm 1,351$ ммоль/л і $7,386 \pm 1,326$ ммоль/л), у яких рівень цистатину С $< 0,9$ мг/л (див. рис. 4.9; табл. Г.5).

Середнє значення глюкози крові у хворих чоловіків з норма- і мікроальбумінурією ($6,635 \pm 1,236$ ммоль/л і $6,761 \pm 1,507$ ммоль/л) було вищим у порівнянні із здоровими чоловіками ($4,850 \pm 0,307$ ммоль/л) ($p < 0,001$ і $p < 0,01$), у яких рівень цистатину С $> 0,9$ мг/л (див. рис. 4.9; табл. Г.5).

У здорових жінок встановлено менше ($p < 0,001$ в усіх випадках) середнє значення глюкози крові ($4,915 \pm 0,410$ ммоль/л) порівняно з хворими жінками з нормаальбумінурією, мікроальбумінурією і протеїнурією ($6,588 \pm 0,919$ ммоль/л; $7,492 \pm 1,614$ ммоль/л і $8,707 \pm 3,320$ ммоль/л), у яких рівень цистатину С $> 0,9$ мг/л (див. рис. 4.9; табл. Г.5).

Рівень глікованого гемоглобіну у чоловіків із ЦД 1 типу з норма-, мікроальбумінурією і протеїнурією ($9,081 \pm 1,587$ %; $8,700 \pm 1,109$ % і

9,500±1,896 %) був вищим у порівнянні із здоровими чоловіками (4,925±0,537 %) ($p < 0,01-0,001$), у яких рівень цистатину С $< 0,9$ мг/л (рис. 4.10; див. табл. Г.5).

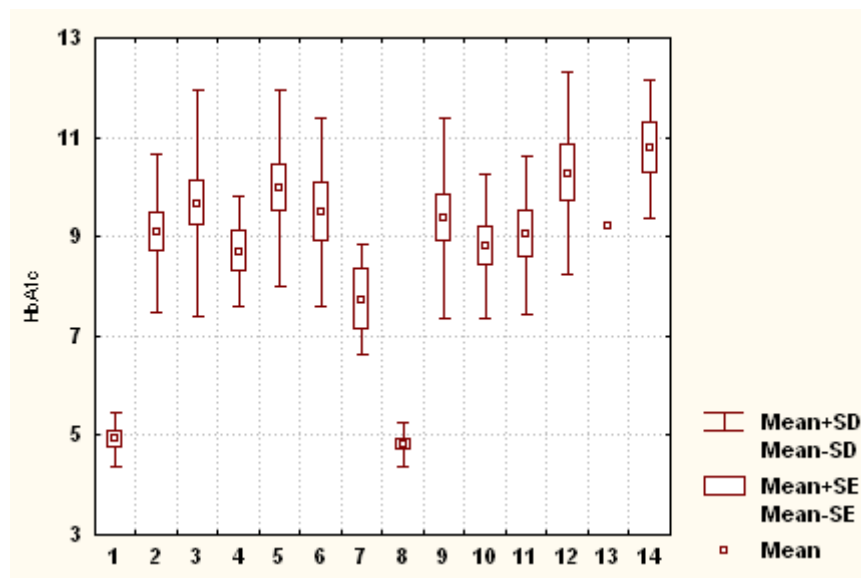


Рис. 4.10. Рівень глікованого гемоглобіну (HbA1c) у хворих на цукровий діабет 1 типу з різним рівнем альбуміну в сечі в залежності від показника цистатину С (%).

У здорових жінок встановлено менший ($p < 0,001$ в обох випадках) рівень глікованого гемоглобіну ($4,823 \pm 0,446$ %) порівняно з хворими жінками з нормоальбумінурією і мікроальбумінурією ($9,372 \pm 2,014$ % і $9,036 \pm 1,586$ %), у яких рівень цистатину С $< 0,9$ мг/л (див. рис. 4.10; табл. Г.5).

Рівень глікованого гемоглобіну у хворих чоловіків з нормо- і мікроальбумінурією ($9,667 \pm 2,290$ % і $9,978 \pm 1,993$ %) був вищим ніж у здорових чоловіків ($4,925 \pm 0,537$ %) ($p < 0,001$ в обох випадках), у яких рівень цистатину С $> 0,9$ мг/л (див. рис. 4.10; табл. Г.5).

У хворих жінок з протеїнурією, у яких рівень цистатину С $> 0,9$ мг/л, встановлено більший ($p = 0,050$ і $p < 0,05$) рівень глікованого гемоглобіну ($10,77 \pm 1,39$ %) порівняно з хворими жінками нормоальбумінурією і мікроальбумінурією ($8,792 \pm 1,450$ % і $10,28 \pm 2,04$ %) (див. рис. 4.10; табл. Г.5). У здорових жінок даний показник був нижчим ($4,823 \pm 0,446$ %) ($p < 0,001$ в усіх

випадках) порівнюючи з хворими жінками з нормоальбумінурією, мікроальбумінурією і протеїнурією ($8,792 \pm 1,450$ %; $10,28 \pm 2,04$ % і $10,77 \pm 1,39$ %), у яких рівень цистатину С $>0,9$ мг/л.

У чоловіків і жінок з мікроальбумінурією, у яких рівень цистатину С $<0,9$ мг/л, відмічено менший ($p=0,069$ і $p=0,097$) рівень глікованого гемоглобіну порівняно із досліджуваними аналогічної статі з мікроальбумінурією, у яких рівень цистатину С $>0,9$ мг/л, (відповідно $8,700 \pm 1,109$ % і $9,978 \pm 1,993$ %; $9,036 \pm 1,586$ % і $10,28 \pm 2,04$ %) (див. рис. 4.10; табл. Г.5).

Міжнародне нормалізоване відношення у хворих жінок з мікроальбумінурією ($0,954 \pm 0,066$) було вищим, ніж у здорових жінок ($0,886 \pm 0,078$) ($p < 0,01$), у яких рівень цистатину С $<0,9$ мг/л. У хворих жінок з нормоальбумінурією, у яких рівень цистатину С $<0,9$ мг/л, встановлено більше ($p=0,059$) міжнародне нормалізоване відношення ($0,951 \pm 0,079$) порівняно з хворими жінками з мікроальбумінурією ($0,886 \pm 0,078$) (рис. 4.11; див. табл. Г.5).

У хворих чоловіків з нормоальбумінурією, у яких рівень цистатину С $>0,9$ мг/л, встановлено менше ($p=0,053$) міжнародне нормалізоване відношення ($0,908 \pm 0,093$) порівняно з хворими жінками з нормоальбумінурією ($0,967 \pm 0,098$) (див. рис. 4.11; табл. Г.5).

У хворих чоловіків з нормоальбумінурією і рівнем цистатину С $>0,9$ мг/л встановлено менше ($p=0,063$) значення міжнародного нормалізованого відношення порівняно із жінками аналогічної групи порівняння (відповідно $0,908 \pm 0,093$ і $0,978 \pm 0,102$) (див. рис. 4.11; табл. Г.5).

У хворих чоловіків з нормоальбумінурією, у яких рівень цистатину С $<0,9$ мг/л, виявлено більше ($p=0,084$) міжнародне нормалізоване відношення порівняно із досліджуваними аналогічної статі з нормоальбумінурією, у яких рівень цистатину С $>0,9$ мг/л, (відповідно $0,953 \pm 0,050$ і $0,908 \pm 0,093$) (див. рис. 4.11; табл. Г.5).

У здорових чоловіків встановлено менше ($p < 0,05$) значення загального холестерину ($4,813 \pm 0,383$ ммоль/л) порівняно з хворими чоловіками з

протеїнурією ($5,797 \pm 1,255$ ммоль/л), у яких рівень цистатину С $< 0,9$ мг/л (рис. 4.12; табл. Г.6).

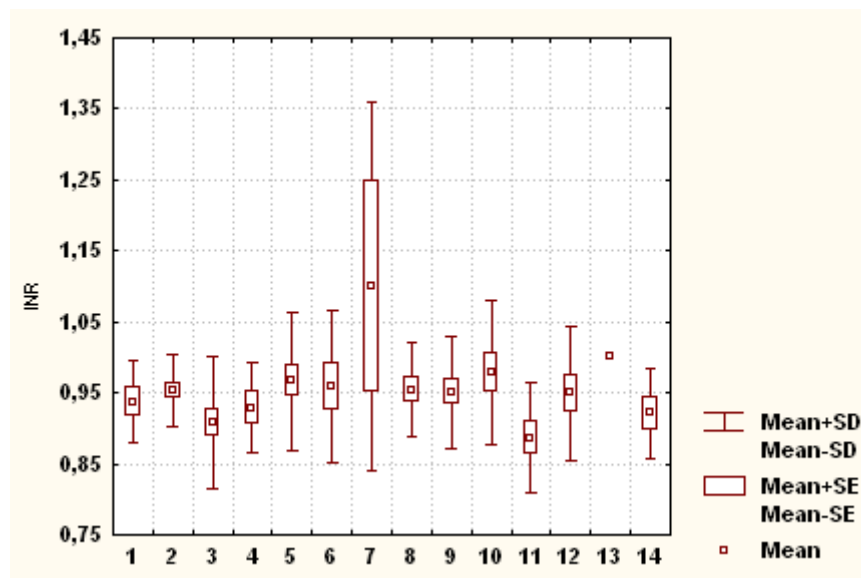


Рис. 4.11. Показник міжнародного нормалізованого відношення (INR) у хворих на діабетичну нефропатію при цукровому діабеті 1 типу з різним рівнем альбуміну в сечі в залежності від показника цистатину С (од.).

У здорових жінок встановлено менше ($p < 0,05$) значення загального холестерину порівняно з хворими жінками з нормоальбумінурією ($4,722 \pm 0,304$ ммоль/л і $5,053 \pm 0,581$ ммоль/л), у яких рівень цистатину С $< 0,9$ мг/л (див. рис. 4.12; табл. Г.6).

У хворих жінок з протеїнурією значення загального холестерину було вищим ($6,827 \pm 1,265$ ммоль/л) ($p < 0,05$ в обох випадках) порівняно з хворими жінками з нормоальбумінурією ($5,192 \pm 0,802$ ммоль/л), мікроальбумінурією ($5,298 \pm 1,018$ ммоль/л), у яких рівень цистатину С $> 0,9$ мг/л (див. рис. 4.12; табл. Г.6). У здорових жінок даний показник був меншим ($4,722 \pm 0,304$ ммоль/л) ($p < 0,05$, $p = 0,061$ і $p < 0,01$) порівняно з хворими жінками з нормоальбумінурією ($5,192 \pm 0,802$ ммоль/л), мікроальбумінурією ($5,298 \pm 1,018$ ммоль/л) і протеїнурією ($6,827 \pm 1,265$ ммоль/л), у яких рівень цистатину С $> 0,9$ мг/л.

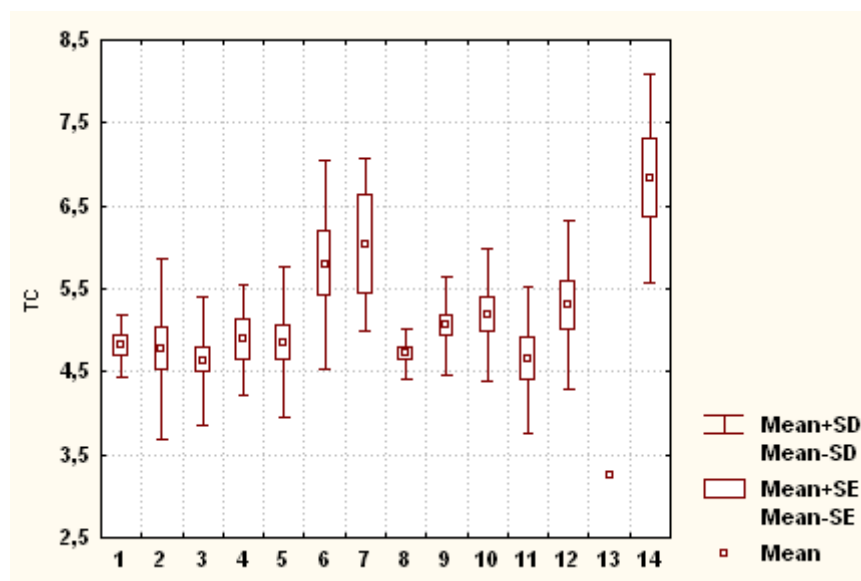


Рис. 4.12. Рівень загального холестерину (ТС) у хворих на цукровий діабет 1 типу з різним рівнем альбуміну в сечі в залежності від показника цистатину С (ммоль/л).

У хворих чоловіків з нормаальбумінурією, у яких рівень цистатину С $>0,9$ мг/л, встановлено менше ($p < 0,05$) значення загального холестерину ($4,632 \pm 0,766$ ммоль/л) порівняно з хворими жінками з нормаальбумінурією ($5,192 \pm 0,802$ ммоль/л) (див. рис. 4.12; табл. Г.6).

Значення тригліцеридів у хворих жінок з мікроальбумінурією і протеїнурією ($1,333 \pm 0,433$ ммоль/л і $2,130 \pm 1,060$ ммоль/л) було вищим ніж у здорових жінок ($1,069 \pm 0,155$ ммоль/л) ($p < 0,05$ і $p = 0,068$), у яких рівень цистатину С $>0,9$ мг/л (рис. 4.13; див. табл. Г.6).

У хворих жінок з протеїнурією встановлено більше ($p < 0,05$) значення тригліцеридів ($2,130 \pm 1,060$ ммоль/л) порівняно з хворими жінками з нормаальбумінурією ($1,224 \pm 0,535$ ммоль/л), у яких рівень цистатину С $>0,9$ мг/л (див. рис. 4.13; табл. Г.6).

У хворих жінок з мікроальбумінурією, у яких рівень цистатину С $<0,9$ мг/л, значення тригліцеридів було нижчим ($p = 0,061$) порівняно із жінками з мікроальбумінурією, у яких рівень цистатину С $>0,9$ мг/л, (відповідно $1,000 \pm 0,302$ ммоль/л і $1,333 \pm 0,433$ ммоль/л) (див. рис. 4.13; табл. Г.6).

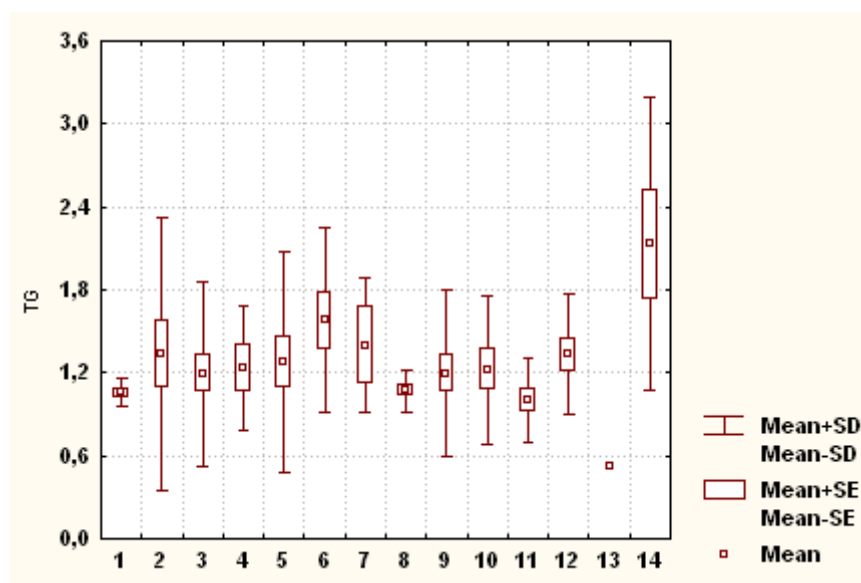


Рис. 4.13. Рівень тригліцеридів (TG) у хворих на цукровий діабет 1 типу з різним рівнем альбуміну в сечі в залежності від показника цистатину С (ммоль/л).

4.3. Оцінка стану нирок у здорових та хворих з різним рівнем альбуміну в сечі в залежності від показника цистатину С

Рівень альбуміну в сечі у чоловіків з протеїнурією (1136 ± 974 мкг/мл) ($p < 0,001$ в обох випадках) був вищим порівняно з хворими чоловіками з нормо- і мікроальбумінурією ($9,963 \pm 6,849$ мкг/мл і $148,7 \pm 91,3$ мкг/мл), у яких рівень цистатину С $> 0,9$ мг/л (рис. 4.14; табл. Г.7). Встановлено менший ($p < 0,001$ в обох випадках) рівень альбуміну сечі у здорових чоловіків ($5,750 \pm 2,053$ мкг/мл) ніж у хворих чоловіків з мікроальбумінурією і протеїнурією ($148,7 \pm 91,3$ мкг/мл і 1136 ± 974 мкг/мл), у яких рівень цистатину С $< 0,9$ мг/л.

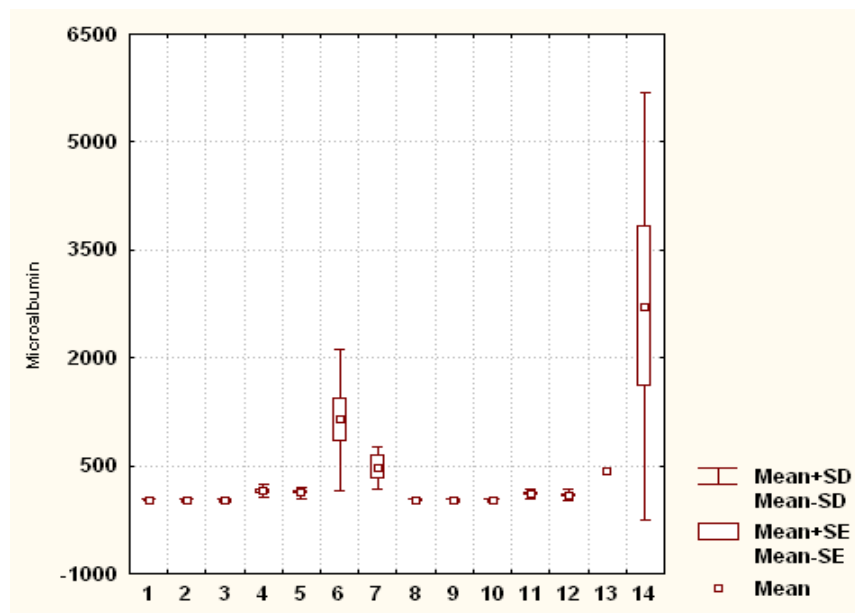


Рис. 4.14. Рівень мікроальбумінурії (Microalbumin) у хворих на цукровий діабет 1 типу з різним рівнем альбуміну в сечі в залежності від показника цистатину С (мкг/мл).

Рівень альбуміну сечі у жінок з мікроальбумінурією ($111,1 \pm 65,3$ мкг/мл) ($p < 0,001$) був вищим у порівнянні з хворими жінками з нормоальбумінурією ($5,779 \pm 1,964$ мкг/мл), у яких рівень цистатину С $< 0,9$ мг/л (див. рис. 4.14; табл. Г.7). У здорових жінок встановлено менший ($p = 0,078$ і $p < 0,001$) рівень альбуміну сечі ($5,779 \pm 1,964$ мкг/мл) порівняно з хворими жінками з нормоальбумінурією і мікроальбумінурією ($9,515 \pm 5,264$ мкг/мл і $111,1 \pm 65,3$ мкг/мл), у яких рівень цистатину С $< 0,9$ мг/л.

Рівень альбуміну сечі у чоловіків з мікроальбумінурією ($124,2 \pm 83,2$ мкг/мл) ($p < 0,001$) був вищим порівняно з хворими чоловіками з нормоальбумінурією ($8,140 \pm 5,804$ мкг/мл), у яких рівень цистатину С $> 0,9$ мг/л (див. рис. 4.14; табл. Г.7). Відмічено менший ($p < 0,001$) рівень мікроальбуміну у здорових чоловіків ($5,750 \pm 2,053$ мкг/мл) порівняно з хворими чоловіками з мікроальбумінурією ($124,2 \pm 83,2$ мкг/мл), у яких рівень цистатину С $> 0,9$ мг/л.

Рівень альбуміну в сечі у жінок з мікроальбумінурією ($90,85 \pm 80,55$ мкг/мл) ($p < 0,001$) був вищим ніж у хворих жінок з нормоальбумінурією

($10,60 \pm 6,05$ мкг/мл), у яких рівень цистатину $C > 0,9$ мг/л. У хворих жінок з протеїнурією, у яких рівень цистатину $C > 0,9$ мг/л, встановлено більший ($p < 0,001$ в обох випадках) рівень альбумінурії (2713 ± 2977 мкг/мл) порівняно з хворими жінками нормоальбумінурією і мікроальбумінурією ($10,60 \pm 6,05$ мкг/мл і $90,85 \pm 80,55$ мкг/мл) (див. рис. 4.14; табл. Г.7). У здорових даний показник був меншим ($5,779 \pm 1,964$ мкг/мл) ($p < 0,05-0,001$) порівняно з хворими жінками з нормоальбумінурією ($10,60 \pm 6,05$ мкг/мл), мікроальбумінурією ($90,85 \pm 80,55$ мкг/мл) і протеїнурією (2713 ± 2977 мкг/мл), у яких рівень цистатину $C > 0,9$ мг/л.

Відмічено нижчий рівень креатиніну у хворих чоловіків з нормоальбумінурією ($0,074 \pm 0,015$ ммоль/л) ($p < 0,05-0,01$) порівняно з хворими чоловіками з мікроальбумінурією і протеїнурією ($0,088 \pm 0,011$ ммоль/л і $0,158 \pm 0,196$ ммоль/л), у яких рівень цистатину $C < 0,9$ мг/л (рис. 4.15; див. табл. Г.7). Даний показник був меншим у здорових чоловіків ($0,068 \pm 0,008$ ммоль/л) ($p < 0,01-0,001$) порівняно з хворими чоловіками з мікроальбумінурією і протеїнурією ($0,088 \pm 0,011$ ммоль/л і $0,158 \pm 0,196$ ммоль/л), у яких рівень цистатину $C < 0,9$ мг/л.

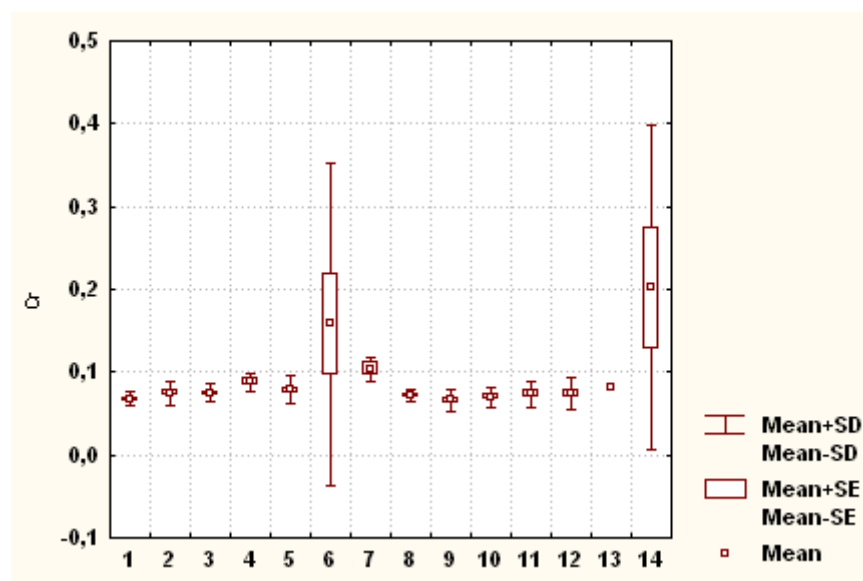


Рис. 4.15. Рівень креатиніну (Cr) у хворих на цукровий діабет 1 типу з різним рівнем альбуміну в сечі в залежності від показника цистатину C (ммоль/л).

Рівень креатиніну у здорових чоловіків ($0,068 \pm 0,008$ ммоль/л) ($p=0,094$ і $p=0,067$) був нижчим порівняно з хворими чоловіками з нормо- і мікроальбумінурією ($0,075 \pm 0,011$ ммоль/л і $0,079 \pm 0,017$ ммоль/л), у яких рівень цистатину С $>0,9$ мг/л (див. рис. 4.15; табл. Г.7).

У хворих жінок з протеїнурією, у яких рівень цистатину С $>0,9$ мг/л, рівень креатиніну ($0,202 \pm 0,195$ ммоль/л) більший ($p < 0,05$ в обох випадках) порівняно з хворими жінками з нормоальбумінурією і мікроальбумінурією ($0,070 \pm 0,012$ ммоль/л і $0,074 \pm 0,019$ ммоль/л) (див. рис. 4.15; табл. Г.7). У здорових жінок встановлено менший рівень креатиніну ($0,071 \pm 0,008$ ммоль/л) ($p < 0,05$) порівняно з хворими жінками з протеїнурією ($0,202 \pm 0,195$ ммоль/л), у яких рівень цистатину С $>0,9$ мг/л.

Рівень креатиніну у чоловіків з мікроальбумінурією, у яких рівень цистатину С $<0,9$ мг/л, був дещо вищим порівняно із досліджуваними аналогічної статі з мікроальбумінурією, у яких рівень цистатину С $>0,9$ мг/л, (відповідно $0,088 \pm 0,011$ ммоль/л і $0,079 \pm 0,017$ ммоль/л) проте без набуття достовірних змін ($p=0,069$) (див. рис. 4.15; табл. Г.7).

Встановлено більший ($p=0,076$ і $p=0,052$) рівень креатиніну у хворих чоловіків з нормо- і мікроальбумінурією ($0,074 \pm 0,015$ ммоль/л і $0,088 \pm 0,011$ ммоль/л), у яких рівень цистатину С $<0,9$ мг/л, порівняно із жінками аналогічних груп порівняння (відповідно $0,066 \pm 0,013$ ммоль/л і $0,073 \pm 0,015$ ммоль/л) (див. рис. 4.15; табл. Г.7).

У здорових жінок відмічено менший рівень цистатину С ($0,586 \pm 0,072$ мг/л) ($p=0,075$ і $p=0,099$) порівняно з хворими жінками з нормоальбумінурією і мікроальбумінурією ($0,667 \pm 0,150$ мг/л і $0,646 \pm 0,100$ мг/л), у яких рівень цистатину С $<0,9$ мг/л (рис. 4.16; див. табл. Г.7).

Встановлено менший рівень цистатину С у здорових чоловіків ($0,681 \pm 0,117$ мг/л) ($p < 0,001$ в обох випадках) порівняно з хворими чоловіками з

нормо- і мікроальбумінурією ($1,277 \pm 0,242$ мг/л і $1,302 \pm 0,262$ мг/л), у яких рівень цистатину С $>0,9$ мг/л (див. рис. 4.16; табл. Г.7).

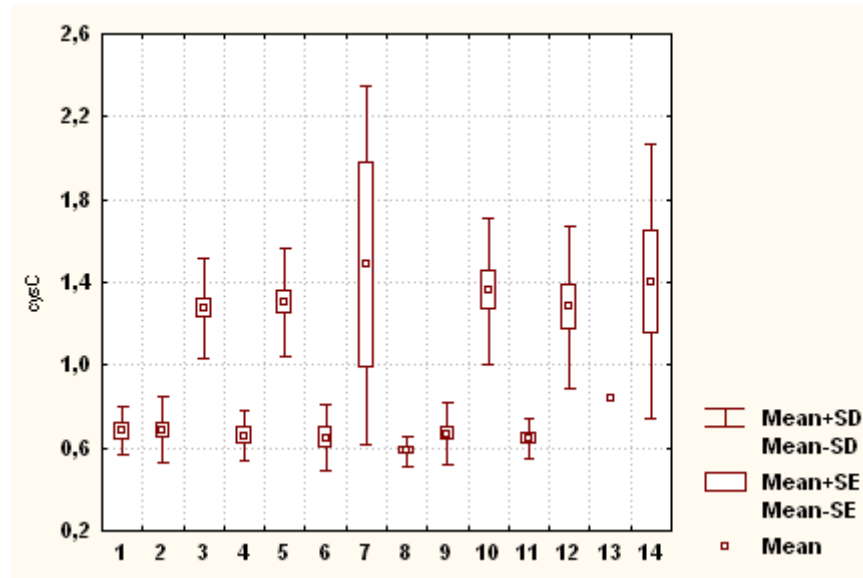


Рис. 4.16. Рівень цистатину С (cysC) у хворих на цукровий діабет 1 типу з різним рівнем альбуміну в сечі в залежності від показника цистатину С (мг/л).

У жінок із ЦД 1 типу з нормоальбумінурією, мікроальбумінурією і протеїнурією ($1,358 \pm 0,353$ мг/л; $1,282 \pm 0,390$ мг/л і $1,402 \pm 0,662$ мг/л) рівень цистатину С був вищим у порівнянні із здоровими жінками ($0,586 \pm 0,072$ мг/л) ($p < 0,001$ в усіх випадках), у яких рівень цистатину С $>0,9$ мг/л (див. рис. 4.16; табл. Г.7).

У хворих чоловіків і жінок з нормоальбумінурією ($0,687 \pm 0,159$ мг/л і $0,667 \pm 0,150$ мг/л) і мікроальбумінурією ($0,657 \pm 0,119$ мг/л і $0,646 \pm 0,100$ мг/л), у яких рівень цистатину С $<0,9$ мг/л, виявлено менший ($p < 0,05$ в усіх випадках) рівень цистатину С порівняно із досліджуваними аналогічної статі з нормоальбумінурією і мікроальбумінурією, у яких рівень цистатину С $>0,9$ мг/л, ($1,277 \pm 0,242$ мг/л і $1,358 \pm 0,353$ мг/л і $1,302 \pm 0,262$ мг/л і $1,282 \pm 0,390$ мг/л) (див. рис. 4.16; табл. Г.7).

Відмічено більший рівень цистатину С у здорових чоловіків ($0,681 \pm 0,117$ мг/л) ($p=0,096$) порівняно із здоровими жінками ($0,586 \pm 0,072$ мг/л) (див. рис. 4.16; табл. Г.7).

У хворих чоловіків з протеїнурією, у яких рівень цистатину С $<0,9$ мг/л, встановлено більший альбуміно-креатиніновий коефіцієнт ($765,0 \pm 849,1$ мг/ммоль) ($p < 0,05$ і $p = 0,051$) порівняно з хворими чоловіками з нормоальбумінурією і мікроальбумінурією ($102,5 \pm 20,5$ мг/ммоль і $179,3 \pm 147,2$ мг/ммоль) (рис. 4.17; див. табл. Г.7). Даний показник був меншим у здорових чоловіків ($16,25 \pm 5,18$ мг/ммоль) ($p < 0,01 - 0,001$) порівняно з хворими чоловіками з нормо-, мікроальбумінурією і протеїнурією ($102,5 \pm 20,5$ мг/ммоль; $179,3 \pm 147,2$ мг/ммоль і $765,0 \pm 849,1$ мг/ммоль), у яких рівень цистатину С $<0,9$ мг/л.

У здорових жінок рівень альбуміно-креатинінового коефіцієнту був меншим ($16,92 \pm 4,80$ мг/ммоль) ($p < 0,001$ в обох випадках) порівняно з хворими жінками з нормоальбумінурією і мікроальбумінурією ($108,9 \pm 18,4$ мг/ммоль і $115,0 \pm 81,3$ мг/г), у яких рівень цистатину С $<0,9$ мг/л (див. рис. 4.17; табл. Г.7).

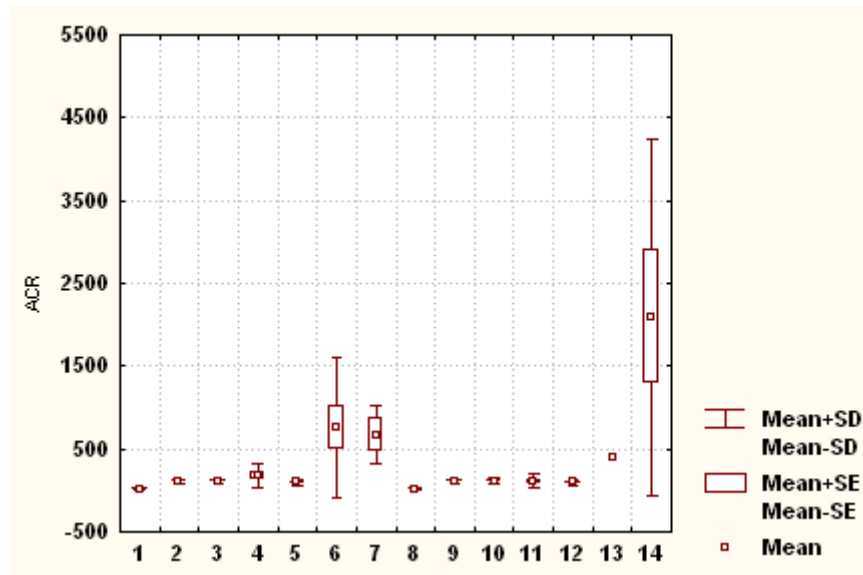


Рис. 4.17. Альбуміно-креатиніновий коефіцієнт сечі (ACR) у хворих на цукровий діабет 1 типу з різним рівнем альбуміну в сечі в залежності від показника цистатину С (мг/ммоль).

У хворих чоловіків з нормоальбумінурією, у яких рівень цистатину С $>0,9$ мг/л, даний показник був більшим ($106,7 \pm 19,3$ мг/ммоль) ($p < 0,05$) порівняно з хворими чоловіками з мікроальбумінурією ($93,89 \pm 32,34$ мг/ммоль) (див. рис. 4.17; табл. Г.7). Встановлено менший альбуміно-креатиніновий коефіцієнт у здорових чоловіків ($16,25 \pm 5,18$ мг/ммоль) ($p < 0,001$ в обох випадках) порівняно з хворими чоловіками з нормо- і мікроальбумінурією ($106,7 \pm 19,3$ мг/ммоль і $93,89 \pm 32,34$ мг/ммоль), у яких рівень цистатину С $>0,9$ мг/л.

У здорових жінок відмічено менший альбуміно-креатиніновий коефіцієнт ($16,92 \pm 4,80$ мг/ммоль) ($p < 0,001$ в усіх випадках) порівняно з хворими жінками з нормоальбумінурією, мікроальбумінурією і протеїнурією ($115,5 \pm 30,7$ мг/ммоль; $95,83 \pm 28,75$ мг/ммоль і 2094 ± 2154 мг/ммоль), у яких рівень цистатину С $>0,9$ мг/л (див. рис. 4.17; табл. Г.7).

У хворих жінок з протеїнурією, у яких рівень цистатину С $>0,9$ мг/л, встановлено більший альбуміно-креатиніновий коефіцієнт (2094 ± 2154 мг/ммоль) ($p = 0,062$ і $p < 0,05$) порівняно з хворими жінками нормоальбумінурією і мікроальбумінурією ($115,5 \pm 30,7$ мг/ммоль і $95,83 \pm 28,75$ мг/ммоль) (див. рис. 4.17; табл. Г.7).

У хворих чоловіків з мікроальбумінурією, у яких рівень цистатину С $<0,9$ мг/л, встановлено більший альбуміно-креатиніновий коефіцієнт ($179,3 \pm 147,2$ мг/ммоль) ($p < 0,05$) порівняно з хворими чоловіками з мікроальбумінурією, у яких рівень цистатину С $>0,9$ мг/л ($93,89 \pm 32,34$ мг/ммоль) (див. рис. 4.17; табл. Г.7).

Рівень ШКФ за Кокрофтом - Голтом у здорових чоловіків був вищим ($152,4 \pm 22,3$ мл/хв/1,73 м²) ($p = 0,058$, $p < 0,05$ і $p < 0,001$) порівняно з хворими чоловіками з нормо-, мікроальбумінурією і протеїнурією ($129,4 \pm 45,3$ мл/хв/1,73 м²; $99,14 \pm 41,22$ мл/хв/1,73 м² і $71,35 \pm 30,46$ мл/хв/1,73 м²), у яких рівень цистатину С $<0,9$ мг/л. У хворих чоловіків з протеїнурією, у яких рівень цистатину С $<0,9$ мг/л, встановлено менший ($p < 0,001$) рівень ШКФ за

Кокрофтом - Голтом ($71,35 \pm 30,46$ мл/хв/ $1,73$ м²) порівняно з хворими чоловіками з нормаальбумінурією ($129,4 \pm 45,3$ мл/хв/ $1,73$ м²) (рис. 4.18; див. табл. Г.7);

У хворих чоловіків з мікроальбумінурією, у яких рівень цистатину С $>0,9$ мг/л, значення ШКФ за Кокрофтом - Голтом ($100,5 \pm 26,2$ мл/хв/ $1,73$ м²) ($p < 0,05$) було нижчим порівняно з хворими чоловіками з нормаальбумінурією ($121,6 \pm 27,1$ мл/хв/ $1,73$ м²) (див. рис. 4.18; табл. Г.7). Встановлено більше значення ШКФ за Кокрофтом - Голтом у здорових чоловіків ($152,4 \pm 22,3$ мл/хв/ $1,73$ м²) ($p < 0,01-0,001$) порівняно з хворими чоловіками з норма- і мікроальбумінурією ($121,6 \pm 27,1$ мл/хв/ $1,73$ м² і $100,5 \pm 26,2$ мл/хв/ $1,73$ м²), у яких рівень цистатину С $>0,9$ мг/л.

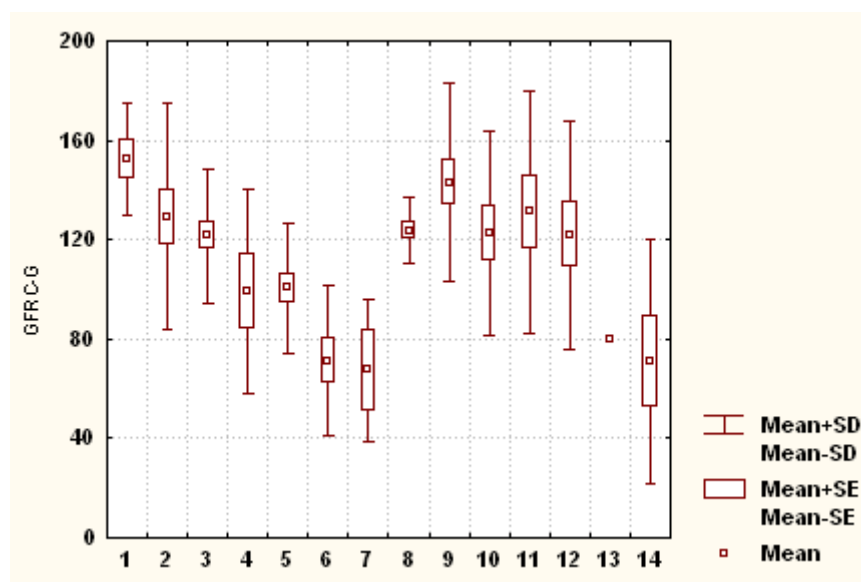


Рис. 4.18. Рівень ШКФ за Кокрофтом- Голтом (GFR-C-G) у хворих на цукровий діабет 1 типу з різним рівнем альбуміну в сечі в залежності від показника цистатину С (мл/хв/ $1,73$ м²).

У хворих жінок з мікроальбумінурією, у яких рівень цистатину С $>0,9$ мг/л, виявлено більший рівень ШКФ за Кокрофтом - Голтом ($122,0 \pm 46,2$ мл/хв/ $1,73$ м²) ($p < 0,05$) порівняно з хворими жінками з протеїнурією ($71,00 \pm 49,04$ мл/хв/ $1,73$ м²) (див. рис. 4.18; табл. Г.7). У здорових жінок даний показник був вищим ($123,6 \pm 13,4$ мл/хв/ $1,73$ м²) ($p = 0,065$ і $p < 0,05$) порівняно з хворими жінками з нормаальбумінурією ($122,5 \pm 41,4$ мл/хв/ $1,73$ м²) і протеїнурією

($122,5 \pm 41,4$ мл/хв/ $1,73$ м² і $71,00 \pm 49,04$ мл/хв/ $1,73$ м²), у яких рівень цистатину С $>0,9$ мг/л.

У здорових чоловіків встановлено більший рівень ШКФ за Кокрофтом - Голтом ($152,4 \pm 22,3$ мл/хв/ $1,73$ м²) ($p=0,067$) порівняно із здоровими жінками ($123,6 \pm 13,4$ мл/хв/ $1,73$ м²) (див. рис. 4.18; табл. Г.7).

Рівень ШКФ за СКД ЕРІ у здорових чоловіків ($128,6 \pm 6,3$ мл/хв/ $1,73$ м²) ($p<0,05-0,001$) був вищим порівняно з хворими чоловіками з нормо- ($116,6 \pm 12,6$ мг/дл/ $0,9$), мікроальбумінурією ($101,4 \pm 15,2$ мл/хв/ $1,73$ м²) і протеїнурією ($87,50 \pm 36,09$ мг/дл/ $0,9$), у яких рівень цистатину С $<0,9$ мг/л (рис. 4.19; табл. Г.8).

Відмічено вище значення ШКФ за СКД ЕРІ у здорових чоловіків ($128,6 \pm 6,3$ мл/хв/ $1,73$ м²) ($p=0,061$ і $p<0,01$) порівняно з хворими чоловіками з нормо- ($118,8 \pm 12,8$ мл/хв/ $1,73$ м²) і мікроальбумінурією ($112,2 \pm 16,0$ мл/хв/ $1,73$ м²), у яких рівень цистатину С $>0,9$ мг/л (див. рис. 4.19; табл. Г.8).

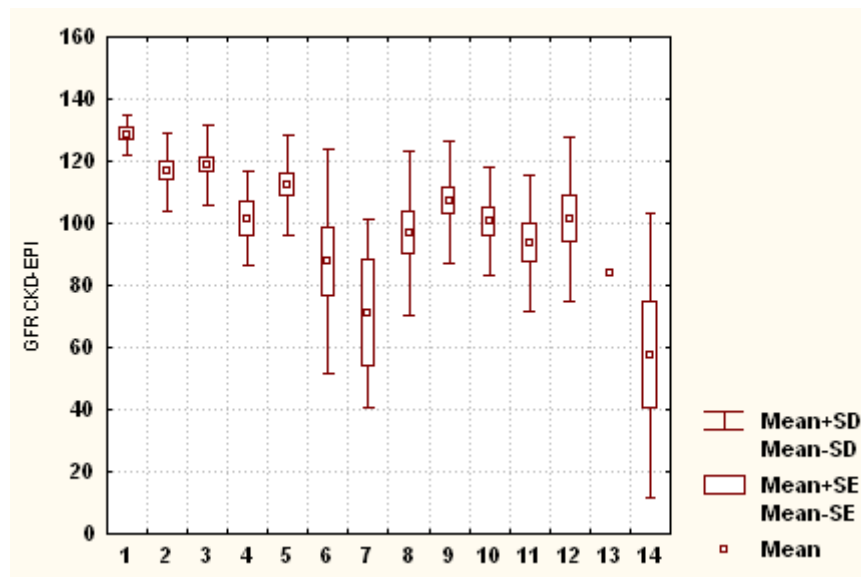


Рис. 4.19. Рівень ШКФ за СКД ЕРІ (GFRCKD-EPI) у хворих на цукровий діабет 1 типу з різним рівнем альбуміну в сечі в залежності від показника цистатину С (мл/хв/ $1,73$ м²).

У здорових жінок встановлено більший рівень ШКФ за СКД ЕРІ ($96,77 \pm 26,70$ мл/хв/ $1,73 \text{ м}^2$) ($p < 0,05$) порівняно з хворими жінками з протеїнурією ($57,43 \pm 45,71$ мл/хв/ $1,73 \text{ м}^2$), у яких рівень цистатину С $> 0,9$ мг/л (див. рис. 4.19; табл. Г.8).

У хворих чоловіків з нормаальбумінурією, у яких рівень цистатину С $< 0,9$ мг/л, виявлено більший рівень ШКФ за СКД ЕРІ ($116,6 \pm 12,6$ мл/хв/ $1,73 \text{ м}^2$) ($p < 0,05$ в обох випадках) порівняно з хворими чоловіками з мікроальбумінурією і протеїнурією ($101,4 \pm 15,2$ мл/хв/ $1,73 \text{ м}^2$ і $87,50 \pm 36,09$ мл/хв/ $1,73 \text{ м}^2$) (див. рис. 4.19; табл. Г.8).

У хворих жінок з протеїнурією, у яких рівень цистатину С $> 0,9$ мг/л, встановлено менший рівень ШКФ за СКД ЕРІ ($57,43 \pm 45,71$ мл/хв/ $1,73 \text{ м}^2$) ($p < 0,05$ в обох випадках) порівняно з хворими жінками з нормаальбумінурією ($100,6 \pm 17,5$ мл/хв/ $1,73 \text{ м}^2$) і мікроальбумінурією ($101,4 \pm 26,5$ мл/хв/ $1,73 \text{ м}^2$) (див. рис. 4.19; табл. Г.8).

У здорових чоловіків та у хворих чоловіків з мікроальбумінурією, у яких рівень цистатину С $< 0,9$ мг/л, даний показник був більшим ($128,6 \pm 6,3$ мл/хв/ $1,73 \text{ м}^2$ і $118,8 \pm 12,8$ мл/хв/ $1,73 \text{ м}^2$) ($p < 0,001$ і $p < 0,01$) порівняно із жінками аналогічних груп порівняння ($96,77 \pm 26,70$ мг/дл/ $0,9$ мг/хв/ $1,73 \text{ м}^2$ і $100,6 \pm 17,5$ мл/хв/ $1,73 \text{ м}^2$) (див. рис. 4.19; табл. Г.8).

Рівень ШКФ за цистатином С у здорових жінок був вищим ($158,9 \pm 20,6$ мл/хв/ $1,73 \text{ м}^2$) ($p = 0,075$ і $p = 0,093$) порівняно з хворими жінками з норма- і мікроальбумінурією ($144,6 \pm 42,9$ мл/хв/ $1,73 \text{ м}^2$ і $144,6 \pm 25,7$ мл/хв/ $1,73 \text{ м}^2$), у яких рівень цистатину С $< 0,9$ мг/л (рис. 4.20; див. табл. Г.8).

Рівень ШКФ за цистатином С у здорових чоловіків ($137,0 \pm 27,9$ мл/хв/ $1,73 \text{ м}^2$) ($p < 0,001$ в обох випадках) був вищим порівняно з хворими чоловіками з норма- і мікроальбумінурією ($66,85 \pm 15,37$ мл/хв/ $1,73 \text{ м}^2$ і $65,81 \pm 16,92$ мл/хв/ $1,73 \text{ м}^2$), у яких рівень цистатину С $> 0,9$ мг/л (див. рис. 4.20; табл. Г.8).

У здорових жінок встановлено більший рівень ШКФ за цистатином С ($158,9 \pm 20,6$ мл/хв/1,73 м²) ($p < 0,001$ в усіх випадках) порівняно з хворими жінками з нормо-, мікроальбумінурією і протеїнурією ($64,06 \pm 19,02$ мл/хв/1,73 м²; $69,33 \pm 20,42$ мл/хв/1,73 м² і $67,71 \pm 27,87$ мл/хв/1,73 м²), у яких рівень цистатину С $> 0,9$ мг/л (див. рис. 4.20; табл. Г.8).

У здорових чоловіків виявлено менший рівень ШКФ за цистатином С ($137,0 \pm 27,9$ мл/хв/1,73 м²) ($p = 0,096$) порівняно із жінками аналогічних груп порівняння ($158,9 \pm 20,6$ мл/хв/1,73 м²) (див. рис. 4.20; табл. Г.8).

У хворих чоловіків і жінок з нормоальбумінурією ($139,7 \pm 38,7$ мл/хв/1,73 м² і $144,6 \pm 42,9$ мл/хв/1,73 м²) і мікроальбумінурією ($141,9 \pm 27,4$ мл/хв/1,73 м² і $144,6 \pm 25,7$ мл/хв/1,73 м²), у яких рівень цистатину С $< 0,9$ мг/л, був більшим ($p < 0,05$ в усіх випадках) рівень ШКФ за цистатином С порівняно із досліджуваними аналогічної статі з нормоальбумінурією і мікроальбумінурією, у яких рівень цистатину С $> 0,9$ мг/л ($66,85 \pm 15,37$ мл/хв/1,73 м² і $64,06 \pm 19,02$ мл/хв/1,73 м² та $65,81 \pm 16,92$ мл/хв/1,73 м² і $69,33 \pm 20,42$ мл/хв/1,73 м²) (див. рис. 4.20; табл. Г.8).

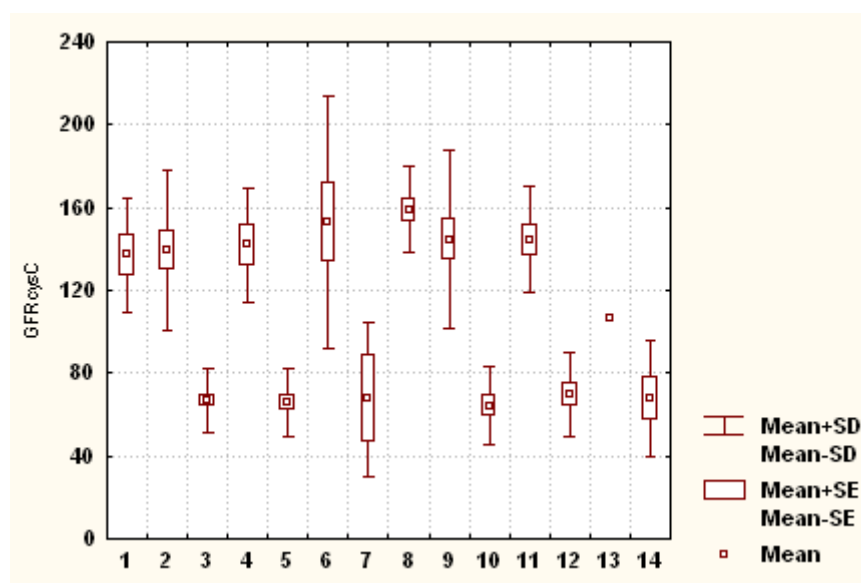


Рис. 4.20. Рівень ШКФ за цистатином С (GFR_{cysC}) у хворих на цукровий діабет 1 типу чоловіків і жінок з різним рівнем альбуміну в сечі в залежності від показника цистатину С (мл/хв/1,73 м²).

4.4. Особливості антропометричних показників у здорових та хворих з різним рівнем альбуміну в сечі в залежності від показника цистатину С

У здорових чоловіків значення довжини тіла було більшим ($183,5 \pm 3,0$ см) ($p < 0,05-0,01$) порівняно з хворими чоловіками з нормоальбумінурією, мікроальбумінурією і протеїнурією ($177,2 \pm 7,1$ см; $172,0 \pm 11,4$ см і $168,3 \pm 9,6$ см), у яких рівень цистатину С $< 0,9$ мг/л. У хворих чоловіків з протеїнурією, у яких рівень цистатину С $< 0,9$ мг/л, встановлено менше ($p < 0,05$) значення довжини тіла ($168,3 \pm 9,6$ см) порівняно з хворими чоловіками з нормоальбумінурією ($177,2 \pm 7,1$ см) (рис. 4.21; табл. Г.9).

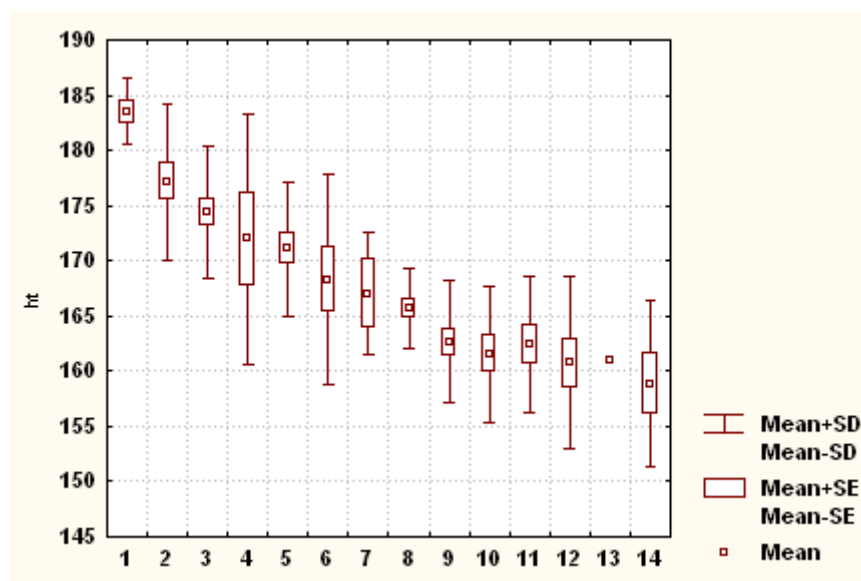


Рис. 4.21. Довжина тіла (ht) у хворих на цукровий діабет 1 типу з різним рівнем альбуміну в сечі в залежності від показника цистатину С (см).

У здорових жінок встановлено більше значення довжини тіла ($165,7 \pm 3,5$ см) ($p = 0,056$) порівняно з хворими жінками з мікроальбумінурією ($162,5 \pm 6,1$ см), у яких рівень цистатину С $< 0,9$ мг/л (рис. 4.21; табл. Г.9).

У хворих чоловіків з мікроальбумінурією, у яких рівень цистатину С $>0,9$ мг/л, середнє значення довжини тіла було меншим ($171,0 \pm 6,1$ см) ($p < 0,05$) порівняно з хворими чоловіками з нормоальбумінурією ($174,4 \pm 6,0$ см) (рис. 4.21; табл. Г.9). У здорових чоловіків встановлено більше значення довжини тіла ($183,5 \pm 3,0$ см) ($p < 0,001$ в обох випадках) порівняно з хворими чоловіками з нормоальбумінурією і мікроальбумінурією ($174,4 \pm 6,0$ см і $171,0 \pm 6,1$ см), у яких рівень цистатину С $>0,9$ мг/л.

У здорових жінок виявлено більше ($p = 0,055$ і $p < 0,05$) значення довжини тіла ($165,7 \pm 3,5$ см) порівняно з хворими жінками з нормоальбумінурією і протеїнурією ($160,8 \pm 7,9$ см і $158,9 \pm 7,6$ см), у яких рівень цистатину С $< 0,9$ мг/л (див. рис. 4.21; табл. Г.9).

Величина довжини тіла у хворих чоловіків з нормоальбумінурією ($177,2 \pm 7,1$ см; $p < 0,001$) і мікроальбумінурією ($172,0 \pm 11,4$ см; $p = 0,085$) з рівнем цистатину С $< 0,9$ мг/л, була більшою порівняно із жінками аналогічної групи порівняння (відповідно $162,7 \pm 5,5$ см і $162,5 \pm 6,1$ см) (див. рис. 4.21; табл. Г.9). У здорових чоловіків встановлено більше ($p < 0,001$) значення довжини тіла порівняно із здоровими жінками (відповідно $183,5 \pm 3,0$ см і $165,7 \pm 3,5$ см).

Встановлено більше значення довжини тіла у хворих чоловіків з нормоальбумінурією ($174,4 \pm 6,0$ см; $p < 0,001$) і мікроальбумінурією ($171,1 \pm 6,1$ см; $p < 0,001$) з рівнем цистатину С $> 0,9$ мг/л порівняно із жінками аналогічної групи порівняння (відповідно $161,5 \pm 6,1$ см і $160,8 \pm 7,9$ см) (див. рис. 4.21; табл. Г.9).

У хворих чоловіків з протеїнурією, у яких рівень цистатину С $< 0,9$ мг/л, встановлено менше значення даного показника ($63,90 \pm 7,37$ кг) ($p < 0,01$) порівняно з хворими чоловіками з нормоальбумінурією ($77,41 \pm 9,99$ кг) (рис. 4.22; див. табл. Г.9). У здорових чоловіків значення маси тіла ($83,13 \pm 4,05$ кг) було більшим ($p < 0,05$ і $p < 0,001$) порівняно з хворими чоловіками з мікроальбумінурією і протеїнурією ($73,21 \pm 15,67$ кг і $63,90 \pm 7,37$ кг), у яких рівень цистатину С $< 0,9$ мг/л.

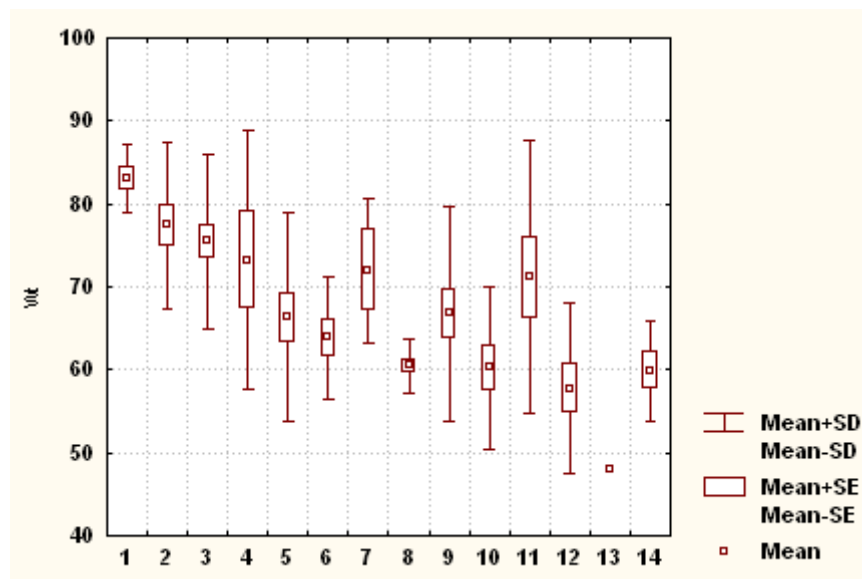


Рис. 4.22. Маса тіла (Wt) у хворих на цукровий діабет 1 типу з різним рівнем альбуміну в сечі в залежності від показника цистатину С (кг).

У хворих чоловіків з мікроальбумінурією, у яких рівень цистатину С $>0,9$ мг/л, відмічено менше ($p < 0,05$) значення показника ($66,31 \pm 12,59$ кг) порівняно з хворими чоловіками з нормоальбумінурією ($75,46 \pm 10,46$ кг) (див. рис. 4.22; табл. Г.9). У здорових чоловіків встановлено більше ($p < 0,05$ і $p < 0,01$) значення маси тіла ($83,13 \pm 4,05$ кг) порівняно з хворими чоловіками з нормоальбумінурією і мікроальбумінурією ($75,46 \pm 10,46$ кг і $66,31 \pm 12,59$ кг), у яких рівень цистатину С $>0,9$ мг/л.

У жінок з мікроальбумінурією, у яких рівень цистатину С $<0,9$ мг/л, виявлено більше ($p < 0,05$) значення маси тіла порівняно із жінками з мікроальбумінурією, у яких рівень цистатину С $>0,9$ мг/л, (відповідно $71,18 \pm 16,49$ кг і $57,75 \pm 10,23$ кг) (див. рис. 4.22; табл. Г.9).

Більша величина маси тіла була у хворих чоловіків з нормоальбумінурією ($77,41 \pm 9,99$ кг; $p < 0,05$) з рівнем цистатину С $<0,9$ мг/л порівняно із жінками аналогічної групи порівняння (відповідно $66,75 \pm 12,85$ кг). Більша величина даного показника відмічалась у хворих чоловіків з нормоальбумінурією ($75,46 \pm 10,46$ кг; $p < 0,001$) і мікроальбумінурією ($75,46 \pm 10,46$ кг; $p < 0,001$ і $66,31 \pm 12,59$ кг; $p = 0,069$) з рівнем цистатину С $>0,9$ мг/л порівняно із жінками

аналогічної групи порівняння (відповідно $60,23 \pm 9,75$ кг і $57,75 \pm 10,23$ кг) (див. рис. 4.22; табл. Г.9). У здорових чоловіків встановлено більше ($p < 0,001$) значення маси тіла порівняно із здоровими жінками (відповідно $83,13 \pm 4,05$ кг і $60,46 \pm 3,18$ кг).

У хворих чоловіків з протеїнурією, у яких рівень цистатину С $< 0,9$ мг/л, встановлено менше ($p < 0,01$) значення площі поверхні тіла ($1,729 \pm 0,147$ м²) порівняно з хворими чоловіками з нормаальбумінурією ($1,944 \pm 0,137$ м²) (рис. 4.23; див. табл. Г.9). У здорових чоловіків встановлено більше значення даного показника ($2,056 \pm 0,048$ м²) ($p = 0,054$, $p < 0,05$ і $p < 0,001$) порівняно з хворими чоловіками з нормаальбумінурією ($1,944 \pm 0,137$ м²), мікроальбумінурією ($1,856 \pm 0,238$ м²) і протеїнурією ($1,944 \pm 0,137$ м²; $1,856 \pm 0,238$ м² і $1,729 \pm 0,147$ м²), у яких рівень цистатину С $< 0,9$ мг/л.

Значення площі поверхні тіла було більшим ($2,056 \pm 0,048$ м²) ($p < 0,01$ і $p < 0,001$) у здорових чоловіків порівняно з хворими чоловіками з нормаальбумінурією і мікроальбумінурією ($1,900 \pm 0,148$ м² і $1,769 \pm 0,164$ м²), у яких рівень цистатину С $> 0,9$ мг/л. У хворих чоловіків з мікроальбумінурією, у яких рівень цистатину С $> 0,9$ мг/л, встановлено менше ($p < 0,05$) середнє значення показника ($1,769 \pm 0,164$ м²) порівняно з хворими чоловіками з нормаальбумінурією ($1,900 \pm 0,148$ м²) (див. рис. 4.23; табл. Г.9).

Більше значення площі поверхні тіла ($1,671 \pm 0,057$ м²) ($p = 0,096$) було у здорових жінок порівняно з хворими жінками з нормаальбумінурією ($1,632 \pm 0,120$ м²), у яких рівень цистатину С $> 0,9$ мг/л (див. рис. 4.23; табл. Г.9).

У жінок з мікроальбумінурією, у яких рівень цистатину С $< 0,9$ мг/л, виявлено більше ($p = 0,062$) значення показника порівняно із жінками з мікроальбумінурією, у яких рівень цистатину С $> 0,9$ мг/л, (відповідно $1,758 \pm 0,209$ м² і $1,598 \pm 0,159$ м²) (див. рис. 4.23; табл. Г.9).

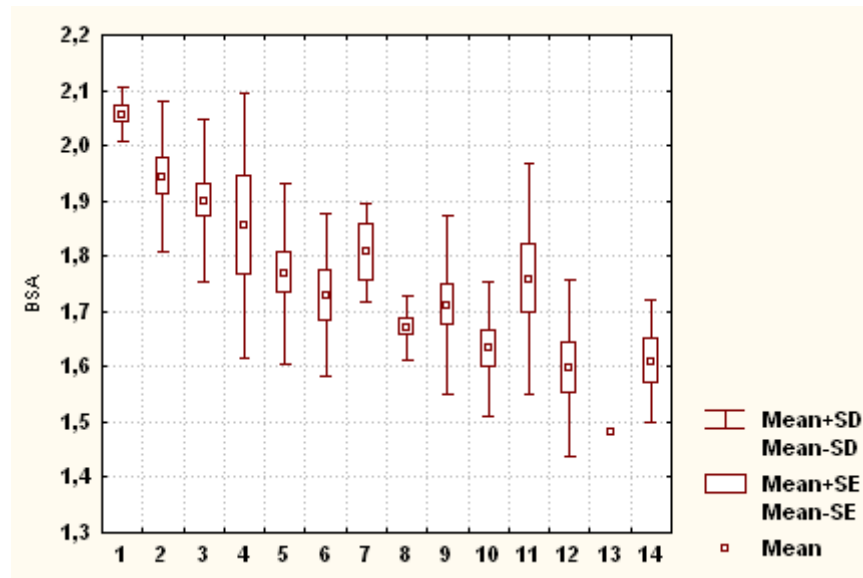


Рис. 4.23. Площа поверхні тіла (BSA) у хворих на цукровий діабет 1 типу з різним рівнем альбуміну в сечі в залежності від показника цистатину С (m^2).

Встановлено більшу величину площі поверхні тіла у хворих чоловіків з нормоальбумінурією ($1,944 \pm 0,137 \text{ m}^2$; $p < 0,001$) з рівнем цистатину С $< 0,9$ мг/л порівняно із жінками аналогічної групи порівняння (відповідно $1,712 \pm 0,162 \text{ m}^2$). Більша величина даного показника відмічалась у хворих чоловіків з нормоальбумінурією ($1,900 \pm 0,148 \text{ m}^2$; $p < 0,001$) і мікроальбумінурією ($1,769 \pm 0,164 \text{ m}^2$; $p < 0,01$) з рівнем цистатину С $> 0,9$ мг/л порівняно із жінками аналогічної групи порівняння (відповідно $1,632 \pm 0,120 \text{ m}^2$ і $1,598 \pm 0,159 \text{ m}^2$) (див. рис. 4.23; табл. Г.9). У здорових чоловіків встановлено більше ($p < 0,001$) значення площі поверхні тіла порівняно із здоровими жінками (відповідно $2,056 \pm 0,048 \text{ m}^2$ і $1,671 \pm 0,057 \text{ m}^2$).

У хворих чоловіків з протеїнурією, у яких рівень цистатину С $< 0,9$ мг/л, встановлено менше середнє значення обхвату талії ($74,40 \pm 4,35$ см) ($p < 0,05$ і $p < 0,01$) порівняно з хворими чоловіками з нормоальбумінурією і мікроальбумінурією ($81,31 \pm 5,06$ см і $77,29 \pm 10,45$ см) (рис. 4.24; див. табл. Г.9). У здорових чоловіків встановлено менше середнє значення даного показника ($78,25 \pm 1,39$ см) ($p = 0,062$) порівняно з хворими чоловіками з нормоальбумінурією ($81,31 \pm 5,06$ см) та більше ($p = 0,064$ і $p = 0,051$) порівняно з мікроальбумінурією і

протеїнурією ($77,29 \pm 10,45$ см і $74,40 \pm 4,35$ см), у яких рівень цистатину С $< 0,9$ мг/л.

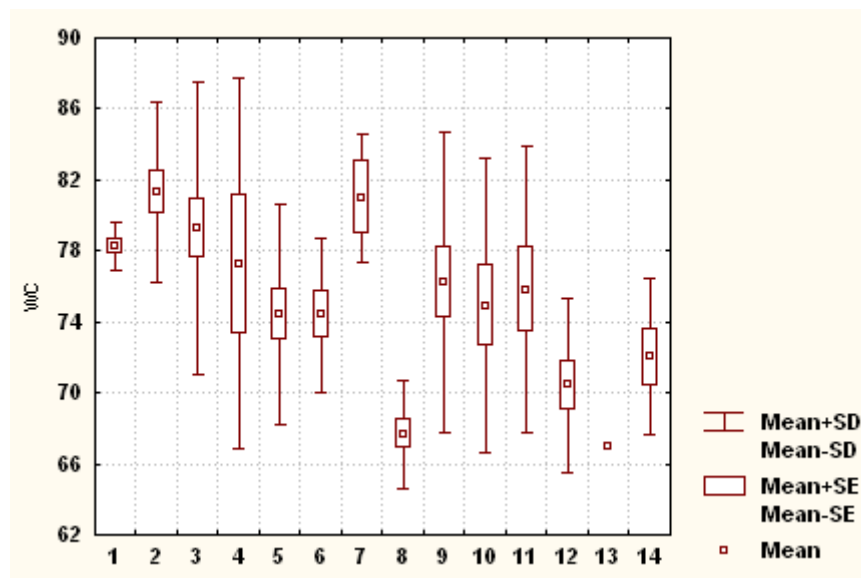


Рис. 4.24. Обхват талії (WC) у хворих на цукровий діабет 1 типу чоловіків і жінок з різним рівнем альбуміну в сечі в залежності від показника цистатину С (см).

Середнє значення обхвату талії у хворих жінок з нормоальбумінурією і мікроальбумінурією ($76,22 \pm 8,48$ см і $75,82 \pm 8,05$ см) було більшим ніж у здорових жінок ($67,69 \pm 3,04$ см) ($p < 0,01$ в обох випадках) (див. рис. 4.24; табл. Г.9).

У хворих чоловіків з мікроальбумінурією, у яких рівень цистатину С $> 0,9$ мг/л, встановлено менше середнє значення показника ($74,44 \pm 6,23$ см) ($p < 0,05$) порівняно з хворими чоловіками з нормоальбумінурією ($79,29 \pm 8,24$ см) (див. рис. 4.24; табл. Г.9). У здорових чоловіків встановлено більше ($p < 0,01$) середнє значення обхвату талії ($78,25 \pm 1,39$ см) порівняно з хворими чоловіками з мікроальбумінурією ($74,44 \pm 6,23$ см), у яких рівень цистатину С $> 0,9$ мг/л.

Середнє значення обхвату талії у здорових жінок було меншим ($67,69 \pm 3,04$ см) ($p < 0,05$ в обох випадках) порівняно з хворими жінками з нормоальбумінурією ($74,92 \pm 8,34$ см) і протеїнурією ($72,00 \pm 4,40$ см), у яких рівень цистатину С $> 0,9$ мг/л (див. рис. 4.24; табл. Г.9).

У жінок з мікроальбумінурією, у яких рівень цистатину С $<0,9$ мг/л, відмічено більше ($p < 0,05$) середнє значення обхвату талії порівняно із жінками з мікроальбумінурією, у яких рівень цистатину С $>0,9$ мг/л (відповідно $75,82 \pm 8,05$ см і $70,42 \pm 4,96$ см) (див. рис. 4.24; табл. Г.9).

Встановлено більшу величину обхвату талії у хворих чоловіків з нормоальбумінурією ($81,31 \pm 5,06$ см; $p < 0,05$) з рівнем цистатину С $<0,9$ мг/л порівняно із жінками аналогічної групи порівняння (відповідно $76,22 \pm 8,48$ см). Більша величина даного показника відмічалась у хворих чоловіків з мікроальбумінурією ($74,44 \pm 6,23$ см; $p < 0,05$) з рівнем цистатину С $>0,9$ мг/л порівняно із жінками аналогічної групи порівняння (відповідно $70,42 \pm 4,96$ см) (див. рис. 4.24; табл. Г.9). У здорових чоловіків виявлено більше ($p < 0,001$) значення обхвату талії порівняно із здоровими жінками (відповідно $78,25 \pm 1,39$ см і $67,69 \pm 3,04$ см).

У здорових чоловіків встановлено більше середнє значення індексу маси тіла ($24,69 \pm 1,40$) ($p < 0,05$) порівняно з хворими чоловіками з протеїнурією ($22,51 \pm 1,62$), у яких рівень цистатину С $<0,9$ мг/л (рис. 4.25; див. табл. Г.9).

У хворих чоловіків з протеїнурією, у яких рівень цистатину С $<0,9$ мг/л, встановлено менше середнє значення даного показника ($22,51 \pm 1,62$) ($p = 0,087$) порівняно з хворими чоловіками з нормоальбумінурією ($24,36 \pm 2,76$) (див. рис. 4.25; табл. Г.9).

У здорових жінок встановлено менше ($p < 0,05$ в обох випадках) середнє значення індексу маси тіла ($22,02 \pm 0,94$ кг/м²) порівняно з хворими жінками з нормоальбумінурією і мікроальбумінурією ($24,96 \pm 4,02$ кг/м² і $26,75 \pm 4,93$ кг/м²) (див. рис. 4.25; табл. Г.9).

У хворих чоловіків з мікроальбумінурією, у яких рівень цистатину С $>0,9$ мг/л, встановлено менше ($p = 0,055$) середнє значення показника ($22,56 \pm 4,16$) порівняно з хворими чоловіками з нормоальбумінурією ($24,60 \pm 2,51$) (див. рис. 4.25; табл. Г.9).

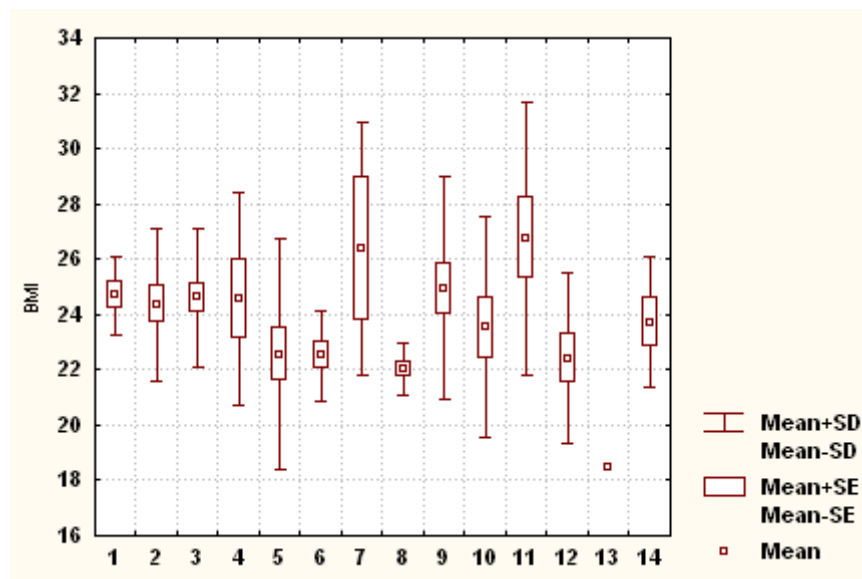


Рис. 4.25. Індекс маси тіла (ВМІ) у хворих на цукровий діабет 1 типу чоловіків і жінок з різним рівнем альбуміну в сечі в залежності від показника цистатину С (кг/м²).

У хворих жінок з протеїнурією, у яких рівень цистатину С >0,9мг/л, встановлено більше середнє значення індексу маси тіла ($23,73 \pm 2,38 \text{ кг/м}^2$), ніж у здорових жінок ($22,02 \pm 0,94 \text{ кг/м}^2$) ($p < 0,05$). У жінок з мікроальбумінурією, у яких рівень цистатину С <0,9мг/л, встановлено більше ($p < 0,05$) середнє значення індексу маси тіла порівняно із жінками з мікроальбумінурією, у яких рівень цистатину С >0,9мг/л, (відповідно $26,75 \pm 4,93 \text{ кг/м}^2$ і $22,41 \pm 3,07 \text{ кг/м}^2$) (див. рис. 4.25; табл. Г.9).

У здорових чоловіків виявлено більше ($p < 0,001$) значення індексу маси тіла порівняно із здоровими жінками (відповідно $24,69 \pm 1,40 \text{ кг/м}^2$ і $22,02 \pm 0,96 \text{ кг/м}^2$). Більша величина даного показника відмічалась у хворих чоловіків з нормоальбумінурією ($24,60 \pm 2,51 \text{ кг/м}^2$; $p = 0,095$) з рівнем цистатину С >0,9 мг/л порівняно із жінками аналогічної групи порівняння (відповідно $23,52 \pm 3,99 \text{ кг/м}^2$) (див. рис. 4.25; табл. Г.9).

При порівнянні частоти наявності і відсутності ожиріння між чоловіками та жінками з різними рівнями альбуміну в сечі і рівнем цистатину С >0,9 мг/л встановлено: у чоловіків з мікроальбумінурією – більший відсоток (100 %,

$p=0,066$) без ожиріння та менший (0 %, $p=0,066$) з ожирінням порівняно із жінками аналогічних груп порівняння (відповідно 0 % і 100 %) (рис. 4.26; табл. Г.10).

Таким чином, у пацієнтів із цукровим діабетом 1 типу з різним рівнем цистатину С зі зростанням рівня альбуміну в сечі відмічено збільшення відсоткової частки пацієнтів з важчим ступенем ангіо-, ретино- та нейропатії.

Між здоровими та хворими на цукровий діабет 1 типу пацієнтами з різним ступенем альбумінурії встановлені відмінності біохімічних показників, причому значення показників тим більші, чим більший рівень цистатину С (окрім міжнародного нормалізованого відношення, ШКФ за Кокрофтом–Голтом, рівня ШКФ за СКД ЕРІ, рівня ШКФ за цистатином С).

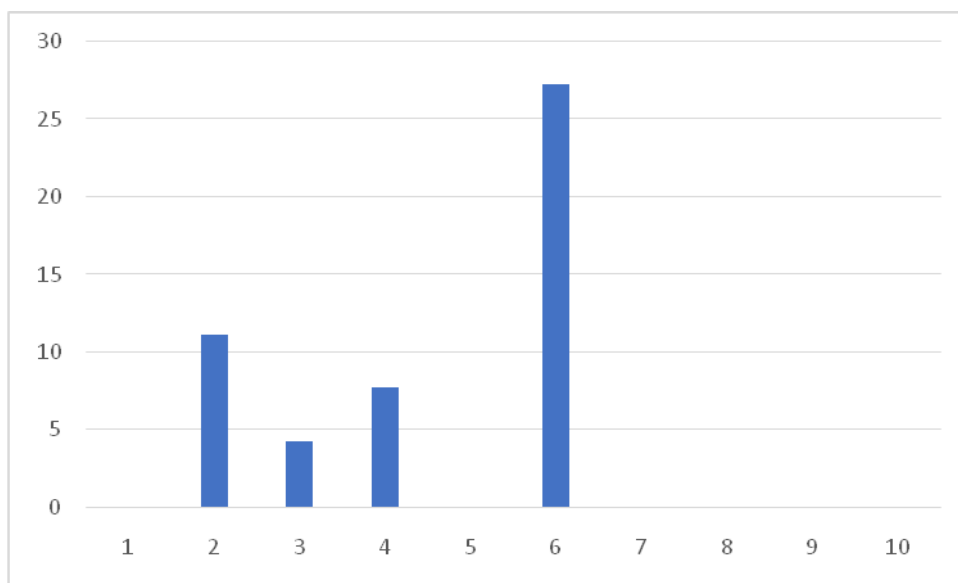


Рис. 4.26. Частота ожиріння (Obes.) у хворих на цукровий діабет 1 типу чоловіків і жінок з різним рівнем альбуміну в сечі в залежності від показника цистатину С (%). **Примітки:** 1 – хворі чоловіки з нормоальбумінурією, цистатин до 0,9мг/л; 2 – хворі жінки з нормоальбумінурією, цистатин до 0,9мг/л; 3 – хворі чоловіки з нормоальбумінурією, цистатин більше, включно 0,9мг/л; 4 – хворі жінки з нормоальбумінурією, цистатин більше, включно 0,9мг/л; 5 – хворі чоловіки з мікроальбумінурією, цистатин до 0,9мг/л; 6 – хворі жінки з мікроальбумінурією, цистатин до 0,9мг/л; 7 – хворі чоловіки з

мікроальбумінурією, цистатин більше, включно 0,9мг/л; 8 – хворі жінки з мікроальбумінурією, цистатин більше, включно 0,9мг/л; 9 – хворі чоловіки з протеїнурією, цистатин до 0,9мг/л; 10 – хворі жінки з протеїнурією, цистатин більше, включно 0,9мг/л.

У досліджуваних з рівнем цистатину $C < 0,9$ мг/л встановлено менші рівні глікованого гемоглобіну, тригліцеридів та більші величини міжнародного нормалізованого відношення, ШКФ за Кокрофтом–Голтом і за СКД ЕРІ порівняно з хворими, у яких рівень цистатину $C > 0,9$ мг/л.

У чоловіків хворих на цукровий діабет 1 типу порівняно з хворими жінками встановлені більші величини цистатину C ; менші рівня міжнародного нормалізованого відношення, загального холестерину (при нормоальбумінурії) та глюкози крові натще (при мікроальбумінурії).

Результати досліджень, які представлені у даному розділі дисертації, відображені нами в 2 статтях у фахових наукових виданнях України [139, 142] та в 2 тезах науково-практичних конференцій [15, 16].

РОЗДІЛ 5
ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК МІЖ ВЕЛИЧИНОЮ ШВИДКОСТІ КЛУБОЧКОВОЇ
ФІЛЬТРАЦІЇ, РОЗРАХОВАНОЇ ЗА РІВНЕМ КРЕАТИНІНУ ТА
ЦИСТАТИНУ С ТА ПОКАЗНИКАМИ МЕТАБОЛІЧНОГО СТАТУСУ ЗА
РЕЗУЛЬТАТАМИ КОРЕЛЯЦІЙНОГО АНАЛІЗУ

Встановлено, що рівень *альбуміну в сечі* в загальній групі пацієнтів та у чоловіків з нормоальбумінурією має достовірні (слабкий і середньої сили) прямі ($r = 0,23$ і $r = 0,47$) зв'язки з ШКФ за Кокрофтом-Голтом; у загальній групі пацієнтів та у чоловіків з мікроальбумінурією достовірні середньої сили зворотні ($r =$ від $-0,31$ до $-0,49$) зв'язки з ШКФ за Кокрофтом-Голтом і ЕРІ (табл. 5.1).

Рівень *креатиніну* у загальній групі пацієнтів, у чоловіків і жінок з нормоальбумінурією має достовірні сильні зворотні ($r =$ від $-0,73$ до $-0,96$) зв'язки з ШКФ за Кокрофтом-Голтом і ЕРІ; у загальній групі пацієнтів, у чоловіків і жінок з мікроальбумінурією має достовірні сильні зворотні ($r =$ від $-0,63$ до $r = -0,95$) зв'язки з ШКФ за Кокрофтом-Голтом і ЕРІ; у загальній групі пацієнтів, у чоловіків і жінок з протеїнурією має достовірні сильні зворотні ($r =$ від $-0,82$ до $-0,99$) зв'язки з ШКФ за Кокрофтом-Голтом і ЕРІ (табл. 5.2).

Рівень *цистатину С* у загальній групі пацієнтів, у чоловіків і жінок з нормоальбумінурією і цистатином С $<0,9$ мг/л і $>0,9$ мг/л має достовірні сильні зворотні ($r = -1,0$ в усіх випадках) зв'язки; у загальній групі пацієнтів, у чоловіків і жінок з мікроальбумінурією і цистатином С $<0,9$ мг/л і $>0,9$ мг/л має достовірні сильні зворотні ($r = -1,0$ в усіх випадках) зв'язки; у загальній групі пацієнтів і у чоловіків з протеїнурією і цистатином С $<0,9$ мг/л та у жінок із цистатином С $>0,9$ мг/л має достовірні сильні зворотні ($r = -1,0$ в усіх випадках) зв'язки з ШКФ за цистатином С (табл. 5.3).

Таблиця 5.1

Кореляції між рівнем альбуміну в сечі та ШКФ за Кокрофтом-Голтом, за СКД EPI або за цистатином C у хворих на цукровий діабет 1 типу

Група	Показники	Загальна група (n=75)		Чоловіки (n=41)		Жінки (n=34)	
		R	p	R	p	R	p
Нормо-альбумінурія	GFRC-G	0,23	0,0481	0,47	0,0018	-0,04	0,8027
	GFR СКД-EPI	0,09	0,4210	0,28	0,0801	0,01	0,9705
	GFRcysC	0,05	0,6788	0,20	0,2100	-0,16	0,3771
		Загальна група (n=46)		Чоловіки (n=25)		Жінки (n=21)	
Мікро-альбумінурія	GFRC-G	-0,31	0,0378	-0,46	0,0200	-0,13	0,5878
	GFR СКД-EPI	-0,33	0,0260	-0,49	0,0121	-0,26	0,2634
	GFRcysC	0,05	0,7253	0,12	0,5670	0,10	0,6783
		Загальна група (n=19)		Чоловіки (n=12)		Жінки (n=7)	
Протеїнурія	GFRC-G	-0,09	0,7090	-0,18	0,5689	-0,31	0,5040
	GFR СКД-EPI	-0,30	0,2136	-0,37	0,2417	-0,31	0,5040
	GFRcysC	-0,04	0,8635	0,15	0,6307	-0,54	0,2103

Примітки: тут і в наступних таблицях даного розділу, R – коефіцієнт кореляції Spearman; p – показник достовірності коефіцієнта кореляції; n – кількість спостережень у групі.

Рівень *цистатину C* у загальної групи пацієнтів, у чоловіків і жінок з нормоальбумінурією і цистатином C <0,9 мг/л і >0,9 мг/л має достовірні сильні зворотні ($r = -1,0$ в усіх випадках) зв'язки; у загальної групи пацієнтів, у чоловіків і жінок з мікроальбумінурією і цистатином C <0,9 мг/л і >0,9 мг/л має достовірні

сильні зворотні ($r = -1,0$ в усіх випадках) зв'язки; у загальної групи пацієнтів і у чоловіків з протеїнурією і цистатином С $< 0,9$ мг/л та у жінок із цистатином С $> 0,9$ мг/л має достовірні сильні зворотні ($r = -1,0$ в усіх випадках) зв'язки з ШКФ за цистатином С (табл. 5.3).

Таблиця 5.2

Кореляції між рівнем креатиніну та ШКФ за Кокрофтом-Голтом, за СКД ЕРІ у хворих на цукровий діабет 1 типу

Група	Показники	Загальна група (n=75)		Чоловіки (n=41)		Жінки (n=34)	
		R	p	R	p	R	p
Нормоаль- бумінурія	GFRC-G	-0,81	0,0000	-0,78	0,0000	-0,82	0,0000
	GFR СКД-ЕРІ	-0,73	0,0000	-0,88	0,0000	-0,96	0,0000
		Загальна група (n=46)		Чоловіки (n=25)		Жінки (n=21)	
Мікроаль- бумінурія	GFRC-G	-0,81	0,0000	-0,63	0,0008	-0,91	0,0000
	GFR СКД-ЕРІ	-0,78	0,0000	-0,88	0,0000	-0,95	0,0000
		Загальна група (n=19)		Чоловіки (n=12)		Жінки (n=7)	
Протеїнурія	GFRC-G	-0,96	0,0000	-0,91	0,0000	-0,99	0,0000
	GFR СКД-ЕРІ	-0,82	0,0000	-0,98	0,0000	-0,99	0,0000

Рівень середнього значенням глюкози крові у загальної групи пацієнтів з мікроальбумінурією має достовірний достовірний слабкий прямий ($r = 0,29$) зв'язок з ШКФ за Кокрофтом-Голтом; у загальної групи пацієнтів та у жінок з протеїнурією має достовірні сильні зворотні ($r =$ від $-0,52$ і до $-0,90$) зв'язки з ШКФ за Кокрофтом-Голтом і ЕРІ (табл. 5.4).

Таблиця 5.3

Кореляції між рівнем цистатину С та ШКФ за цистатином С у хворих на цукровий діабет 1 типу

Група	Показники	Загальна група (n ₁ =36, n ₂ =39)		Чоловіки (n ₁ =17, n ₂ =24)		Жінки (n ₁ =19, n ₂ =15)	
		R	p	R	p	R	p
Нормоальбумінурія	GFR _{cysC} <0,9	-1,00	0,0000	-1,00	0,0000	-1,00	0,0000
	GFR _{cysC} >0,9	-1,00	0,0000	-1,00		-1,00	0,0000
		Загальна група (n ₁ =16, n ₂ =30)		Чоловіки (n ₁ =6, n ₂ =19)		Жінки (n ₁ =10, n ₂ =11)	
Мікроальбумінурія	GFR _{cysC} <0,9	-1,00		-1,00		-1,00	
	GFR _{cysC} >0,9	-1,00	0,0000	-1,00		-1,00	
		Загальна група (n ₁ =11, n ₂ =8)		Чоловіки (n ₁ =10, n ₂ =2)		Жінки (n ₁ =1, n ₂ =6)	
Протеїнурія	GFR _{cysC} <0,9	-1,00		-1,00			
	GFR _{cysC} >0,9	-1,00				-1,00	

Примітки: тут і в наступних таблицях даного розділу, n₁ – кількість спостережень у групі з рівнем цистатину С <0,9мг/л; n₂ – кількість спостережень у групі з рівнем цистатину С >0,9мг/л.

Таблиця 5.4

Кореляції між середнім значенням глюкози крові та ШКФ за Кокрофтом-Голтом, за СКД ЕРІ або цистатином С у хворих на ЦД 1 типу

Група	Показники	Загальна група (n=71)		Чоловіки (n=40)		Жінки (n=34)	
		R	p	R	p	R	P
Нормоальбумінурія	GFRC-G	-0,08	0,49860	-0,12	0,4738	-0,05	0,7898
	GFR СКД-ЕРІ	-0,10	0,40829	-0,08	0,6444	-0,17	0,3547
	GFR _{cysC}	-0,03	0,81320	-0,06	0,7157	0,03	0,8541

Продовження табл. 5.4

		Загальна група (n=48)		Чоловіки (n=25)		Жінки (n=23)	
Мікро- альбумін- урія	GFRC-G	0,29	0,04721	0,11	0,6065	0,38	0,0719
	GFR CKD- EPI	-0,02	0,88405	-0,08	0,7104	0,19	0,3828
	GFRcysC	0,08	0,59451	-0,05	0,8251	0,09	0,6914
		Загальна група (n=21)		Чоловіки (n=13)		Жінки (n=8)	
Протеїн- урія	GFRC-G	-0,54	0,01099	-0,09	0,7818	-0,90	0,0021
	GFR CKD- EPI	-0,52	0,01572	-0,14	0,6411	-0,90	0,0021
	GFRcysC	-0,03	0,88318	0,20	0,5106	-0,39	0,3424

Рівень *середнього значення глюкози крові* у загальної групи пацієнтів та у жінок з протеїнурією має достовірні сильні прямі ($r= 0,62$ і $r= 0,91$) зв'язки з рівнем креатиніну (табл. 5.5).

Між рівнем *середнього значення глюкози крові* у представників загальної групи пацієнтів та чоловіків, у жінок з нормо-, мікроальбумінурією і протеїнурією не встановлено достовірних зв'язків з рівнем цистатину С $<0,9$ мг/л і $>0,9$ мг/л (табл. 5.6).

Рівень *креатиніну* у чоловіків з мікроальбумінурією має достовірний середньої сили зворотній ($r= -0,46$) зв'язок з рівнем цистатину С (табл. 5.7).

Рівень *креатиніну* у загальної групи пацієнтів з нормоальбумінурією і цистатином С $>0,9$ мг/л має достовірний середньої сили зворотній ($r= -0,37$) зв'язок; у загальної групи пацієнтів і у чоловіків з протеїнурією і цистатином С $<0,9$ мг/л має достовірні сильні зворотні ($r= -0,90$ і $r= -0,88$) зв'язки з рівнем цистатину С (табл. 5.8).

Таблиця 5.5

**Кореляції між середнім значенням глюкози крові та рівнем креатиніну у
хворих на цукровий діабет 1 типу**

Група	Загальна група (n=71)		Чоловіки (n=40)		Жінки (n=31)	
	R	p	R	p	R	P
Нормоальбумінурія	0,11	0,3768	0,08	0,6375	0,21	0,2636
	Загальна група (n=48)		Чоловіки (n=25)		Жінки (n=23)	
Мікроальбумінурія	-0,17	0,2382	-0,06	0,7591	-0,17	0,4289
	Загальна група (n=21)		Чоловіки (n=13)		Жінки (n=8)	
Протеїнурія	0,62	0,0029	0,28	0,3573	0,91	0,0018

Рівень *креатиніну* у загальної групи пацієнтів з нормоальбумінурією і цистатином С >0.9 мг/л має достовірний середньої сили зворотній ($r = -0,37$) зв'язок; у загальної групи пацієнтів і у чоловіків з протеїнурією і цистатином С <0,9 мг/л має достовірні сильні зворотні ($r = -0,90$ і $r = -0,88$) зв'язки з рівнем цистатину С (табл. 5.8).

У попередніх розділах нами було встановлено, що у хворих на цукровий діабет 1 типу ниркова дисфункція на ранніх стадіях проявляється порушенням фільтраційної функції, що характеризується підвищенням сироваткового рівня цистатину С і, відповідно, зниженням ШКФ за цистатином С, а на більш пізніх стадіях – зниженням ШКФ, розрахованої за креатиніном (за Кокрофтом-Голтом і СКД ЕРІ), збільшенням альбуміну в сечі, альбумін-креатинінового співвідношення та сироваткового креатиніну.

Таблиця 5.6

**Кореляції між середнім значенням глюкози крові та рівнем цистатину С у
хворих на цукровий діабет 1 типу**

Група	Показники	Загальна група (n ₁ =34, n ₂ =37)		Чоловіки (n ₁ =16, n ₂ =24)		Жінки (n ₁ =18, n ₂ =13)	
		R	p	R	p	R	p
Нормоаль- бумінурія	cysC<0,9	0,22	0,2124	0,12	0,6676	0,23	0,3656
	cysC>0,9	0,25	0,1407	0,19	0,3703	0,21	0,4866
		Загальна група (n ₁ =18, n ₂ =30)		Чоловіки (n ₁ =7, n ₂ =18)		Жінки (n ₁ =11, n ₂ =12)	
Мікроаль- бумінурія	cysC<0,9	0,38	0,1212	0,64	0,1194	0,06	0,8525
	cysC>0,9	-0,23	0,2270	-0,01	0,9740	-0,46	0,1309
		Загальна група (n ₁ =11, n ₂ =10)		Чоловіки (n ₁ =10, n ₂ =3)		Жінки (n ₁ =1, n ₂ =7)	
Протеїнурія	cysC<0,9	-0,31	0,3465	-0,51	0,1315		
	cysC>0,9	0,18	0,6130	-0,50	0,6667	0,49	0,2633

Таблиця 5.7

**Кореляції між рівнем креатиніну та рівнем цистатину С у хворих на
цукровий діабет 1 типу**

Група	Загальна група (n=71)		Чоловіки (n=40)		Жінки (n=31)	
	R	p	R	p	R	p
Нормоальбумінурія	-0,04	0,7536	-0,18	0,2680	0,06	0,7560
	Загальна група (n=48)		Чоловіки (n=25)		Жінки (n=23)	
Мікроальбумінурія	-0,05	0,7345	-0,46	0,0196	0,11	0,6034
	Загальна група (n=21)		Чоловіки (n=13)		Жінки (n=8)	
Протеїнурія	0,01	0,9598	-0,37	0,2079	0,60	0,1140

Відповідно, проведений кореляційний аналіз оцінки швидкості зміни клубочкової фільтрації з класичними маркерами ниркової патології зробив можливим деталізацію діагностики у хворих на цукровий діабет 1 типу типу при різних стадіях ДН.

Таблиця 5.8

Кореляції між рівнем креатиніну та рівнем цистатину С у хворих на цукровий діабет 1 типу

Група	Показники	Загальна група (n ₁ =34, n ₂ =37)		Чоловіки (n ₁ =16, n ₂ =24)		Жінки (n ₁ =18, n ₂ =13)	
		R	p	R	p	R	p
Нормоаль- бумінурія	cysC<0,9	-0,12	0,4857	-0,18	0,5129	-0,03	0,8931
	cysC>0,9	-0,37	0,0233	-0,27	0,2040	-0,42	0,1479
		Загальна група (n ₁ =18, n ₂ =30)		Чоловіки (n ₁ =7, n ₂ =18)		Жінки (n ₁ =11, n ₂ =12)	
Мікроаль- бумінурія	cysC<0,9	0,04	0,8736	-0,23	0,6132	0,02	0,9468
	cysC>0,9	-0,02	0,9320	-0,38	0,1223	0,14	0,6721
		Загальна група (n ₁ =11, n ₂ =10)		Чоловіки (n ₁ =10, n ₂ =3)		Жінки (n ₁ =1, n ₂ =7)	
Протеїнурія	cysC<0,9	-0,90	0,0002	-0,88	0,0007		
	cysC>0,9	0,54	0,1098	0,50	0,6667	0,75	0,0544

Таким чином, встановлено різнонаправлені кореляції: рівня альбуміну в сечі з ШКФ за Кокрофтом-Голтом при нормоальбумінурії ($r=0,23$ і $r=0,47$) та з ШКФ за Кокрофтом-Голтом і ЕРІ при мікроальбумінурії (r від $-0,31$ до $-0,49$); У чоловіків з мікроальбумінурією між рівнем креатиніну та рівнем цистатину С встановлено середньої сили зворотній зв'язок ($r = -0,46$). При поділі вибірки за рівнем цистатину С між рівнем креатиніну та рівнем цистатину С встановлені середньої сили зворотні зв'язки: в загальній групі з нормоальбумінурією і цистатином С $>0,9$ мг/л ($r = -0,37$), в загальній групі і у чоловіків з протеїнурією

і цистатином $C < 0,9$ мг/л ($r = -0,37$, $r = -0,90$ і $r = -0,88$). Виявлено більш високі кореляції рівня цистатину C з ШКФ за цистатином C ($r = -1,0$), ніж рівня креатиніну з ШКФ за Кокрофтом-Голтом ($r =$ від $-0,63$ до $-0,99$) та за СКД ЕРІ ($r =$ від $-0,73$ до $-0,99$), причому останнім двом взаємозв'язкам на відміну від першого, притаманні гендерні відмінності та зростання їх сили синхронно із збільшенням рівня альбуміну в сечі.

Результати досліджень, які представлені у даному розділі дисертації, відображені нами в статті у фаховому науковому виданні України [138].

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

У попередніх розділах дисертації вивчалась епідеміологія макросудинних і мікросудинних ускладнень цукрового діабету 1 типу та були встановлені особливості індикаторів ліпідного, вуглеводного обміну, маркерів ниркового ураження, ШКФ, загально-клінічних і антропометричних параметрів у досліджуваних з різним рівнем альбуміну в сечі і/або з цистатином С менше і більше 0,9 мг/л. Враховуючи результати комплексного інтелектуального аналізу медичних даних та кореляційного аналізу, визначалась діагностична значимість цистатину С як раннього маркера ниркового ушкодження і фільтраційної здатності ренальних клубочків.

Наразі на цукровий діабет в усьому світі хворіє близько 380 млн. осіб і прогнозується, що до 2035 року ця цифра подвоїться. Важлива соціальна значущість даної патології полягає в тому, що вона призводить до ранньої інвалідизації і смертності, зумовлених розвитком наступних судинних ускладнень: ретинопатія, діабетична нефропатія, діабетична стопа, гангрена нижніх кінцівок, інфаркт міокарда, артеріальна гіпертензія, нейропатія та ін. [103, 193, 194].

Існують певні чинники ризику прояву та прогресування ускладнень діабету. До них належить: ступінь компенсації вуглеводного обміну, генетична зумовленість, артеріальна гіпертензія. Клінічними та епідеміологічними дослідженнями встановлено взаємозв'язок між певними гемодинамічними, метаболічними, біохімічними змінами, тривалістю цукрового діабета, важкістю перебігу та розвитком мікроангіопатій. На тлі поступового зниження активності нирок прогресуюче погіршується фільтраційна здатність органу (хронічна ниркова недостатність). Дану патологію відзначають у 20-40 % хворих на цукровий діабет. Досить часто ДН розвивається після 10 років перебігу цукрового діабету 1 типу [110, 193, 194].

У нашому дослідженні розподіл чоловіків і жінок у групах з легшим ступенем ускладнень цукрового діабету 1 типу був практично однаковим, а в групах з важчим ступенем ангіо-, ретино- і нейропатії переважали хворі чоловіки (на 5,7-10,6 %). У чоловіків клінічно маніфестуюча ретинопатія і нейропатія розвинулась в середньому на 1,42 і 2,33 років пізніше від моменту встановлення діагнозу цукрового діабету 1 типу, ніж у жінок. При початкових проявах макросудинних ускладнень, стаж цукрового діабету 1 типу у вибірці та вік їх прояву були майже однаковими, проте у жінок важчі стадії проявлялись у більш молодому віці (ретинопатія і нейропатія мала середньо-важкі прояви в середньому на 1,6 і 2,7 років раніше порівняно з чоловіками).

Висока поширеність стійкого зниження і порушення функції нирок при цукровому діабеті 1 типу і несприятливий загальний прогноз, властивий цій категорії осіб, визначають необхідність раннього виявлення та, по можливості, попередження розвитку діабетичної нефропатії. Наразі відмічається тенденція до прогресуючого зростання числа осіб зі стійким зниженням функції нирок. Результати досліджень, зосереджених на визначенні основних факторів, що призводять до погіршення функції нирок, говорять про те, що поширеність ренальної недостатності в загальній популяції зумовлена, в першу чергу, нозологіями, які початково не є нирковими [9].

Слід визнати, що при всій багаточисленності публікацій з проблем ураження нирок при ДН функціональний стан тубулярного апарату вивчено недостатньо, особливо на її ранній стадії. Інформація про діагностичну значущість деяких маркерів ураження каналців суперечлива, а комплексне дослідження показників стану нирок при цукровому діабеті 1 типу практично відсутні [58]. З'ясування цих питань може мати важливе значення для ранньої діагностики і подальшої корекції діабетичної нефропатії.

Висока поширеність стійкого зниження і порушення функції нирок при цукровому діабеті 1 типу і несприятливий загальний прогноз, властивий цій категорії осіб, визначають необхідність раннього виявлення та, по можливості,

попередження ДН. Очевидна актуальність спроб популяційного підходу до порівняльної оцінки функціонального стану нирок у здорових та хворих на цукровий діабет 1 типу [176].

Між ступенем компенсації глікемії і важкістю таких ускладнень цукрового діабету 1 типу як ангіо-, ретино- та нейропатією існує чітка залежність [71].

На сьогодні в літературі є ряд досліджень, в яких показано, що наростання рівня альбуміну в сечі у осіб з цукровим діабетом 1 типу відносить їх до групи високого ризику виникнення ускладнень з боку нервової та серцево-судинної системи [120, 152]. Так, наприклад, визначення мікроальбумінурії було запропоновано для використання при стратифікації ризику при артеріальній гіпертензії, що знайшло відображення в міжнародних рекомендаціях [232].

Згідно даних нашого дослідження встановлено, що з наростанням рівня альбуміну в сечі в більшості випадків зростає відсоткова частка пацієнтів, що мають відповідно важчий ступінь зазначених ускладнень (*ангіопатія нижніх кінцівок III-го ступеню у чоловіків* при нормоальбумінурії – 12,5 %, при мікроальбумінурії – 40,0 %, при протеїнурії – 53,8 %; *ангіопатія нижніх кінцівок III-го ступеню у жінок* при нормоальбумінурії – 29,0 %, при мікроальбумінурії – 13,0 %, при протеїнурії – 62,5 %; *ретинопатія II-го – III-го ступеню у чоловіків* при нормоальбумінурії – 0 % і 7,5 %, при мікроальбумінурії – 4,0 % і 40,0 %, при протеїнурії – 100 % і 0 %; *ретинопатія II-го – III-го ступеню у жінок* при нормоальбумінурії – 3,2 % і 9,7 %, при мікроальбумінурії – 4,3 % і 26,1 %, при протеїнурії – 87,5 % і 0 %; *нейропатія II-го – III-го ступеню у чоловіків* при нормоальбумінурії – 65,0 % і 0 %, при мікроальбумінурії – 92,0 % і 0 %, при протеїнурії – 0 % і 92,3 %; *нейропатія II-го – III-го ступеню у жінок* при нормоальбумінурії – 71,0 % і 0 %, при мікроальбумінурії – 91,3 % і 0 %, при протеїнурії – 12,5 % і 75,0 %).

За даними наших досліджень, підвищення рівня цистатину С при відсутності у хворих на цукровий діабет 1 типу мікроальбумінурії слід розцінювати як предиктор формування його ускладнень [32]. Фокус уваги у

нашому дослідженні було направлено на порівняння відсоткових часток входження пацієнтів до груп з різними ступенями діабетичних ускладнень при рівні показника менше та більше 0,9 мг/л. [220].

У групі досліджуваних, у яких враховано цистатин С, та у загальній групі (без урахування цистатину С) відмічено спільні тенденції поважчання ступеню ретино-, ангіо- та нейропатії при збільшенні рівня альбуміну в сечі. Проте, відсоток попадання у групу з важчим ступенем даних ускладнень є більшим при застосуванні зазначеного біохімічного показника, що дозволяє уникнути «сліпих зон» при ранній діагностиці ускладнень цукрового діабету 1 типу. В групі, де додатково проводився розподіл досліджуваних за рівнем цистатину С, порівняно з першою групою, у осіб обох статей встановлено більший відсоток попадання хворих у групу з більш важким ступенем ангіо-, ретино- і нейропатії (50,0-71,4 %, 85,7-100 %, 71,4-90 % відповідно цистатин С < та >0,9мг/л, порівняно з 58,2 %, 85,7 %, 83,7 % без розподілу за рівнем цистатину С).

Встановлено достовірно менший відсоток пацієнтів з рівнем цистатину С <0,9 мг/л порівняно із пацієнтами з рівнем цистатину С >0,9 мг/л серед груп жінок з нормаальбумінурією і ретинопатією III-го ступеня (на 4,2 %), з мікроальбумінурією і без ретинопатії (на 10,6 %). Окрім статевих відмінностей, привертає увагу те, що лише у випадку ретинопатії відсоткова частка пацієнтів «реагує» на градацію рівня цистатину С. За даними медико-епідеміологічних досліджень, ретинопатія розвивається (правильніше сказати клінічно проявляється) раніше порівняно з такими ускладнення, як нейро- і ангіопатія, її початкові прояви мають кореляції з появою мікроальбумінурії [125]. На жаль, неможливо було співставити подібну картину в групах із протеїнурією, оскільки у жінок із рівнем цистатину С <0,9 мг/л та чоловіків із рівнем цистатину С >0,9 мг/л кількість спостережень відповідно дорівнювала лише 1 і 3 осіб.

Багатомаркерні біохімічні панелі відображають важкість різних патологічних процесів (порушення вуглеводного і ліпідного обміну), які у своїй

взаємодії є індикаторами декомпенсації єдиної патології – цукровий діабет зокрема [30, 149].

Механізм ураження паренхіми нирок при цукровому діабеті включає прогресування гіперглікемії, гломерулярної гіперфільтрації, зменшення числа структурно-функціональних одиниць нирки (нефронів), системної гіпертензії, виникнення протеїнурії, накопичення кінцевих продуктів глікування, порушення у функціонуванні ренін-ангіотензинової системи та розвиток порушень ліпідного обміну [4, 77, 91].

Достеменно відомо, що свій згубний вплив гіперглікемія здійснює через численні механізми, з огляду на те, що глюкоза і її метаболіти утилізуються в клітинах різними обмінними процесами [146]. Виходячи з клінічної логіки, доцільності та технічної доступності використання на амбулаторному та стаціонарному етапах, для оцінки вуглеводного обміну найбільш часто визначають глюкозу натще та через 2 години після перорального навантаження глюкозою або їжею, а також глікований гемоглобін. Підвищений рівень зазначених показників у хворих на цукровий діабет 1 типу є предикторами ймовірності ДН, що доводить необхідність їх визначення і порівняння з контрольною групою [9, 71]. Із показників ліпідного спектру більш поширено оцінюється холестерин та тригліцериди [10, 121].

У хворих на цукровий діабет 1 типу *без урахування рівня цистатину С, порівняно з контрольною групою*, при зростанні рівня альбуміну в сечі (від нормаальбумінурії до протеїнурії) встановлені достовірно більші величини: глюкози крові натще (у чоловіків – на 29,1-42,0 %; у жінок – на 29,7-46,0 %); глюкози крові через 2 год після навантаження (у чоловіків – на 27,4-36,1 %; у жінок – на 30,4-40,2 %); середнє значення глюкози крові (у чоловіків – на 26,2-39,3 %; у жінок – на 28,7-43,1 %); глікованого гемоглобіну (у чоловіків – на 47,8-45,8 %; у жінок – на 27,2-54,4 %); загального холестерину крові (у хворих чоловіків з протеїнурією на 17,8 %; у жінок з норма- та протеїнурією – відповідно на 7,6 % та 26,0 %); тригліцеридів крові у хворих чоловіків з

протеїнуриєю на 31,3 %; альбуміну в сечі (у чоловіків – на 80,0 %- 98,2 %; у жінок – на 82,2-99,03%); креатиніну (у чоловіків – на 9,3 %-53,1 %; у жінок з протеїнуриєю – на 62,0 %); цистатину С крові (чоловіків – на 34,6 -39,0 %; у жінок – на 38,8 %-56,0 %); альбуміно-креатинінового коефіцієнту сечі (у чоловіків – на 84,5-97,8 %; у жінок – на 84,9 %-99,1 %) та менші величини: ШКФ за Кокрофтом-Голтом (у чоловіків – на 22,2-116,2 %; у жінок з протеїнуриєю – на 71,4 %); ШКФ за СКД ЕРІ (у чоловіків – на 9,1 %-53,7 %; у жінок з протеїнуриєю – на 59,3 %); ШКФ за цистатином С (у чоловіків – на 42,8-57,3 %; у жінок – на 43,4 %-119,2 %).

Відомо, що у осіб, що страждають на цукровий діабет 1 типу, підвищені значення артеріального тиску спостерігаються вдвічі частіше в порівнянні з пацієнтами з іншими діагнозами. Згідно літературних даних, частота виявлення АГ серед хворих на дане захворювання становить від 16,5 до 75 % [34, 226].

Порушення серцевого ритму при цукровому діабеті може виникати на тлі цукрового діабета або виникнути із-за його ускладнень. Досить часто при цукровому діабеті 1 типу розвивається прискорення пульсу (тахікардія), що пояснюється ураженням парасимпатичних нервів. Згодом патологічний процес захоплює симпатичні відділи вегетативної нервової системи. Власне тому, при порівнянні величини пульсу між здоровими особами і хворими на цукровий діабет 1 типу встановлюються його більші значення у останніх. При збільшенні рівня альбуміну в сечі пульс має тенденцію до пришвидшення [36, 99].

Так, у хворих на цукровий діабет 1 типу *без урахування рівня цистатину С, порівняно з контрольною групою*, при зростанні рівня альбуміну в сечі (від нормаальбумінурії до протеїнурії) встановлені достовірно більші значення: систолічного артеріального тиску (у чоловіків – на 5,8-15,4 %; у жінок з нормо- і протеїнуриєю – відповідно на 5,6 % та 16,7 %); діастолічного артеріального тиску (у чоловіків з мікроальбумінуриєю і протеїнуриєю – відповідно на 8,8 % та 16,7 %; у жінок – на 8,3-18,6 %); частоти пульсу (у чоловіків з мікроальбумінуриєю і протеїнуриєю – відповідно на 13,9 % та 12,8 %; у жінок – на 7,4 %-24,0 %).

Ряд дослідників вказують про те, що у осіб з цукровим діабетом 1 типу в порівнянні зі здоровими досліджуваними спостерігається тенденція до трункального типу жировідкладення, тобто перехід його з кінцівок на тулуб, що дозволяє розглядати особливості топографії останнього в якості одного з морфологічних маркерів схильності до цукрового діабету 1 типу [27]. У жінок наявність трункального типу жировідкладення свідчить за андроморфію, яка, є достовірно вищою в групі осіб з порушенням вуглеводного обміну [29].

Дійсно, у хворих на цукровий діабет 1 типу *без урахування рівня цистатину С, порівняно з контрольною групою*, при зростанні рівня альбуміну в сечі (від нормаальбумінурії до протеїнурії) встановлені достовірно *більші* значення: обхвату талії (у жінок – на 5,2-10,6 %) та *менші* значення: довжини тіла (у чоловіків – на 4,6-9,2 %; у жінок – на 2,2-4,2 %); маси тіла (у чоловіків – на 9,0-26,4 %); площі поверхні тіла (у чоловіків – на 7,2 %-17,7 %; у жінок з протеїнурією – на 4,8 %); обхвату талії (у чоловіків з мікроальбумінурією – на 4,0 %); індексу маси тіла (у чоловіків з протеїнурією – на 5,5 %; у жінок з нормо- та мікроальбумінурією – відповідно на 4,6 % та 9,6 %).

Таким чином, встановлені у хворих на цукровий діабет 1 типу з різним ступенем альбумінурії та порівняно із здоровими досліджуваними відмінності біохімічних показників свідчать за більш неблагоприємний метаболічний профіль та вказують на потенційну корисність їх використання в якості інструмента скринінгу для виявлення групи ризику по даній патології та її ускладнень.

В якості маркера ШКФ за цистатином С має явні переваги перед креатиніном, головним з яких є можливість розпізнавання найбільш ранніх змін даного параметра [173, 175, 211]. Існують відомості про те, що підвищення рівня цистатину С дозволяє виявити ураження нирок до появи мікроальбумінурії. Так, в роботі Takir M. et al. [220], встановлено підвищення сироваткового цистатину С в групі пацієнтів зі зниженням ШКФ і без мікроальбумінурії.

Одночасно зі змінами рівня цистатину С при цукровому діабеті

спостерігаються зміни комплексу біохімічних показників, викликані як самим патологічним процесом, так і виникаючими метаболічними перебудовами організму. При цьому може відбуватися збільшення або зменшення вмісту речовин, підвищення або зниження активності ферментів, поява метаболітів або аномальних форм, які не зустрічаються у здорової людини, неадекватна реакція на навантаження певними речовинами [116, 204].

Для різних патологічних станів (крім генетично зумовлених) біохімічні зрушення не є строго специфічними, і тому враховуються головним чином такі критерії, як «більше-менше», «триваліше-швидше», «наявність-відсутність» органоспецифічних показників, ізоферментів і т. п. Власне кажучи, проводиться оцінка певних біохімічних показників в порівнянні з показниками у здорових людей, оцінюється ступінь і час виникнення в організмі, зміни рівня того чи іншого показника в залежності від ступеню важкості, тривалості розвитку і часу прояву порушень [20, 73, 174]. Обов'язково враховуються відмінності показників у чоловіків і жінок, як в умовах норми, так і при патології.

У нашому дослідженні у хворих на цукровий діабет 1 типу, з рівнем цистатину С <0,9 мг/л, при порівнянні між групами залежно від рівня альбуміну в сечі встановлено:

достовірно більші величини: глюкози крові натще у чоловіків з нормо-, мікроальбумінурією та протеїнурією – на 30,7 %, 41,1 % та 43,7 %; у жінок з нормо-, мікроальбумінурією – на 31,9 % та 29,1 %); глюкози через 2 год після навантаження у хворих з нормо- і мікроальбумінурією (у чоловіків – на 29,3 % та 31,9 %; у жінок – на 30,9 % та 33,7 %); середнього значення глюкози у хворих чоловіків з нормо-, мікроальбумінурією та протеїнурією – на 26,2 %, 36,5 % та 39,2 % та у жінок нормо-, мікроальбумінурією – на 30,9 % і 33,5 %; глікованого гемоглобіну у хворих чоловіків з нормо-, мікроальбумінурією та протеїнурією – на 45,8 %, 43,4 % та 48,2 % та у жінок нормо-, мікроальбумінурією – на 48,5 % і 46,6 %; загального холестерину у хворих чоловіків з протеїнурією на 17,0 %; у жінок з нормоальбумінурією – відповідно на 7,6 % та 6,6 %; тригліцеридів у

хворих жінок з мікроальбумінурією та протеїнурією – на 19,8 %, 49,8 %; цистатину С у хворих жінок з нормо- і мікроальбумінурією – на 12,1 % і 9,3 % та менші величини: міжнародного нормалізованого відношення у хворих жінок з мікроальбумінурією – на 7,7 %; рівня ШКФ за Кокрофтом–Голтом у хворих чоловіків з нормо-, мікроальбумінурією та протеїнурією – на 17,8 %, 53,7 % та 113,6 %; рівня ШКФ за СКД ЕРІ у хворих чоловіків з нормо-, мікроальбумінурією та протеїнурією – на 10,3 %, 26,8 % та 47,0 %; рівня ШКФ за цистатином С у хворих жінок з нормо-, мікроальбумінурією – на 9,9 % і 9,9 %.

У хворих на цукровий діабет 1 типу, з рівнем цистатину С $>0,9$ мг/л, при проведенні порівняння між групами залежно від рівня альбуміну в сечі встановлено:

достовірно більші величини: глюкози крові натще у чоловіків з нормо- і мікроальбумінурією відповідно – на 28,0 % та 25,9 %; у жінок з нормо-, мікроальбумінурією та протеїнурією – на 26,4 %, 36,5 % та 46,9 %; глюкози через 2 год після навантаження у чоловіків з нормо- і мікроальбумінурією – на 26,1 % та 30,3 %; у жінок з нормо-, мікроальбумінурією та протеїнурією – на 29,6 %, 31,7 % та 40,2 %; середнє значення глюкози у чоловіків з нормо- і мікроальбумінурією – на 26,9 % та 28,3 %; у жінок з нормо-, мікроальбумінурією та протеїнурією – на 25,4 %, 34,4 % та 43,6 %; глікованого гемоглобіну у хворих чоловіків з нормо- і мікроальбумінурією – на 49,1% і 50,6 %; у жінок з нормо-, мікроальбумінурією та протеїнурією – на 45,1 %, 53,1 % та 55,2 %; загального холестерину у хворих жінок з нормо-, мікроальбумінурією та протеїнурією – на 9,1 %, 10,9 % та 30,8 %; тригліцеридів у хворих жінок з мікроальбумінурією та протеїнурією – на 19,8 %, 49,8 %; цистатину С у хворих чоловіків з нормо-, мікроальбумінурією – на 46,7 % та 47,7 %); у жінок з нормо-, мікроальбумінурією та протеїнурією – на 56,7 %, 54,3 % та 58,2 % та менші величини: рівня ШКФ за Кокрофтом–Голтом у хворих чоловіків з нормо-, мікроальбумінурією – на 84,8 %, 82,7 % та у жінок з нормоальбумінурією та протеїнурією – на 85,4 % і 99,2 %; рівня ШКФ за СКД ЕРІ у чоловіків з нормо-,

мікроальбумінурією – на 8,3 %, 14,6 % та у жінок з протеїнурією – на 68,5 %; рівня ШКФ за цистатином С у чоловіків з нормо-, мікроальбумінурією – на 104,9 %, 108,2 % та у жінок з нормо-, мікроальбумінурією та протеїнурією – на 148,1 %, 129,2 % і 134,7 %.

Закордонними колегами встановлено, що скринінг на альбумінурію дає можливість ідентифікувати пацієнтів із 1 і 2 стадіями ДН, у яких відсутнє зниження ШКФ. Скринінг лише за ШКФ дозволяє виявити 3-4 стадію ДН незалежно від наявності мікро- або макроальбумінурії. Традиційно альбумінурія була визначальним тестом для діагностики та категоризації ДН у осіб молодого віку (чого ми і дотримувались при розподілі вибірки на групу нормо-, мікроальбумінурії і протеїнурії), розрахункова ШКФ – в більш старших вікових групах [94, 177, 198].

У популяційному дослідженні за участю хворих на цукровий діабет 1 типу для діагностики хронічної ниркової недостатності підвищений рівень креатиніну мав чутливість 45,3 і специфічність 100 %, а альбумінурія – 51,2 і 75,5 % відповідно. Одночасне визначення зазначених показників покращувало діагностику, але все одно залишалося багато досліджуваних із нез'ясованою функцією нирок – чутливість 82,4 і специфічність 75,4 % [162]. Аналогічності було простежено при скринінгу виключно за мікроальбуміном, альбумін-креатиніновим співвідношенням, ШКФ тощо [129, 219].

Дослідження останніх років свідчать про те, що альтернативним маркером для раннього визначення ДН може стати цистатин С, що має низку переваг не тільки як діагностичний, але і прогностичний фактор. Попередній скринінг хворих на ДН за альбуміном в сечі є виправданим саме за тією причиною, що на етапі масових профоглядів це є доступним і швидким і те, що малі зміни ренальної функції, що визначаються за допомогою цистатину С, є паралельними ступеню альбумінурії, навіть на стадії нормоальбумінурії [181, 241].

Оскільки нас цікавить діагностична цінність цистатину С саме на етапі доклінічної і ранньої стадії ДН, ми здійснили співставлення різниці показників

маркерів ниркового ураження і ШКФ, отриманих між групою контролю і групами хворих з нормо- і мікроальбумінурією без урахування рівня цистатину С та між здоровими особами і відповідними за рівнем альбуміну в сечі хворих на ЦД 1 типу з рівнем цистатину С більше 0,9 мг/л.

Дійсно, підвищення рівня цистатину $>0,9$ мг/л супроводжувалося більшим за відсотком відхиленням від референтного значення ШКФ за СКД ЕРІ (на 4,6 % у жінок з мікроальбумінурією); ШКФ за цистатином С (на 64,1-50,9 % у чоловіків та 104,7-129,2 % у жінок обох груп порівняння) та меншим за відсотком відхиленням від референтного значення мікроальбумінурії (на 5,8 % у чоловіків і 3,5 % у жінок з нормоальбумінурією); креатиніну (на 2,1 % у чоловіків з мікроальбумінурією і на 4-4,1% у жінок з нормо- і мікроальбумінурією); альбуміно-креатинінового співвідношення (на 4,3 % у чоловіків з мікроальбумінурією); ШКФ за Кокрофтом-Голтом (на 7,1 % у жінок з мікроальбумінурією).

Меншими за відсотком відхилення від референтного значення мікроальбумінурії, креатиніну, альбуміно-креатинінового співвідношення, ШКФ за Кокрофтом-Голтом продемонстровано здатність цистатину С визначати "сліпу" зону даних маркерів ураження нирок і ШКФ за креатиніном. Цей факт особливо важливий у світлі даних про те, що незначне зниження ниркової функції за рівнем цистатину С пов'язано з підвищеним ризиком серцево-судинних подій, серцевої недостатності та смерті. Цистатин С має високу здатність передбачати ренальну функцію у пацієнтів як з ДН, так і без неї [243].

Леоновою Н. В. і співавт. [21] при розподілі хворих в залежності від важкості діабетичної нефропатії оцінка показників біохімічного аналізу крові виявила достовірно більш високі значення глюкози крові, глікованого гемоглобіну, загального холестерину, ліпопротеїдів низької щільності і глюкози у хворих на цукровий діабет 1 типу з вищим рівнем креатиніну крові та альбуміну в сечі. Ліпопротеїди високої щільності, навпаки, були вище у хворих з нормоальбумінурією та нижчим рівнем креатиніну.

Артеріальна гіпертензія є важливим фактором ризику розвитку багатьох серйозних ускладнень цукрового діабету 1 типу і погіршення його перебігу, включаючи діабетичну ретинопатію, нефропатію, мікро- і макроангіопатії [71, 167]. Сам цукровий діабет також є фактором ризику розвитку артеріальної гіпертензії, оскільки при даній ендокринній патології відзначається ураження артерій і, особливо, дрібних артерій – артеріол. При декомпенсації глікемії організм підвищує рівень контрінсулярних гормонів – адреналіну, норадреналіну, тироксину, кортизолу. Підвищений адренергічний фон проявляється тахікардією та артеріальною гіпертонією [103]. Іншим поясненням є те, що парасимпатична нервова система при цукровому діабеті уражається раніше, ніж симпатична, тому початковим ознакою вегетативної нейропатії може служити тахікардія спокою [99].

Шулькіною С. Г. і Смірною О. М. [32] було доведено, що величина артеріального тиску має прямі кореляції з рівнем цистатину С. Отже при збільшенні систолічного і діастолічного тиску має відмічатися збільшення даного біохімічного показника.

При обстеженні осіб загальної популяції виявилось, що рівень цистатину С був позитивно пов'язаний з артеріальною гіпертензією та пульсом. Науковці вважають, що існують достовірні відмінності між фільтрацією у здорових і хворих на цукровий діабет 1 типу і вважають, що сироватковий цистатин С надійно відображає швидкість клубочкової фільтрації у даних категорій осіб [133].

Отримані в групах клінічного дослідження результати співпадають з описаними вище результатами дослідження. Так, зі зростанням рівня альбуміну в сечі у чоловіків або жінок із протеїнурією відмічались *більші* значення: глюкози крові натще порівняно з чоловіками з нормоальбумінурією на 22,2 % та жінками із нормоальбумінурією і мікроальбумінурією – на 30,3 % та 23,7 %; середнього значення глюкози крові порівняно з чоловіками із нормоальбумінурією і мікроальбумінурією – на 20,8 % та 14,00 %; глікованого

гемоглобіну порівняно із жінками із нормоальбумінурією – на 15,9 %; загального холестерину порівняно з чоловіками з нормоальбумінурією і мікроальбумінурією – на 24,8 % та 20,3 %; порівняно з жінками з нормоальбумінурією і мікроальбумінурією – на 24,9 % та 28,0 %; тригліцеридів порівняно з чоловіками з нормоальбумінурією – на 23,0 %; мікроальбуміну порівняно з чоловіками з нормоальбумінурією і мікроальбумінурією – в 11 та 7,5 разів; порівняно з жінками з нормоальбумінурією і мікроальбумінурією – в 24,3 та 24 рази; креатиніну порівняно з чоловіками з нормоальбумінурією – на 93,3 %; порівняно з жінками з нормоальбумінурією і мікроальбумінурією – в 1,9 % та 1,8 разів; цистатину С порівняно з чоловіками із нормоальбумінурією і мікроальбумінурією – на 19,1 % та 25,0 %; порівняно із жінками із нормоальбумінурією – на 39,1 %; альбуміно-креатинінового коефіцієнта сечі порівняно з чоловіками з нормоальбумінурією – в 7 разів; порівняно з жінками з нормоальбумінурією – в 16 разів; систолічного артеріального тиску порівняно з чоловіками з нормоальбумінурією – на 11,4 %; порівняно з жінками з нормоальбумінурією – на 13,3 %; діастолічного артеріального тиску порівняно з чоловіками з нормоальбумінурією – на 16,1 %; порівняно з жінками з нормоальбумінурією – на 10,0 %; частоти пульсу порівняно з чоловіками з нормоальбумінурією і мікроальбумінурією – на 10,1 % та 1,3 %; порівняно з жінками з нормоальбумінурією і мікроальбумінурією – на 21,8 % та 14,5 % та *менші* значення: ШКФ за Кокрофтом-Голтом порівняно з чоловіками з нормоальбумінурією і мікроальбумінурією – на 43,5 % та 29,6 %; порівняно з жінками з нормоальбумінурією і мікроальбумінурією – на 43,6 % та 42,9 %; ШКФ за СКДЕРІ порівняно з чоловіками з нормоальбумінурією і мікроальбумінурією – на 29,0 % та 23,4 %; порівняно з жінками з нормоальбумінурією і мікроальбумінурією – на 41,8 % та 37,8 %; ШКФ за цистатином С порівняно з чоловіками із нормоальбумінурією і мікроальбумінурією – на 38,5 % та 52,6 %; порівняно із жінками із нормоальбумінурією – на 34,6 %.

У чоловіків або жінок із мікроальбумінурією порівняно з чоловіками або жінками з нормоальбумінурією відмічались *більші* значення: мікроальбумінурії – в 14,8 і 10,1 разів; креатиніну – на 8,0 % (у чоловіків); діастолічного артеріального тиску – на 5,5 % (у чоловіків); частоти пульсу – на 10,3 % та 6,0 % та *менші* значення: ШКФ за Кокрофтом-Голтом – на 19,7 % (у чоловіків); ШКФ за СКД EPI – на 8,0 % (у чоловіків).

Відомо, що темпи росту і розвитку конституціонально зумовлені. Можна припустити, що пацієнти, які страждають на цукровий діабет, мають певні соматотипічні особливості. В. В. Жмурик та ін. [8], а також Сенько В. І. та ін. [25] встановили, що хворі на цукровий діабет 1 типу чоловіки мають низький зріст, короткі і витончені верхні кінцівки, витончені і подовжені нижні кінцівки, помірно коротку і вузьку грудну клітку, збільшений обхват талії та підвищене накопичення жиру на бічній і передній поверхнях тулуба на фоні зменшеної товщини шкірно-жирових складок в ділянці спини. У хворих жінок відмічався низький зріст, короткі верхні кінцівки, подовжені нижні кінцівки з витонченими стегнами, широка гомілка у нижній третині, бочкоподібна грудна клітина, підвищене накопичення жиру в усіх ділянках окрім плеча і гомілки.

В ряді досліджень зазначено, що існує залежність захворювання на цукровий діабет від якісних і кількісних показників складу тіла. Так, особам жіночої статі притаманна низька маса кісткового і м'язового компонентів на фоні високої маси жирового компоненту. У чоловіків відмічається низька маса всіх компонентів [31, 93, 207].

У ранніх дослідженнях був зроблений висновок, що сироватковий рівень цистатину С не залежить від антропометричних показників [209]. Однак, потім в ряді інших досліджень було виявлено невеликий, але достовірний позитивний зв'язок між рівнем даного біохімічного показника і індексом маси тіла, довжиною та площею поверхні тіла [128]. Аналогічна тенденція була виявлена і для загальної популяції [133]. При спостереженні японської вибірки (596 осіб у віці 30-75 років) було показано, що рівень цистатину С позитивно корелює з кількістю

жирової тканини. Порівняно недавно також був встановлений позитивний зв'язок між ожирінням і сироватковим рівнем цистатину С [32]. Більш того, з'явилися повідомлення, що значно підвищений показник індексу маси тіла може впливати на сироватковий рівень цистатину С [25].

Підсумовуючи дані досліджень антропологічного статусу пацієнтів з цукровим діабетом 1 типу, відмічається відповідність їх результатам. Так, найбільші значення даних показників виявились у хворих чоловіків з нормоальбумінурією порівняно з пацієнтами, у яких відмічалась мікроальбумінурія і протеїнурія: довжини тіла—на 2,5 % та 4,5 %; маси тіла —на 11,7 % та 15,9 %; площі поверхні тіла—на 7,0 % та 9,8 %; обхвату талії—на 6,5 % та 5,5 %; індексу маси тіла—на 6,1 % та 4,7 %.

При додатковому розподілі груп хворих за рівнем цистатину С до і більше 0,9 мг/л встановлено аналогічні групам без поділу за рівнем даного показника відмінності індикаторів ліпідного, вуглеводного обміну, маркерів ниркового ураження, ШКФ, загально-клінічних і антропометричних параметрів при збільшенні альбуміну в сечі.

Так, у хворих чоловіків або жінок з протеїнурією, у яких рівень цистатину С <0,9 мг/л, відмічалось збільшення загального холестерину порівняно з чоловіками з нормоальбумінурією і мікроальбумінурією – на 21,5 % та 18,7 %; мікроальбуміну порівняно з чоловіками з нормоальбумінурією і мікроальбумінурією – на 86,9 % та 99,1 %; креатиніну порівняно з чоловіками з нормоальбумінурією – на 53,2 %; альбуміно-креатинінового коефіцієнта сечі порівняно з чоловіками з нормоальбумінурією і мікроальбумінурією – на 86,6 % та 76,6 %; діастолічного тиску порівняно з чоловіками з нормоальбумінурією – на 10,6 %; зменшення ШКФ за Кокрофтом-Голтом порівняно з чоловіками з нормоальбумінурією – на 81,4 %; ШКФ за СКД EPI порівняно з чоловіками з нормоальбумінурією – на 33,3 %; довжини тіла, маси тіла, площі поверхні тіла, обхвату талії і індексу маси тіла порівняно з

чоловіками з нормоальбумінурією – на 5,3 %, 21,2 %, 12,4 %, 9,3 % і 8,2 %, відповідно.

У хворих чоловіків або жінок з мікроальбумінурією, у яких рівень цистатину С $<0,9$ мг/л, порівняно з хворими з нормоальбумінурією аналогічної статі відмічалось збільшення *мікроальбумінурії* порівняно з чоловіками і жінками – на 93,3 % та 91,4 %; *креатиніну* порівняно з чоловіками – на 15,9 %; *частоти пульсу* порівняно з чоловіками – на 14,1 % та зменшення міжнародного нормалізованого відношення порівняно з жінками з нормоальбумінурією – на 7,3 %; *ШКФ за СКД EPI* порівняно з чоловіками – на 15,0 %; *обхвату талії* – на 5,2 %.

У хворих жінок з протеїнурією, у яких рівень цистатину С $>0,9$ мг/л, відмічалось збільшення *глюкози крові натще* на 38,5 %, *тригліцеридів* на 74,0 % порівняно з жінками з нормоальбумінурією; *глікованого гемоглобіну* на 22,5 % і 4,8 %, *загального холестерину* на 33,6 % і 28,9 %, *мікроальбуміну* на 99,6 % і 96,7 %, *креатиніну* на 65,4 % і 63,4 %, *альбуміно-креатинінового коефіцієнта сечі* на 94,5 % і 95,4 %, *систоличного артеріального тиску* на 20,8 % та 25,1 %; *діастолічного артеріального тиску* на 13,3 % та 18,9 %, *частоти пульсу* на 20,3 % та 12,1 % порівняно з жінками з нормоальбумінурією і мікроальбумінурією та зменшення *ШКФ за Кокрофтом–Голтом* на 71,8 % порівняно з жінками із мікроальбумінурією і рівня *ШКФ за СКД EPI* на 42,9 % і 43,4 % порівняно з жінками із нормоальбумінурією і мікроальбумінурією.

У хворих чоловіків з мікроальбумінурією, у яких рівень цистатину С $>0,9$ мг/л, порівняно з чоловіками з нормоальбумінурією відмічалось збільшення *глікованого гемоглобіну* на 14,5 %, міжнародного нормалізованого відношення на 6,1 %, *мікроальбумінурії* на 93,5 %, *альбуміно-креатинінового коефіцієнта сечі* на 13,6 %, *діастолічного артеріального тиску* на 5,2 %, *частоти пульсу* на 9,0 % та зменшення *ШКФ за Кокрофтом–Голтом* на 21,0 %, *довжини тіла, маси тіла, площі поверхні тіла, обхвату талії і індексу маси тіла* порівняно з чоловіками з нормоальбумінурією – на 1,9 %, 13,8 %, 7,4 %, 6,5 % і 9,0 %, відповідно. У хворих

жінок з мікроальбумінурією, у яких рівень цистатину С $>0,9$ мг/л, порівняно із жінками з нормоальбумінурією *мікроальбумінурії* на 88,3 %.

Між групами досліджуваних з рівнем цистатину С $<$ та $>0,9$ мг/л встановлені відмінності показників ліпідного, вуглеводного обміну, маркерів ниркового ураження, ШКФ, загально-клінічних і антропометричних параметрів. Так, у пацієнтів з рівнем цистатину С $<0,9$ мг/л порівняно з досліджуваними, у яких рівень цистатину С $>0,9$ мг/л встановлено: *більші* значення міжнародного нормалізованого відношення на 5,0 % (група чоловіків з нормоальбумінурією); креатиніну на 11,4 % і альбуміно-креатинінового співвідношення на 91,0 % (група чоловіків з мікроальбумінурією); ШКФ за цистатином С на 109-116 % і 109-126 % (група чоловіків і жінок з нормо- і мікроальбумінурією); систолічного артеріального тиску на 12,0 %, діастолічного тиску на 11,8 % (група жінок з мікроальбумінурією), частоти пульсу на 7,9 % (група чоловіків з мікроальбумінурією); маси тіла на 23,3 %, площі поверхні тіла на 10,0 %, обхвату талії на 7,7 %, індексу маси тіла на 19,4 % (група жінок з мікроальбумінурією) та *менші* значення глікованого гемоглобіну на 14,7 % і 13,8 % (група чоловіків і жінок з мікроальбумінурією); тригліцеридів на 33,3 % (група жінок з мікроальбумінурією).

В нашому дослідженні, на жаль, неможливо було провести повний аналіз змін загальноклінічних та антропометричних показників у хворих із альбумінурією при різних рівнях цистатину С, оскільки при розподілі в групах із протеїнурією не аналізувались жінки з рівнем цистатину С $<0,9$ мг/л та чоловіки з рівнем цистатину С $>0,9$ мг/л (кількість спостережень в даних групах відповідно дорівнювала лише 1 і 3 осіб). Саме з цієї причини обмежене пояснення того, чому між пацієнтами з мікроальбумінурією, при різному рівні цистатину С відмічаються більші величини загальноклінічних та антропометричних показників при меншому його рівні, в той час як для зазначених показників в загальних групах характерні діаметрально протилежні закономірності (величина даних показників збільшувалась в міру збільшення рівня альбуміну в сечі).

Нами проведено порівняльний аналіз гендерних відмінностей досліджуваних показників між хворими на цукровий діабет 1 типу чоловіками і жінками аналогічних груп порівняння без урахування рівня цистатину С.

У хворих на цукровий діабет 1 типу *чоловіків* без урахування рівня цистатину С, порівняно *із жінками* встановлені достовірно більші значення: креатиніну на 10,3 % (група з нормоальбумінурією); ШКФ за СКД ЕРІ на 13,0 % і 11,8 % (відповідно група нормо- і мікроальбумінурією); ШКФ за цистатином С на 83,3 % (група з протеїнурією); довжини тіла на 8,2 %-10,3 %, площі поверхні тіла на 7,11 %-14,3 %, обхвата талії на 3,1 %-6,4 % (відповідно група з нормо-, мікроальбумінурією і протеїнурією); маси тіла на 19,1 % і 12,7 % (відповідно група з нормоальбумінурією і протеїнурією); та менші значення: глікованого гемоглобіну на 14,1 % (група з протеїнурією); загального холестерину на 8,3 % (група з нормоальбумінурією); цистатину С на 36,7 % (група з протеїнурією); ШКФ за Кокрофтом-Голтом на 20,8 % (група з мікроальбумінурією); частоти пульсу на 11,7 % (група з протеїнурією).

Зберігаються подібні якісні статеві відмінності досліджуваних показників для групи нормоальбумінурії без урахування рівня цистатину С і аналогічної групи із рівнем цистатину С $<0,9$ мг/л і для груп нормо- і мікроальбумінурії без урахування рівня цистатину С з аналогічними групами з рівнем цистатину С $>0,9$ мг/л.

Так, у хворих чоловіків, у яких рівень цистатину С $<0,9$ мг/л, порівняно із жінками аналогічних груп порівняння більші: частота пульсу на 12,9 % (група з мікроальбумінурією), креатинін на 12,1 % і 20,6 % (група з нормо- і мікроальбумінурією), довжина тіла, маса тіла, площа поверхні тіла, обхват талії на 8,9 %, 16,0 %, 13,6 % і 7,0 % (група з нормоальбумінурією).

У хворих чоловіків, у яких рівень цистатину С $>0,9$ мг/л, порівняно із жінками аналогічних груп порівняння більші: систолічний і діастолічний тиск на 8,8 % і 10,6 %, обхват талії на 5,7 % (група з мікроальбумінурією), ШКФ за СКД ЕРІ на 18,1 % (група з нормоальбумінурією), довжина тіла на 8,1 % і 6,4 %, маса

тіла на 25,3 % і 14,8 %, площа поверхні тіла на 16,4 % і 10,7 % (група з нормо- і мікроальбумінурією) та *менші*: міжнародне нормалізоване відношення на 7,2 %, загальний холестерин на 10,8 % (група з нормоальбумінурією); глюкоза крові натще на 16,8 % (група з мікроальбумінурією).

Вираз «клінічно мовчазний орган» («clinically silent organ»), що зустрічається в фаховій літературі, в значній мірі справедливий для нирок. Це пояснюється тим, що тривалий час після впливу гіперглікемії і початку розвитку ДН відсутні клінічні ознаки і симптоми даного порушення. ДН збільшує ризик розвитку неврологічних, офтальмологічних ускладнень, ішемічної хвороби серця і ранньої смерті у дорослих пацієнтів молодого і середнього віку і є встановленим фактором ризику серцево-судинних захворювань у літніх людей [38, 70].

Оскільки живий організм є єдиним цілим, і органи функціонують в сукупності, то і досліджувані показники, що віддзеркалюють функцію того чи іншого органу, повинні бути взаємозалежні між собою. Відповідно, зміна одного з показників, змінює і інші. Загально-клінічний, біохімічний аналіз крові і сечі зобов'язує клініциста, окрім грамотного і достовірного дослідження, логічно пояснювати кореляцію між отриманими показниками. Але ця практика найчастіше не проводиться, що призводить до недостовірної інтерпретації показників лікарем. При недотриманні цієї умови досить часто відмічається ситуація, коли аналізи без перебільшення є технічною підшивкою в карту хвороби, без повного їх розуміння і використання в лікуванні [72, 104].

Так, показники ліпідного і вуглеводного обміну окремо не розглядаються, а обов'язково у взаємозв'язку з креатиніном, цистатином С, показниками фільтраційної здатності ниркових клубочків та альбуміну в сечі. Зайвих показників не буває, досліджувана діагностична панель може підтверджувати припущення, спростовувати його або наводити на можливий патологічний процес [54]. Аналізуючи отриманий результат, необхідно в першу чергу розподілити показники, які прямо вказують на патологію в органі (значне

зниження швидкості клубочкової фільтрації, підвищення рівня цистатину С, альбуміну в сечі), і на показники, необхідні для конкретизації патології (підвищення глюкози, холестерину, креатиніну) та відповідно провести аналіз взаємозв'язків між ними [65].

Важливим клініко-діагностичним аспектом є оцінка ризику прогресування ураження нирок. При діабетичній нефропатії ушкоджуються всі клітинні елементи нирки (гломерулярний ендотелій, подоцити, мезангіоцити, епітелій каналців). Ураження ниркових клубочків в результаті призводить до збільшення проникнення протеїнів плазми (альбумін, трансферин) і збільшення синтезу білків позаклітинного матриксу [195].

ШКФ – це кількість нефронів, помножених на ШКФ середнього одиничного нефрону (ОН-ШКФ) і зменшення числа нефронів внаслідок пошкодження нирок може бути скомпенсоване збільшенням нефронів, які вижили (нирковий функціональний резерв). Лише тоді, коли всі нефрони, що вціліли, досягають своєї максимальної здатності до фільтрації, подальша їх втрата призводить до зниження ШКФ та взаємозв'язок між ШКФ та пошкодження нирок стає лінійним [45, 46].

Саме тому, відмічено зміну напрямку кореляцій рівня альбуміну в сечі у загальної групи пацієнтів та у чоловіків: при нормоальбумінурії позитивні ($r=0,23$ і $r=0,47$) з ШКФ за Кокрофтом-Голтом, а при мікроальбумінурії – зворотні ($r=$ від $-0,31$ до $-0,49$) з ШКФ за Кокрофтом-Голтом і EPI.

Клінічна практика орієнтована здебільшого на наявність альбумінурії, що, зазвичай маніфестує як у дорослих, так і у дітей в середньому через 5-7 років від початку цукрового діабета 1 типу. В ряді робіт описано ступеневий взаємозв'язок між альбумінурією та ризиками небажаних наслідків для серцево-судинної системи і нирок у хворих на цукровий діабет [120, 152].

Донедавна альбумінурія розглядалась як найбільш ранній прояв початку діабетичної нефропатії. Так, зі зниженням ступеня КФ у 20-40 % хворих на діабет прогресує альбумінурія і виявляється нефропатія. Однак згідно

результатів сучасних досліджень стало відомим про патологічні зміни, які задовго передували початку альбумінурії. У хворих із цукровим діабетом 1 типу ШКФ починає знижуватися ще до появи альбумінурії [49, 152].

Беручи до уваги відсутність достовірних кореляцій при нормоальбумінурії між рівнем альбуміну в сечі та ШКФ за Кокрофтом-Голтом (у жінок), СКД ЕРІ і за цистатином С (в усіх групах дослідження) можна припустити, що даний показник характеризується недостатньою чутливістю і специфічністю для виявлення «ранніх» і доклінічних стадій діабетичної нефропатії. У ранговому кореляційному аналізі не виявлено достовірних взаємозв'язків між рівнем альбуміну в сечі і ШКФ за Кокрофтом-Голтом, СКД ЕРІ і за цистатином С в групі протеїнурії, що не дозволяє розглядати мікроальбумінурію в якості незалежного предиктивного маркера пізніх стадій ДН.

Канальцево-інтерстиціальний відділ відіграє важливу роль в патогенезі діабетичної нефропатії. Проксимальні канальці особливо чутливі до впливу метаболічних і гемодинамічних порушень. При цукровому діабеті 1 типу гіперглікемія ініціює порушення різних метаболічних шляхів, що призводить до накопичення компонентів позаклітинного матриксу та фіброзування, а отже – зниженню кількості нефронів та погіршення ниркових функції [38].

Корольовим В. О. і співавт. [10] у хворих на цукровий діабет 1 типу відзначено прямі слабкі або середні кореляції протеїнурії з глікемією натще та після їжі, а також із вмістом глікованого гемоглобіну.

Проведений кореляційний аналіз виявив у загальної групи і у жінок з протеїнурією асоціацію між середнім значенням глюкози крові та зниженим рівнем ШКФ за Кокрофтом-Голтом, за СКД ЕРІ (негативний середньої сили зв'язок $r =$ від $-0,31$ до $-0,46$) та підвищеним вмістом креатиніну (позитивний сильний зв'язок $r = 0,62$ і $r = 0,91$), що свідчить про несприятливу роль гіперглікемії в розвитку нефропатії у пацієнтів з цукровим діабетом 1 типу.

Кореляції концентрації цистатину С з середнім значенням глюкози (*прямі*: слабкі в загальній групі і у жінок з нормоальбумінурією і різним рівнем

цистатину С; середньої сили і сильні в групі в загальній групі і у чоловіків з мікроальбумінурією і рівнем цистатину С $<0,9$ мг/л; у жінок з протеїнурією і рівнем цистатину С $>0,9$ мг/л, і зворотні: слабкі і середньої сили в загальній групі і у чоловіків з мікроальбумінурією і рівнем цистатину С $>0,9$ мг/л; середньої сили в загальній групі і у чоловіків з протеїнурією і рівнем цистатину С $<0,9$ мг/л і у чоловіків з рівнем цистатину С $>0,9$ мг/л) не досягли ступеня статистичної значущості.

В ході кореляційного аналізу продемонстровано більш високі кореляції рівня цистатину С з ШКФ за цистатином С ($r = -1,0$), ніж рівня креатиніну з ШКФ за Кокрофтом- Голтом ($r =$ від $-0,63$ до $0,99$) та за СКД ЕРІ ($r =$ від $-0,73$ до $-0,99$). Сила кореляцій зростає від ШКФ за Кокрофтом до ШКФ за цистатином С. Це дозволяє зробити висновок, що цистатин С більш, ніж креатинін, близький до значень ШКФ, визначеного за ендogenous маркерам («золотий стандарт») [62].

Кореляціям рівня креатиніну з ШКФ за Кокрофтом- Голтом та за СКД ЕРІ були притаманні гендерні відмінності (більші значення у жінок) та зростання їх сили синхронно зі зростанням рівня мікроальбуміну в сечі. В той же час, відмічається стабільно високе ідентичне значення ($r = -1,0$) кореляцій рівня цистатину С з ШКФ за цистатином С в усіх групах порівняння. Ні фактор статі, ні ступінь альбумінурії не вплинули на зміну їх сили. Це означає, що формула визначення ШКФ за цистатином С дає більш надійні результати, ніж ШКФ, розраховані за креатиніном і працює в так званій «сліпій зоні» креатиніну незалежно від чиннику статі [135].

Лише у чоловіків з мікроальбумінурією між рівнем креатиніну та рівнем цистатину С встановлено середньої сили зворотній зв'язок ($r = -0,46$). В усіх групах жінок, в загальній групі і у чоловіків з нормоальбумінурією і протеїнурією кореляції наближені до нуля, що може свідчити за відсутність лінійного взаємозв'язку між зазначеними показниками. При поділі вибірки за рівнем цистатину С між рівнем креатиніну та рівнем цистатину С встановлені: середньої сили зворотній зв'язок ($r = -0,37$) в загальній групі з нормоальбумінурією і

цистатином $C > 0.9$ мг/л; середньої сили зворотній зв'язок ($r = -0,37$) в загальній групі і у чоловіків з протеїнурією і цистатином $C < 0.9$ мг/л зворотні сильні зв'язки ($r = -0,90$ і $r = -0,88$).

Таким чином, в ході кореляційного аналізу встановлено:

мікроальбумінурія не є самостійним маркером ДН, починаючи від доклінічної і завершуючи клінічно-маніфестованою стадією даного ускладнення;

для своєчасної та адекватної діагностики ДН необхідне вимірювання рівня альбуміну, креатиніну і цистатину C , які є незалежними один від одного маркерами порушення функції нирок;

цистатин C дає більш точне наближення до реальних значень ШКФ, ніж креатинін;

цистатин C є більш чутливим на ранніх стадіях, а креатинін є маркером більш пізніх стадій розвитку ДН;

гіперглікемія – є основним ініціюючим метаболічним фактором розвитку і прогресування ДН.

Підводячи підсумок усієї роботи слід підкреслити, що проведені дослідження дають можливість в клініці нефрології, ендокринології, кардіології застосовувати визначення сироваткового рівня цистатину C для скринінгу м'яких і помірних стадій діабетичної ангіо-, ретино-, нефро- та нейропатії. Адже збільшення його рівня свідчить за те, що ураження з боку органів-мішеней прогресують. Рівень цистатину C може передбачати ризик розвитку ускладнень діабета і сигналізувати про "преклінічну" фазу порушення функції нирок. Терміни, аналогічні преклінічному захворюванню нирок – прегіпертензія, пренеуропатія, преретинопатія тощо.

Встановлені відмінності загально-клінічних, біохімічних, антропометричних показників між хворими на цукровий діабет 1 типу з різним рівнем альбуміну в сечі дозволяють оцінити важкість та компенсацію захворювання, приймати адекватні рішення для досягнення оптимального метаболічного стану, зниження ризику розвитку ранніх та віддалених

ускладнень захворювання, поліпшення якості життя хворих. Порівняння ж даних показників з контрольною групою здорових досліджуваних допомагає в прогнозі можливості розвитку захворювання та особливостей перебігу патологічного процесу.

Особливості кореляцій біохімічних показників із швидкістю клубочкової фільтрації, розрахованої за формулами Кокрофта-Голта, СКД ЕРІ та за цистатином С, можуть бути використані для поглибленого розуміння патологічного процесу у хворих з ДН, методології визначення персоніфікованого ризику виникнення порушень ренальних функцій і розробки методів її корекції. Наголошується на необхідності обов'язкового включення у план обстеження хворих на цукровий діабет 1 типу дослідження сироваткового рівня цистатина С і проведення розрахунку ШКФ з використанням даного показника.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі подано вирішення науково-практичної задачі, яка полягає в удосконаленні ранньої діагностики та прогнозування розвитку діабетичної нефропатії у хворих з цукровим діабетом 1 типу на підставі проведення комплексного дослідження з верифікацією даних щодо клініко-епідеміологічних, біохімічних і антропометричних характеристик.

1. Встановлено, що у хворих на цукровий діабет 1 типу з мікроальбумінурією (34,3%) в порівнянні з нормоальбумінурією (50,7%) має місце зростання частки пацієнтів з різними ступенями важкості ангіо-, ретино- і нейропатії. Так, середні відсоткові частки хворих з більш важким ступенем ангіо-, ретино- і нейропатії при нормоальбумінурії склали 18,6 %, 9,3 % та 68 %, а при мікроальбумінурії – 30,4 %, 43,5 % та 93,5 %, відповідно. Ступінь альбумінурії асоціювалась з тривалістю захворювання та зниженням індексу маси тіла не залежала від віку та статі хворих.

2. Рівні цистатину С в сироватці крові хворих на цукровий діабет 1 типу в 1,6 рази вищі, ніж в осіб контрольної групи. Концентрація цистатину С не має зв'язку зі статтю, віком та тривалістю захворювання. Так, для осіб контрольної групи рівень цистатину С склав $0,62 \pm 0,02$ мг/л, а у хворих на цукровий діабет 1 типу $1,02 \pm 0,04$ мг/л ($p < 0,05$). Встановлено достовірні відмінності між рівнем цистатину С у здорових і хворих на цукровий діабет 1 типу з нормо- і альбумінурією. В групі хворих з рівнем цистатину С вище 0,9 мг/л, в порівнянні з пацієнтами з рівнем цистатину С нижче 0,9 мг/л відмічалась тенденція до зростання рівнів альбуміну в сечі та вірогідно знижувалась швидкість клубочкової фільтрації визначеної за цистатином С. Рівень цистатину С більше 0,9 мг/л вважати межовим для виявлення порушення функції нирок у хворих на цукровий діабет 1 типу.

3. Визначення швидкості клубочкової фільтрації за цистатином С дає більш точні результати стану функції нирок, ніж показники швидкості клубочкової фільтрації за креатиніном. Так, для здорових чоловіків

швидкість клубочкової фільтрації за цистатином С складає $137,07 \pm 27,9$ мл/хв/ $1,73 \text{ м}^2$, у хворих $66,85 \pm 15,37$ мл/хв/ $1,73 \text{ м}^2$, при рівні цистатину $C > 0,9$ мг/л ($p < 0,001$). Аналогічні закономірності встановлені у жінок. Швидкість клубочкової фільтрації за методами Кокрофта-Голта та СКD-EPI за креатиніном у відповідній групі складала $121,60 \pm 27,1$ мл/хв/ $1,73 \text{ м}^2$ та $118,80 \pm 12,8$ мл/хв/ $1,73 \text{ м}^2$ ($p < 0,05$). Таким чином, визначення швидкості клубочкової фільтрації за цистатином С є більш раннім маркером ниркового ушкодження на етапі відсутності альбумінурії.

4. У хворих на цукровий діабет 1 типу в групі мікроальбумінурії встановлено зниження швидкість клубочкової фільтрації, як за креатиніном так і за цистатином С. Встановлені позитивні кореляційні зв'язки між рівнем альбуміну в сечі в групі нормоальбумінурії з швидкість клубочкової фільтрації за Кокрофтом-Голтом ($r = 0,23$, $p < 0,05$) та негативні кореляційні зв'язки в групі мікроальбумінурії з швидкість клубочкової фільтрації за Кокрофтом-Голтом і СКD-EPI ($r =$ від $-0,31$ до $-0,33$, $p < 0,05$). Кореляційний аналіз виявив у хворих з протеїнурією асоціацію між середнім значенням глюкози крові та зниженим рівнем швидкість клубочкової фільтрації за креатиніном по формулі Кокрофта-Голта, швидкість клубочкової фільтрації за креатиніном по СКD EPI (негативний середньої сили зв'язок $r = -0,54$ і $-0,52$, $p < 0,05$) та підвищеним вмістом креатиніну (позитивний середньої сили зв'язок $r = 0,62$, $p < 0,05$), що свідчить про суттєву роль гіперглікемії в розвитку нефропатії у пацієнтів з цукровим діабетом 1 типу.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Акцентувати увагу лікарів на активне обстеження пацієнтів з цукровим діабетом 1 типу, які мають стаж захворювання більше 10 років за наявності ретінопатії або / і нейропатії в поєднанні з низьким ростом, вагою, артеріальною гіпертанзією, тахікардією для раннього виявлення діабетичної нефропатії.

2. Рекомендовано визначати рівень цистатину С крові і при значенні цього показника більше 0,9 мг/л вважати його маркером ренального пошкодження на ранніх етапах розвитку діабетичної нефропатії.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Барковский, Е. В. и др.; под ред. Чиркина, А. А. (2013). *Современные проблемы биохимии: методы исследований: учеб. пособие для магистрантов высш. образования, по биол. и мед. Специальностям*. Минск: Вышэйшая школа.
2. Бобкова, И. Н., Шестакова, М. В., & Щукина, А. А. (2015). Диабетическая нефропатия-фокус на повреждение подоцитов. *Нефрология*, 19(2), 33-43.
3. Боднар, П. М., Комісаренко, Ю. І., Михальчишин, Г. П., Бобрик, М. І., Шуляренко, Л. В., Приступок, О. М., ... & Шепетько, Є. М. (2020). *Ендокринологія: підручник для студентів вищих медичних навчальних закладів*. Нова Книга.
4. Вельков, В. В. (2012). Диабетическая нефропатия в трех измерениях: гиперфилльтрация, альбумин, креатинин. *Лабораторная диагностика*, 4(62), 50-72.
5. Власенко, М. В., & Кривов'яз, Ю. О. (2017). Діабетична хвороба нирок. *Здоров'я України. Діабетологія. Тиреоїдологія. Метаболічні розлади*, (1), 48-51.
6. Главнова, О. Б., Ярмолинская, М. И., Сулова, С. В., & Боровик, Н. В. (2018). Возможности использования цистатина С в диагностике различных заболеваний. *Журнал акушерства и женских болезней*, 67(4), 40-47.
7. Ефимов, А. С. (2002). Актуальные проблемы клинической диабетологии: Патогенез, классификация и лечение диабетических ангиопатий. *Медицинский всевіт*, 2(1-2), 72-76.
8. Жмурик, В. В., Кухар, І. Д., & Жмурик, Д. В. (2007). Особливості антропометричних показників та соматотипу у дорослого населення, хворого на інсулінозалежний цукровий діабет. *Вісник морфології*, 1(13), 157-162.
9. Каплянян, М. В., Ворохобина, Н. В., & Ряснянский, В. Ю. (2016). Предикторы диабетической нефропатии у больных сахарным диабетом 1 типа. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. ИИ Мечникова*, 8(2), 38-43.

10. Корольов, В. О., Глушкова, О. В., & Репинська, І. Н. (2009). Клініко-лабораторне тлумачення діабетичної нефропатії. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*, 1(26), 30-34.
11. Кравчун, Н. О., & Кривов'яз, Ю. О. (2012). Сучасні діагностичні маркери діабетичної нефропатії. *Проблеми ендокринної патології*, (3), 104-112.
12. Кривов'яз, Ю. О. (2012). *Цистатин С як маркер ранньої діагностики діабетичної нефропатії*. Тези представлені в збірнику тез наукових робіт III міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених «Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб», Вінниця (стор. 56-57). Вінниця, 2012.
13. Кривов'яз, Ю. О. (2012). *Цистатин С як маркер ризику серцево-судинних захворювань*. Тези представлені в збірнику тез наукових робіт науково-практичної конференції «Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб», Вінниця (стор. 51). Вінниця, 2012.
14. Кривов'яз, Ю. О. (2013). *Оцінка швидкості клубочкової фільтрації за креатиніном і цистатином С у хворих на цукровий діабет I типу*. Тези представлені в збірнику тез наукових робіт науково-практичної конференції з міжнародною участю «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології (Дванадцяті Данилевські читання)», Харків (стор. 77). Харків, 2013.
15. Кривов'яз, Ю. О. (2017). *Розрахунок ШКФ по цистатину С у пацієнтів із цукровим діабетом I типу*. Тези представлені в збірнику тез наукових робіт науково-практичної конференції «Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб», Вінниця (стор. 36). Вінниця, 2017.
16. Кривов'яз, Ю. О. (2021). *Рання діагностика порушень функції нирок при цукровому діабеті I типу*. Тези представлені в збірнику наукових робіт науково-практичної конференції з міжнародною участю «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології (Двадцяті Данилевські читання)», Харків (стор. 104-105). Харків, 2021.

17. Кривов'яз, Ю. О., & Кравчук, Н. І. (2012). Кривов'яз, Ю. О., & Кравчук, Н. І. (2012). *Рання діагностика діабетичної нефропатії*. Тези представлені в збірнику тез наукових робіт науково-практичного конгресу студентів та молодих вчених «Актуальні проблеми сучасної медицини», Київ (стор. 116-117). Київ, Український науково-медичний молодіжний журнал.
18. Кривов'яз, Ю. О., Гуріна, Н. І., Літвінова, С. В., Кравчук, Н. І., Кравчук, Н. А., & Власенко, М. В. (2013). Нові підходи щодо ранньої діагностики діабетичної нефропатії у хворих на цукровий діабету 1 типу. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 17(1), 146-150.
19. Лебедева, Н. О., & Викулова, О. К. (2012). Маркеры доклинической диагностики диабетической нефропатии у пациентов с сахарным диабетом 1 типа. *Сахарный диабет*, 15(2), 38-45.
20. Лелевич, С. В. (2017). *Клиническая биохимия: учебное пособие для студентов специальности 1-79 01 04 «Медико-диагностическое дело»*. Гродно: ГрГМУ, 2017.
21. Леонова, Н. В., Чумакова, Г. А., Цирикова, А. В., & Пушкарева, С. В. (2015). Влияние метаболического синдрома на риск развития осложнений сахарного диабета типа 1. *Российский кардиологический журнал*, 4(120), 55-58.
22. Мальцев, В. И., Ефимцева, Т. К., & Белоусов, Д. Ю. (2001). Этические принципы проведения клинических исследований. *Український медичний часопис*, 5, 66-80.
23. Никитюк, Б. А. (1991). *Конституция человека*. Итоги науки и техники (Антропология). ВИНТИ, 4.
24. Перцева, Н. О., Чуб, Д. І., & Гуржій, О. В. (2018). Показники добового моніторингу артеріального тиску та стан ліпідного профілю у хворих з цукровим діабетом 1 та 2 типу в залежності від швидкості клубочкової фільтрації. *Мир медицини и биологии*, 3(65), 103-110.

25. Сенько, В. И., Околокулак, Е. С., & Сидорович, С. А. (2009). Особенности типа телосложения у лиц, страдающих сахарным диабетом первого типа. *Проблемы здоровья и экологии*, 2(20), 12-17.
26. Сіренко ЮМ. Рекомендації ESC та ESH з лікування артеріальної гіпертензії. *Артеріальна гіпертензія*. 2018; 5 (61): 258.
27. Соловьева, А. В., Сысоева, М. С., Лапкин, М. М., & Ракита, Д. Р. (2012). Анализ состава тела и уровня основного обмена у лиц с различным индексом массы тела. *Доктор. Ру*, (7), 86-89.
28. Сучков, С. В., Гнатенко, Д. А., Костюшев, Д. С., Крынский, С. А., & Пальцев, М. А. (2013). Протеомика как фундаментальный инструмент доклинического скрининга, верификации анализов и оценки применяемой терапии. *Вестник Российской академии медицинских наук*, 68(1), 65-71.
29. Чаплыгина, Е. В., & Вартанова, О. Т. (2013). Особенности распределения жиротложения у лиц с сахарным диабетом. In *Проблемы современной морфологии человека* (pp. 153-155).
30. Чумакова, Г. А., Веселовская, Н. Г., Гриценко, О. В., & Отт, А. В. (2014). Метаболический синдром: сложные и нерешенные проблемы. *Российский кардиологический журнал*, 3(107), 63-71.
31. Штанько, В. А., Тихонова, С. А., Маріш, М. Ю., & Теслюк, Г. Б. (2015). Роль соматотипу та вегетативної дисрегуляції у клінічному перебігу артеріальної гіпертензії. *Досягнення біології та медицини*, (1), 56-59.
32. Шулькина, С. Г., & Смирнова, Е. Н. (2017). Диагностическое значение цистатина С и коллагена IV типа у больных артериальной гипертензией и ожирением. *Артериальная гипертензия*, 23(6), 552-560.
33. AbdElDayem, S., ElmagdElBohy, A., & ElShehaby, A. (2016). Value of the intrarenal arterial resistivity indices and different renal biomarkers for early identification of diabetic nephropathy in type 1 diabetic patients. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 29(3), 273-279.

34. Abegaz T. M., Abdela O. A., Bhagavathula A. S., & Teni, F. S. (2018). Magnitude and determinants of uncontrolled blood pressure among hypertensive patients in Ethiopia: hospital-based observational study. *Pharmacy Practice (Granada)*, 16(2), 1173.
35. Aghamohammadzadeh, N., Abolfathi, A. A., Alizadeh, A., & Ghasemi, H. (2015). Evaluation of microalbuminuria and urine beta 2 microglobulin in patients with type 1 and 2 diabetes. *International Journal of Current Research and Academic Review*, 3(6), 451-462.
36. Akoum, N., Zelnick, L. R., de Boer, I. H., Hirsch, I. B., Trencce, D., Henry, C., ... & Bansal, N. (2019). Rates of cardiac rhythm abnormalities in patients with CKD and diabetes. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 14(4), 549-556.
37. Ali, F., Naqvi, S. A. S., Bismillah, M., & Wajid, N. (2016). Comparative analysis of biochemical parameters in diabetic and non-diabetic acute myocardial infarction patients. *Indian heart journal*, 68(3), 325-331.
38. Alicic, R. Z., Rooney, M. T., & Tuttle, K. R. (2017). Diabetic kidney disease: challenges, progress, and possibilities. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 12(12), 2032-2045.
39. Alkhalaf, A., Kleefstra, N., Groenier, K. H., Bilo, H. J., Gans, R. O., Heeringa, P., ... & Bakker, S. J. (2012). Effect of benfotiamine on advanced glycation endproducts and markers of endothelial dysfunction and inflammation in diabetic nephropathy. *PloS one*, 7(7), e40427.
40. American Diabetes Association. (2019). 10. Cardiovascular disease and risk management: Standards of Medical Care in Diabetes—2019. *Diabetes care*, 42(Supplement 1), S103-S123.
41. American Diabetes Association. (2019). 11. Microvascular complications and foot care: standards of medical care in diabetes—2019. *Diabetes Care*, 42(Supplement 1), S124-S138.

42. American Diabetes Association. (2019). 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of Medical Care in Diabetes–2019. *Diabetes care*, 42(Supplement 1), S90-S102.
43. American Diabetes Association. (2021). 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes–2021. *Diabetes Care*, 44(Supplement 1), S73-S84.
44. Amorim, R. G., Guedes, G. D. S., Vasconcelos, S. M. L., & Santos, J. C. D. F. (2019). Kidney disease in diabetes mellitus: cross-linking between hyperglycemia, redox imbalance and inflammation. *Arquivos brasileiros de cardiologia*, 112(5), 577-587.
45. Anders, H. J., Huber, T. B., Isermann, B., & Schiffer, M. (2018). CKD in diabetes: diabetic kidney disease versus nondiabetic kidney disease. *Nature Reviews Nephrology*, 14(6), 361-377.
46. Anguiano Gómez, L., Lei, Y., Kumar Devarapu, S., & Anders, H. J. (2018). The diabetes pandemic suggests unmet needs for ‘CKD with diabetes’ in addition to ‘diabetic nephropathy’ – implications for pre-clinical research and drug testing. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 33(8), 1292-1304.
47. Araújo, L. S., Torquato, B. G. S., da Silva, C. A., dos Reis Monteiro, M. L. G., dos Santos Martins, A. L. M., da Silva, M. V., ... & Machado, J. R. (2020). Renal expression of cytokines and chemokines in diabetic nephropathy. *BMC nephrology*, 21(1), 1-11.
48. Argyropoulos, C. P., Chen, S. S., Ng, Y. H., Roumelioti, M. E., Shaffi, K., Singh, P. P., & Tzamaloukas, A. H. (2017). Rediscovering beta-2 microglobulin as a biomarker across the spectrum of kidney diseases. *Frontiers in medicine*, 4, 73.
49. Argyropoulos, C., Wang, K., Bernardo, J., Ellis, D., Orchard, T., Galas, D., & Johnson, J. P. (2015). Urinary microRNA profiling predicts the development of microalbuminuria in patients with type 1 diabetes. *Journal of Clinical Medicine*, 4(7), 1498-1517.
50. Assal, H. S., Tawfeek, S., Rasheed, E. A., El-Lebedy, D., & Thabet, E. H. (2013). Serum cystatin C and tubular urinary enzymes as biomarkers of renal dysfunction in type

2 diabetes mellitus. *Clinical Medicine Insights: Endocrinology and Diabetes*, 6, CMED-S12633.

51. Bacci, M. R., Chehter, E. Z., Azzalis, L. A., de Aguiar Alves, B. C., & Fonseca, F. L. (2017). Serum NGAL and cystatin C comparison with urinary albumin-to-creatinine ratio and inflammatory biomarkers as early predictors of renal dysfunction in patients with Type 2 diabetes. *Kidney international reports*, 2(2), 152-158.

52. Bangalore, S., Fakhri, R., Toklu, B., & Messerli, F. H. (2016). Diabetes mellitus as a compelling indication for use of renin angiotensin system blockers: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *BMJ*, 352.

53. Bansal, R., Lahon, D., Thakur, B. B., & Saikia, A. (2015). A study of urinary enzymes as a marker of early renal damage in patients suffering from diabetes mellitus. *Indian Journal of Basic & Applied Medical Research*, 4(4), 768-776.

54. Barr, A. J. (2018). The biochemical basis of disease. *Essays in biochemistry*, 62(5), 619-642.

55. Barrett, E. J., Liu, Z., Khamaisi, M., King, G. L., Klein, R., Klein, B. E., ... & Casellini, C. M. (2017). Diabetic microvascular disease: an endocrine society scientific statement. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 102(12), 4343-4410.

56. Barutta, F., Bellini, S., Canepa, S., Durazzo, M., & Gruden, G. (2021). Novel biomarkers of diabetic kidney disease: Current status and potential clinical application. *Acta Diabetologica*, 58(11), 1-12.

57. Będzichowska, A., Jobs, K., Kloc, M., Bujnowska, A., & Kalicki, B. (2021). The Assessment of the Usefulness of Selected Markers in the Diagnosis of Chronic Kidney Disease in Children. *Biomarker Insights*, 16, 1-9.

58. Bennett, P. H., Lee, E. T., Lu, M., Keen, H., & Fuller, J. H. (2001). Increased urinary albumin excretion and its associations in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia*, 44(2), S37-S45.

59. Benoit, S. W., Ciccia, E. A., & Devarajan, P. (2020). Cystatin C as a biomarker of chronic kidney disease: latest developments. *Expert Review of Molecular Diagnostics*, 20(10), 1019-1026.

60. Bergwik, J., Kristiansson, A., Allhorn, M., Gram, M., & Åkerström, B. (2021). Structure, Functions, and Physiological Roles of the Lipocalin α 1-Microglobulin (A1M). *Frontiers in Physiology*, *12*, 645-650.
61. Bhattacharya, P. K., & Roy, A. (2017). Primary prevention of diabetes mellitus: current strategies and future trends. *Italian Journal of Medicine*, *11*, 15-22.
62. Bjornstad, P., Karger, A. B., & Maahs, D. M. (2018). Measured GFR in routine clinical practice – the promise of dried blood spots. *Advances in chronic kidney disease*, *25*(1), 76-83.
63. Bouvet, B. R., Paparella, C. V., Arriaga, S. M., Monje, A. L., Amarilla, A. M., & Almará, A. M. (2014). Evaluation of urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase as a marker of early renal damage in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arquivos brasileiros de endocrinologia & metabologia*, *58*(8), 798-801.
64. Bronas, U. G., Puzantian, H., & Hannan, M. (2017). Cognitive impairment in chronic kidney disease: vascular milieu and the potential therapeutic role of exercise. *BioMed research international*, *2017*, 2726369.
65. Cadebiani, F. A., & Kater, C. E. (2019). Inter-correlations among clinical, metabolic, and biochemical parameters and their predictive value in healthy and overtrained male athletes: the eros-correlations study. *Frontiers in endocrinology*, *10*, 858.
66. Callaghan, B. C., Price, R. S., Chen, K. S., & Feldman, E. L. (2015). The importance of rare subtypes in diagnosis and treatment of peripheral neuropathy: a review. *JAMA neurology*, *72*(12), 1510-1518.
67. Caramori, M. L. (2017). Should all patients with diabetes have a kidney biopsy?. *Nephrology Dialysis Transplantation*, *32*(1), 3-5.
68. Carlsson, A. C., Calamia, M., Risérus, U., Larsson, A., Helmersson-Karlqvist, J., Lind, L., & Ärnlöv, J. (2014). Kidney injury molecule (KIM)-1 is associated with insulin resistance: results from two community-based studies of elderly individuals. *Diabetes research and clinical practice*, *103*(3), 516-521.

69. Ceriello, A., Monnier, L., & Owens, D. (2019). Glycaemic variability in diabetes: clinical and therapeutic implications. *The lancet Diabetes & endocrinology*, 7(3), 221-230.
70. Charlton, A., Garzarella, J., Jandeleit-Dahm, K. A., & Jha, J. C. (2021). Oxidative Stress and Inflammation in Renal and Cardiovascular Complications of Diabetes. *Biology*, 10(1), 18.
71. Chawla, A., Chawla, R., & Jaggi, S. (2016). Microvascular and macrovascular complications in diabetes mellitus: distinct or continuum?. *Indian journal of endocrinology and metabolism*, 20(4), 546-551.
72. Chekman, I. S., Trachtenberg, I. M., Belenichev, I. F., Buhtiyarova, N. V., Gorchakova, N. A., & Levich, S. V. (2017). Some aspects of in vitro studies of neurotoxicity: from choice of biochemical and molecular markers to the confirmation of their informativity. *Biological Markers and Guided Therapy*, 4(1), 71-90.
73. Chen, C., Wang, C., Hu, C., Han, Y., Zhao, L., Zhu, X., ... & Sun, L. (2017). Normoalbuminuric diabetic kidney disease. *Front Med*, 11(3), 310-318.
74. Chen, L., Yang, T., Lu, D. W., Zhao, H., Feng, Y. L., Chen, H., ... & Zhao, Y. Y. (2018). Central role of dysregulation of TGF- β /Smad in CKD progression and potential targets of its treatment. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 101, 670-681.
75. Currie, G., Taylor, A. H., Fujita, T., Ohtsu, H., Lindhardt, M., Rossing, P., ... & Mark, P. B. (2016). Effect of mineralocorticoid receptor antagonists on proteinuria and progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC nephrology*, 17(1), 1-14.
76. de Almeida Brondani, L., Soares, A. A., Recamonde-Mendoza, M., Dall'Agnol, A., Camargo, J. L., Monteiro, K. M., & Silveiro, S. P. (2020). Urinary peptidomics and bioinformatics for the detection of diabetic kidney disease. *Scientific reports*, 10(1), 1-11.
77. De Boer, I. H., Rue, T. C., Cleary, P. A., Lachin, J. M., Molitch, M. E., Steffes, M. W., ... & Brunzell, J. D. (2011). Long-term renal outcomes of patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria: an analysis of the Diabetes Control and

Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications cohort. *Archives of internal medicine*, 171(5), 412-420.

78. Deem, M., Rice, J., Valentine, K., Zaveritnik, J. E., & Lakra, M. (2020). Screening for diabetic kidney disease in primary care: A quality improvement initiative. *The Nurse Practitioner*, 45(4), 34-41.

79. Deferrari, G., Cipriani, A., & La Porta, E. (2020). Renal dysfunction in cardiovascular diseases and its consequences. *Journal of Nephrology*, 34,137-153.

80. do Nascimento, J. F., Canani, L. H., Gerchman, F., Rodrigues, P. G., Joelsons, G., dos Santos, M., ... & Veronese, F. V. (2013). Messenger RNA levels of podocyte-associated proteins in subjects with different degrees of glucose tolerance with or without nephropathy. *BMC nephrology*, 14(1), 1-10.

81. Donate-Correa, J., Martín-Núñez, E., Muros-de-Fuentes, M., Mora-Fernández, C., & Navarro-González, J. F. (2015). Inflammatory cytokines in diabetic nephropathy. *Journal of diabetes research*, 2015, 948417.

82. Duh, E. J., Sun, J. K., & Stitt, A. W. (2017). Diabetic retinopathy: current understanding, mechanisms, and treatment strategies. *JCI insight*, 2(14), e93751.

83. El Masri, R., Seffouh, A., Lortat-Jacob, H., & Vivès, R. R. (2017). The “in and out” of glucosamine 6-O-sulfation: the 6th sense of heparan sulfate. *Glycoconjugate journal*, 34(3), 285-298.

84. El-Bebrawy, N. M., Andrawes, N. G., Ismail, E. A. R., Enany, B. E. S., El-Seoud, H. S. A., & Erfan, M. A. (2016). Serum and urinary orosomuroid in young patients with type 1 diabetes: a link between inflammation, microvascular complications, and subclinical atherosclerosis. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*,22(8), 718-726.

85. El-Khoury, J. M., Bunch, D. R., Hu, B., Payto, D., Reineks, E. Z., & Wang, S. (2016). Comparison of symmetric dimethylarginine with creatinine, cystatin C and their eGFR equations as markers of kidney function. *Clinical biochemistry*, 49(15), 1140-1143.

86. El-Labban, O. (2016). Role of preventive national program in combating diabetes mellitus and cardiovascular diseases. *Journal of Integrative Cardiology*, 2(3), 303-307.
87. Fagerstrom, P., Sallsten, G., Akerstrom, M., Haraldsson, B., & Barregard, L. (2015). Urinary albumin excretion in healthy adults: a cross sectional study of 24-hour versus timed overnight samples and impact of GFR and other personal characteristics. *BMC nephrology*, 16(1), 1-9.
88. Farmer, A., Stevens, R., & Hirst, J. (2014). Optimal strategies for identifying kidney disease in diabetes: properties of screening tests, progression of renal dysfunction and impact of treatment-systematic review and modelling of progression and cost-effectiveness. *Health technology assessment (Winchester, England)*, 18(14), 1-128.
89. Feldman, E. L., Callaghan, B. C., Pop-Busui, R., Zochodne, D. W., Wright, D. E., Bennett, D. L., ... & Viswanathan, V. (2019). Diabetic neuropathy. *Nature Reviews Disease Primers*, 5(1), 1-18.
90. Fiseha, T., & Tamir, Z. (2016). Urinary markers of tubular injury in early diabetic nephropathy. *International journal of nephrology*, 2016.
91. Forbes, J. M., Cooper, M. E., Oldfield, M. D., & Thomas, M. C. (2003). Role of advanced glycation end products in diabetic nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, 14(suppl 3), S254-S258.
92. Fuček, M., Dika, Ž., Karanović, S., Vuković Brinar, I., Premužić, V., Kos, J., ... & Jelaković, B. (2018). Reliability of CKD-EPI predictive equation in estimating chronic kidney disease prevalence in the Croatian endemic nephropathy area. *Biochemia medica*, 28(1), 26-33.
93. Galić, B. S., Pavlica, T., Udicki, M., Stokić, E., Mikalački, M., Korovljević, D., ... & Adamović, D. (2016). Somatotype characteristics of normal-weight and obese women among different metabolic subtypes. *Archives of endocrinology and metabolism*, 60(1), 60-65.
94. García-Carro, C., Vergara, A., Bermejo, S., Azancot, M. A., Sánchez-Fructuoso, A. I., Sánchez de la Nieta, M. D., ... & Soler, M. J. (2021). How to Assess Diabetic

Kidney Disease Progression? From Albuminuria to GFR. *Journal of Clinical Medicine*, 10(11), 2505.

95. Gheith, O., Farouk, N., Nampoory, N., Halim, M. A., & Al-Otaibi, T. (2016). Diabetic kidney disease: world wide difference of prevalence and risk factors. *Journal of nephro pharmacology*, 5(1), 49-56.

96. Gheith, O., Othman, N., Nampoory, N., Halimb, M. A., & Al-Otaibi, T. (2016). Diabetic kidney disease: difference in the prevalence and risk factors worldwide. *Journal of The Egyptian Society of Nephrology and Transplantation*, 16(3), 65-72.

97. Grams, M. E., Juraschek, S. P., Selvin, E., Foster, M. C., Inker, L. A., Eckfeldt, J. H., ... & Coresh, J. (2013). Trends in the prevalence of reduced GFR in the United States: a comparison of creatinine-and cystatin C – based estimates. *American Journal of Kidney Diseases*, 62(2), 253-260.

98. Grassi, G., Mancia, G., & Nilsson, P. M. (2016). Specific blood pressure targets for patients with diabetic nephropathy?. *Diabetes Care*, 39(Supplement 2), S228-S233.

99. Grisanti, L. A. (2018). Diabetes and arrhythmias: pathophysiology, mechanisms and therapeutic outcomes. *Frontiers in physiology*, 9, 1669.

100. Gu, Y. Y., Liu, X. S., Huang, X. R., Yu, X. Q., & Lan, H. Y. (2020). Diverse role of TGF- β in kidney disease. *Frontiers in cell and developmental biology*, 8, 123.

101. Guariguata, L., Whiting, D. R., Hambleton, I., Beagley, J., Linnenkamp, U., & Shaw, J. E. (2014). Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes research and clinical practice*, 103(2), 137-149.

102. Guha, S., Chakraborty, A., Arnold, N., Belotti, L., Boudreault, B., Donahue, C., ... McMahon, A. (2020). Nutrition and Physical Exercise for the Prevention and Management of Diabetes. *Journal of Cell Biology & Cell Metabolism*, 7(1), 018.

103. Harding, J. L., Pavkov, M. E., Magliano, D. J., Shaw, J. E., & Gregg, E. W. (2019). Global trends in diabetes complications: a review of current evidence. *Diabetologia*, 62(1), 3-16.

104. Hayashi, Y. (2019). Detection of lower albuminuria levels and early development of diabetic kidney disease using an artificial intelligence-based rule extraction approach. *Diagnostics*, 9(4), 133.
105. Helal, I., Fick-Brosnahan, G. M., Reed-Gitomer, B., & Schrier, R. W. (2012). Glomerular hyperfiltration: definitions, mechanisms and clinical implications. *Nature Reviews Nephrology*, 8(5), 293-300.
106. Hong, Y. A., Lim, J. H., Kim, M. Y., Kim, T. W., Kim, Y., Yang, K. S., ... & Park, C. W. (2014). Fenofibrate improves renal lipotoxicity through activation of AMPK-PGC-1 α in db/db mice. *PloS one*, 9(5), e96147.
107. Hosseini, S. M., Boright, A. P., Sun, L., Canty, A. J., Bull, S. B., Klein, B. E., ... & DCCT/EDIC Research Group. (2015). The association of previously reported polymorphisms for microvascular complications in a meta-analysis of diabetic retinopathy. *Human genetics*, 134(2), 247-257.
108. Hughes-Carter, D. L., & Hoebeke, R. E. (2016). Screening for diabetic kidney disease in primary care for the underinsured: a quality improvement initiative. *Applied Nursing Research*, 30, 148-153.
109. Hunt, K. J., Jenkins, A. J., Fu, D., Stevens, D., Ma, J. X., Klein, R. L., ... & VADT Investigators. (2019). Serum pigment epithelium-derived factor: Relationships with cardiovascular events, renal dysfunction, and mortality in the Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT) cohort. *Journal of Diabetes and its Complications*, 33(10), 107410.
110. Ilyas, Z., Chaiban, J. T., & Krikorian, A. (2017). Novel insights into the pathophysiology and clinical aspects of diabetic nephropathy. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 18(1), 21-28.
111. Inker, L. A., Schmid, C. H., Tighiouart, H., Eckfeldt, J. H., Feldman, H. I., Greene, T., ... & Levey, A. S. (2012). Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *New England Journal of Medicine*, 367(1), 20-29.
112. Ishida, J. H., Chauhan, C., Gillespie, B., Gruchalla, K., McCullough, P. A., Quella, S., ... & Herzog, C. A. (2021). Understanding and Overcoming the Challenges

Related to Cardiovascular Trials Involving Patients with Kidney Disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 17561120.

113. Jayasekara, J. M. K. B., Dissanayake, D. M., Shihana, F., Sivakanesan, R., Silva, R. N., & Gunawickrama, S. H. N. P. (2018). Comparison of Serum Cystatin C and Creatinine Levels among Individuals with Persisting Proteinuria in Farming Communities of Rural Sri Lanka. *The Malaysian journal of medical sciences: MJMS*, 25(6), 67-75.

114. Jiang, N., Huang, F., & Zhang, X. (2017). Smoking and the risk of diabetic nephropathy in patients with type 1 and type 2 diabetes: a meta-analysis of observational studies. *Oncotarget*, 8(54), 93209-93218.

115. John, A. C., Sreekumari, S., & Varma, S. (2020). Clinical Utility of Serum Cystatin C in Comparison with Serum Creatinine, Urea and Uric Acid in Patients with Chronic Kidney Disease, 9(3), BO06-BO09.

116. Junior, F. M., Ferreira, P. A., Nunes, J. A., da Cunha Júnior, C. P., Brito, R. L., Costa, J. H. A., ... & de Lima, V. C. (2012). Correlation between serum cystatin C and markers of subclinical atherosclerosis in hypertensive patients. *Arq Bras Cardiol*, 99(4), 899-906.

117. Kalmykova, A., & Abdullina, A. E. (2020). Role of type IV collagen in the development of diabetic nephropathy in patients with diabetes mellitus. *Medical News of North Caucasus*, 15(4).

118. Kamijo-Ikemori, A., Sugaya, T., Ichikawa, D., Hoshino, S., Matsui, K., Yokoyama, T., ... & Kimura, K. (2013). Urinary liver type fatty acid binding protein in diabetic nephropathy. *Clinica Chimica Acta*, 424, 104-108.

119. Kare, P. K., & Garg, M. (2019). Assessment of Urinary Liver-Type Fatty Acid Binding Protein (LFABP) Levels in Type 2 Diabetes Mellitus Patients with Nephropathy. *Journal of Clinical & Diagnostic Research*, 13(1).

120. Karmakar, R. N., Khandakar, M. R., Gangopadhyay, P. K., Ghosh, K., & Babu, A. S. (2011). Albuminuria and neuropathy in newly detected diabetics: profile and correlation. *Journal of the Indian Medical Association*, 109(6), 396-399.

121. Kern, E. F., Erhard, P., Sun, W., Genuth, S., & Weiss, M. F. (2010). Early urinary markers of diabetic kidney disease: a nested case-control study from the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *American Journal of Kidney Diseases*, *55*(5), 824-834.
122. Khan, F. A., Fatima, S. S., Khan, G. M., & Shahid, S. (2019). Evaluation of kidney injury molecule-1 as a disease progression biomarker in diabetic nephropathy. *Pakistan journal of medical sciences*, *35*(4), 992-996.
123. Kim, Y., & Park, C. W. (2016). Adenosine monophosphate-activated protein kinase in diabetic nephropathy. *Kidney research and clinical practice*, *35*(2), 69-77.
124. Kim, Y., & Park, C. W. (2017). New therapeutic agents in diabetic nephropathy. *The Korean journal of internal medicine*, *32*(1), 11-25.
125. Klein, R., Knudtson, M. D., Lee, K. E., Gangnon, R., & Klein, B. E. (2008). The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XXII: the twenty-five-year progression of retinopathy in persons with type 1 diabetes. *Ophthalmology*, *115*(11), 1859-1868.
126. Klimontov, V. V., Korbut, A. I., Orlov, N. B., Dashkin, M. V., & Konenkov, V. I. (2020). Multiplex Bead Array Assay of a Panel of Circulating Cytokines and Growth Factors in Patients with Albuminuric and Non-Albuminuric Diabetic Kidney Disease. *Journal of Clinical Medicine*, *9*(9), 3006.
127. Klisic, A., Kavacic, N., & Ninic, A. (2018). Retinol-binding protein 4 versus albuminuria as predictors of estimated glomerular filtration rate decline in patients with type 2 diabetes. *Journal of research in medical sciences: the official journal of Isfahan University of Medical Sciences*, *23*(1), 44.
128. Knight, E. L., Verhave, J. C., Spiegelman, D., Hillege, H. L., De Zeeuw, D., Curhan, G. C., & De Jong, P. E. (2004). Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. *Kidney international*, *65*(4), 1416-1421.
129. Koeda, Y., Tanaka, F., Segawa, T., Ohta, M., Ohsawa, M., Tanno, K., ... & Nakamura, M. (2016). Comparison between urine albumin-to-creatinine ratio and

urine protein dipstick testing for prevalence and ability to predict the risk for chronic kidney disease in the general population (Iwate-KENCO study): a prospective community-based cohort study. *BMC nephrology*, 17(1), 1-8.

130. Koh, E. S., Lim, J. H., Kim, M. Y., Chung, S., Shin, S. J., Choi, B. S., ... & Chang, Y. S. (2015). Anthocyanin-rich *Seoritae* extract ameliorates renal lipotoxicity via activation of AMP-activated protein kinase in diabetic mice. *Journal of translational medicine*, 13(1), 1-12.

131. Kohner, E. M., & Porta, M. (1991). Protocols for screening and treatment of diabetic retinopathy in Europe. *European journal of ophthalmology*, 1(1), 45-54.

132. Kostovska, I., Trajkovska, T., Topuzovska, S., Cekovska, S., Spasovski, G., Kostovski, O., & Labudovic, D. (2019). Urinary nephrin is earlier, more sensitive and specific marker of diabetic nephropathy than microalbuminuria. *Journal of medical biochemistry*, 1(ahead-of-print), 39(1), 83-90.

133. Köttgen, A., Selvin, E., Stevens, L. A., Levey, A. S., Van Lente, F., & Coresh, J. (2008). Serum cystatin C in the united states: The third national health and nutrition examination survey (NHANES III). *American Journal of Kidney Diseases*, 51(3), 385-394.

134. Krause, T. M., Ganduglia-Cazaban, C., & Finkel, K. W. (2018). Rates for HEDIS Screening for Diabetic Nephropathy Quality Measure May Be Overstated. *Managed Care (Langhorne, Pa.)*, 27(8), 45-49.

135. Krishnamurthy, N. (2017). Creatinine blind area vs. cystatin C blind area in patients with chronic kidney diseases. *Biochem Anal Biochem*, 6(3), 54.

136. Krousel-Wood, M. A., Chambers, R. B., & Muntner, P. (2006). Clinicians' guide to statistics for medical practice and research: part I. *The Ochsner Journal*, 6(2), 68-83.

137. Kryvoviaz, Yu. O. (2020). General clinical and anthropometric parameters in patients with type 1 diabetes mellitus depending on the level of albumin in the urine. *Biomedical and Biosocial Anthropology*, 38, 61-68.

138. Kryvoviaz, Yu. O. (2021). Relationship between biochemical parameters and glomerular filtration rate by Cockcroft-Gault, CKD EPI and cystatin C in patients with type 1 diabetes. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 25(2), 261–265.
139. Kryvoviaz, Yu. O., Shevchuk, N. A., Dzevulska, I. V., Bandurka, N. M., & Shevchuk Yu. G. (2021). Features of lipid, carbohydrate metabolism and renal function in patients with type 1 diabetes and different levels of albumin in the urine depending on the level of cystatin C. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 25(1), 50-56.
140. Kryvoviaz, Yu. O., Vernigorodskiy, V. S., Adarsh Kumar, Dzevulska, I. V., & Kyrychenko, V. I. (2020). Features of biochemical parameters in healthy and patients with type 1 diabetes mellitus with different levels of albumin in the urine. *Biomedical and Biosocial Anthropology*, 39, 23-28.
141. Kryvoviaz, Yu. O., Vernigorodskiy, V. S., Cherkasova, L. A., Drachuk, O. P., & Kordon, Yu. V. (2021). Evaluation of the functional state of the kidneys in healthy and patients with type 1 diabetes with different levels of albumin in the urine. *World of Medicine and Biology*, 2(76), 64-68.
142. Kryvoviaz, Yu. O., Vernigorodskiy, V. S., Dzevulska, I. V., Shevchuk, Yu. G., & Zhuchenko, P. S. (2020). Features of the frequency of angio-, retino- and neuropathy, general clinical and anthropometric parameters in patients with type 1 diabetes with different levels of albumin in the urine depending on the level of cystatin C. *Вісник морфології*, 26(3), 14-23.
143. Kuzminova, N. V., Ivankova, A. V., Ivanov, V. P., & Lozinsky, S. E. (2018). Diagnostic and prognostic value of cystatin C as an early marker of renal dysfunction in patients with cardiovascular pathology. *Likars'ka sprava*, (7-8), 17-23.
144. Kwiendacz, H., Nabrdalik, K., Stompór, T., & Gumprecht, J. (2020). What do we know about biomarkers in diabetic kidney disease? *Endokrynologia Polska*, 71(6), 545-550.

145. Lachin, J. M., Bebu, I., Bergenstal, R. M., Pop-Busui, R., Zinman, B., & Nathan, D. M. (2017). Association of glycemic variability in type 1 diabetes with progression of microvascular outcomes in the diabetes control and complications trial. *Diabetes care*, 40(6), 777-783.
146. Lanaspa, M. A., Ishimoto, T., Cicerchi, C., Tamura, Y., Roncal-Jimenez, C. A., Chen, W., ... & Johnson, R. J. (2014). Endogenous fructose production and fructokinase activation mediate renal injury in diabetic nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, 25(11), 2526-2538.
147. Lee, S. Y., & Choi, M. E. (2015). Urinary biomarkers for early diabetic nephropathy: beyond albuminuria. *Pediatric nephrology*, 30(7), 1063-1075.
148. Li, Q., Wen, F., Wang, Y., Li, S., Lin, S., Qi, C., ... & Wang, W. (2021). Diabetic Kidney Disease Benefits from Intensive Low-Protein Diet: Updated Systematic Review and Meta-analysis. *Diabetes Therapy*, 12(1), 21-36.
149. Lim, A. K. (2014). Diabetic nephropathy—complications and treatment. *International journal of nephrology and renovascular disease*, 7, 361-381.
150. Lv, J., Perkovic, V., Foote, C. V., Craig, M. E., Craig, J. C., & Strippoli, G. F. (2012). Antihypertensive agents for preventing diabetic kidney disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (12), CD004136.
151. Maahs, D. M., West, N. A., Lawrence, J. M., & Mayer-Davis, E. J. (2010). Epidemiology of type 1 diabetes. *Endocrinology and Metabolism Clinics*, 39(3), 481-497.
152. MacIsaac, R. J., Ekinci, E. I., & Jerums, G. (2014). Progressive diabetic nephropathy. How useful is microalbuminuria?: contra. *Kidney International*, 86(1), 50-57.
153. Makani, H., Bangalore, S., Desouza, K. A., Shah, A., & Messerli, F. H. (2013). Efficacy and safety of dual blockade of the renin-angiotensin system: meta-analysis of randomised trials. *Bmj*, 346.

154. Maqbool, M., Cooper, M. E., & Jandeleit-Dahm, K. A. (2018, May). Cardiovascular disease and diabetic kidney disease. In *Seminars in nephrology* (Vol. 38, No. 3, pp. 217-232). WB Saunders.
155. Martínez-Castelao, A., Navarro-González, J. F., Górriz, J. L., & De Alvaro, F. (2015). The concept and the epidemiology of diabetic nephropathy have changed in recent years. *Journal of clinical medicine*, *4*(6), 1207-1216.
156. McFarlane, P., Cherney, D., Gilbert, R. E., & Senior, P. (2018). Chronic kidney disease in diabetes. *Canadian journal of diabetes*, *42*, S201-S209.
157. Menke, A., Casagrande, S., Geiss, L., & Cowie, C. C. (2015). Prevalence of and trends in diabetes among adults in the United States, 1988-2012. *Jama*, *314*(10), 1021-1029.
158. Menne, J., Ritz, E., Ruilope, L. M., Chatzikyriakou, C., Viberti, G., & Haller, H. (2014). The Randomized Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention (ROADMAP) Observational Follow-Up Study: Benefits of RAS Blockade With Olmesartan Treatment Are Sustained After Study Discontinuation. *Journal of the American Heart Association*, *3*(2), e000810.
159. Mise, K., Hoshino, J., Ueno, T., Hazue, R., Hasegawa, J., Sekine, A., ... & Ubara, Y. (2016). Prognostic value of tubulointerstitial lesions, urinary N-acetyl- β -D-glucosaminidase, and urinary β 2-microglobulin in patients with type 2 diabetes and biopsy-proven diabetic nephropathy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, *11*(4), 593-601.
160. Monnier, L., Wojtusciszyn, A., Molinari, N., Colette, C., Renard, E., & Owens, D. (2020). Respective contributions of glycemic variability and mean daily glucose as predictors of hypoglycemia in type 1 diabetes: are they equivalent?. *Diabetes care*, *43*(4), 821-827.
161. Moresco, R. N., & De Carvalho, J. A. M. (2017). Applying proteomics to diagnosis of diabetic kidney disease. *Expert review of proteomics*, *14*(10), 841-843.

162. Murakoshi, M., Tanimoto, M., Gohda, T., Hagiwara, S., Takagi, M., Horikoshi, S., & Tomino, Y. (2011). Mindin: a novel marker for podocyte injury in diabetic nephropathy. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 26(7), 2153-2160.
163. Nikolov, G., Boncheva, M., Gruev, T., Biljali, S., Stojceva-Taneva, O., & Masim-Spasovska, E. (2013). Urinary biomarkers in the early diagnosis of renal damage in diabetes mellitus patients. *Scripta Scientifica Medica*, 45(3), 58-64.
164. Noverly, E., Susanah, S., & Rachmadi, D. (2015). The correlation of urine retinol binding protein-4 and serum HbA1c with glomerular filtration rate in type 1 (insulin-dependent) diabetic children: a perspective on the duration of diabetes. *Open Journal of Pediatrics*, 5(02), 134-140.
165. Ohkuma, T., Chalmers, J., Cooper, M., Hamet, P., Harrap, S., Marre, M., ... & Woodward, M. (2021). The comparative effects of intensive glucose lowering in diabetes patients aged below or above 65 years: Results from the ADVANCE trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 23(6), 1292-1300.
166. Oikonomou, E., Tsioufis, C., & Tousoulis, D. (2021). Diabetes mellitus: a primary metabolic disturbance. Metabolomics underlying vascular responses to stress and ischemia?. *Clinical Science*, 135(3), 589-591.
167. Page-Reeves, J., Mishra, S. I., Niforatos, J., Regino, L., & Bulten, R. (2013). An integrated approach to diabetes prevention: anthropology, public health, and community engagement. *Qualitative report (Online)*, 18, 1-22.
168. Palacio-Lacambra, M. E., Comas-Reixach, I., Blanco-Grau, A., Suñé-Negre, J. M., Segarra-Medrano, A., & Montoro-Ronsano, J. B. (2018). Comparison of the Cockcroft–Gault, MDRD and CKD-EPI equations for estimating ganciclovir clearance. *British journal of clinical pharmacology*, 84(9), 2120-2128.
169. Papadopoulou-Marketou, N., Kanaka-Gantenbein, C., Marketos, N., Chrousos, G. P., & Papassotiriou, I. (2017). Biomarkers of diabetic nephropathy: a 2017 update. *Critical reviews in clinical laboratory sciences*, 54(5), 326-342.

170. Park, J. I., Baek, H., Kim, B. R., & Jung, H. H. (2017). Comparison of urine dipstick and albumin: creatinine ratio for chronic kidney disease screening: A population-based study. *PloS one*, *12*(2), e0171106.
171. Park, S. E., Lee, N. S., Park, J. W., Rhee, E. J., Lee, W. Y., Oh, K. W., ... & Youn, B. S. (2014). Association of urinary RBP4 with insulin resistance, inflammation, and microalbuminuria. *European Journal of Endocrinology*, *171*(4), 443-449.
172. Parwani, K., & Mandal, P. (2017). Association of Advanced Glycation End Products (AGEs) with Diabetic Nephropathy and Alcohol Consumption. *J Alcohol Drug Depend*, *5*(290), 2.
173. Pavkov, M. E., Knowler, W. C., Hanson, R. L., Williams, D. E., Lemley, K. V., Myers, B. D., & Nelson, R. G. (2013). Comparison of serum cystatin C, serum creatinine, measured GFR, and estimated GFR to assess the risk of kidney failure in American Indians with diabetic nephropathy. *American journal of kidney diseases*, *62*(1), 33-41.
174. Penno, G., Russo, E., Garofolo, M., Daniele, G., Lucchesi, D., Giusti, L., ... & Del Prato, S. (2017). Evidence for two distinct phenotypes of chronic kidney disease in individuals with type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia*, *60*(6), 1102-1113.
175. Perkins, B. A., & Krolewski, A. S. (2009). Early nephropathy in type 1 diabetes: the importance of early renal function decline. *Current opinion in nephrology and hypertension*, *18*(3), 233-240.
176. Perkins, B. A., Ficociello, L. H., Roshan, B., Warram, J. H., & Krolewski, A. S. (2010). In patients with type 1 diabetes and new-onset microalbuminuria the development of advanced chronic kidney disease may not require progression to proteinuria. *Kidney international*, *77*(1), 57-64.
177. Persson, F., & Rossing, P. (2018). Diagnosis of diabetic kidney disease: state of the art and future perspective. *Kidney international supplements*, *8*(1), 2-7.
178. Petrica, L., Vlad, A., Gluhovschi, G., Zamfir, A., Popescu, C., Gadalean, F., ... & Ursoniu, S. (2015). Glycated peptides are associated with proximal tubule dysfunction

in type 2 diabetes mellitus. *International journal of clinical and experimental medicine*,8(2), 2516-2522.

179. Petrie, J. R., Guzik, T. J., & Touyz, R. M. (2018). Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: clinical insights and vascular mechanisms. *Canadian Journal of Cardiology*,34(5), 575-584.

180. Pfeiffer, A. F., Pedersen, E., Schwab, U., Risérus, U., Aas, A. M., Uusitupa, M., ... & Hermansen, K. (2020). The effects of different quantities and qualities of protein intake in people with diabetes mellitus. *Nutrients*,12(2), 365.

181. Piscitelli, P., Viazzi, F., Fioretto, P., Giorda, C., Ceriello, A., Genovese, S., ... & De Cosmo, S. (2017). Predictors of chronic kidney disease in type 1 diabetes: a longitudinal study from the AMD Annals initiative. *Scientific reports*, 7(1), 1-9.

182. Poulsen, H. E., Weimann, A., Henriksen, T., Kjær, L. K., Larsen, E. L., Carlsson, E. R., ... & Fenger, M. (2019). Oxidatively generated modifications to nucleic acids in vivo: Measurement in urine and plasma. *Free Radical Biology and Medicine*,145, 336-341.

183. Poznyak, A., Grechko, A. V., Poggio, P., Myasoedova, V. A., Alfieri, V., & Orekhov, A. N. (2020). The diabetes mellitus–atherosclerosis connection: The role of lipid and glucose metabolism and chronic inflammation. *International journal of molecular sciences*,21(5), 1835.

184. Prabhu, R. A., Shenoy, S. V., Nagaraju, S. P., Rangaswamy, D., Rao, I. R., Bhojaraja, M. V., ... & Ramaswamy, A. (2021). Acute kidney injury and progressive diabetic kidney disease: an epidemiological perspective. *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease*,14, 23-31.

185. Premaratne, E., Verma, S., Ekinci, E. I., Theverkalam, G., Jerums, G., & MacIsaac, R. J. (2015). The impact of hyperfiltration on the diabetic kidney. *Diabetes & metabolism*, 41(1), 5-17.

186. Provenzano, M., Rotundo, S., Chiodini, P., Gagliardi, I., Michael, A., Angotti, E., ... & Andreucci, M. (2020). Contribution of predictive and prognostic biomarkers to

clinical research on chronic kidney disease. *International Journal of Molecular Sciences*,21(16), 5846.

187. Pushkarev, V. V., Sokolova, L. K., Pushkarev, V. M., Belchina, Y. B., Vatsaba, T. S., & Tronko, M. D. (2019). Effect of combined treatment with insulin and other hypoglycemic drugs on 5'amp-activated protein kinase activity in leucocytes of patients with diabetes mellitus. *Problems of Endocrine Pathology*, 69(3), 74-82.

188. Qaseem, A., Wilt, T. J., Kansagara, D., Horwitch, C., Barry, M. J., & Forciea, M. A. (2018). Hemoglobin A1c targets for glycemic control with pharmacologic therapy for nonpregnant adults with type 2 diabetes mellitus: a guidance statement update from the American College of Physicians. *Annals of internal medicine*,168(8), 569-576.

189. Qiu, X., Liu, C., Ye, Y., Li, H., Chen, Y., Fu, Y., ... & Liu, X. (2017). The diagnostic value of serum creatinine and cystatin c in evaluating glomerular filtration rate in patients with chronic kidney disease: a systematic literature review and meta-analysis. *Oncotarget*,8(42), 72985-72999.

190. Rabbani, N., & Thornalley, P. J. (2011). Emerging role of thiamine therapy for prevention and treatment of early-stage diabetic nephropathy. *Diabetes, obesity and metabolism*,13(7), 577-583.

191. Rabbani, N., & Thornalley, P. J. (2018). Advanced glycation end products in the pathogenesis of chronic kidney disease. *Kidney International*,93(4), 803-813.

192. Rajbhandari, J., Fernandez, C. J., Agarwal, M., Yeap, B. X. Y., & Pappachan, J. M. (2021). Diabetic heart disease: A clinical update. *World Journal of Diabetes*, 12(4), 383-406.

193. Rawshani, A., Rawshani, A., Franzén, S., Eliasson, B., Svensson, A. M., Miftaraj, M., ... & Gudbjörnsdottir, S. (2017). Mortality and cardiovascular disease in type 1 and type 2 diabetes. *New England journal of medicine*, 376(15), 1407-1418.

194. Rawshani, A., Sattar, N., Franzén, S., Rawshani, A., Hattersley, A. T., Svensson, A. M., ... & Gudbjörnsdottir, S. (2018). Excess mortality and cardiovascular disease in young adults with type 1 diabetes in relation to age at onset: a nationwide, register-based cohort study. *The Lancet*, 392(10146), 477-486.

195. Reidy, K., Kang, H. M., Hostetter, T., & Susztak, K. (2014). Molecular mechanisms of diabetic kidney disease. *Coche Journal of clinical investigation*, *124*(6), 2333-2340.
196. Rinschen, M. M., Limbutara, K., Knepper, M. A., Payne, D. M., & Pisitkun, T. (2018). From molecules to mechanisms: Functional proteomics and its application to renal tubule physiology. *Physiological reviews*, *98*(4), 2571-2606.
197. Ritz, E. (2013). Clinical manifestations and natural history of diabetic kidney disease. *Medical Clinics*, *97*(1), 19-29.
198. Rossing, P., Persson, F., & Frimodt-Møller, M. (2018). Prognosis and treatment of diabetic nephropathy: Recent advances and perspectives. *Nephrologie & therapeutique*, *14*(1), S31-S37.
199. Roumie, C. L., Hung, A. M., Russell, G. B., Basile, J., Kreider, K. E., Nord, J., ... & SPRINT Research Group. (2020). Blood pressure control and the association with diabetes mellitus incidence: results from SPRINT randomized trial. *Hypertension*, *75*(2), 331-338.
200. Rygula, A., Pacia, M. Z., Mateuszuk, L., Kaczor, A., Kostogrys, R. B., Chlopicki, S., & Baranska, M. (2015). Identification of a biochemical marker for endothelial dysfunction using Raman spectroscopy. *Analyst*, *140*(7), 2185-2189.
201. Sabbiseti, V. S., Waikar, S. S., Antoine, D. J., Smiles, A., Wang, C., Ravisankar, A., ... & Bonventre, J. V. (2014). Blood kidney injury molecule-1 is a biomarker of acute and chronic kidney injury and predicts progression to ESRD in type I diabetes. *Journal of the American Society of Nephrology*, *25*(10), 2177-2186.
202. Saif, A., & Soliman, N. (2017). Urinary α 1-microglobulin and albumin excretion in children and adolescents with type 1 diabetes. *Journal of Diabetes*, *9*(1), 61-64.
203. Saran, R., Robinson, B., Abbott, K. C., Agodoa, L. Y., Albertus, P., Ayanian, J., ... & Shahinian, V. (2017). US renal data system 2016 annual data report: epidemiology of kidney disease in the United States. *American journal of kidney diseases*, *69*(3), A7-A8.

204. Sarnak, M. J., Katz, R., Stehman-Breen, C. O., Fried, L. F., Jenny, N. S., Psaty, B. M., ... & Shlipak, M. G. (2005). Cystatin C concentration as a risk factor for heart failure in older adults. *Annals of internal medicine*, *142*(7), 497-505.
205. Satirapoj, B. (2013). Nephropathy in diabetes. *Diabetes*, (771), 107-122.
206. Schwedhelm, E., & Böger, R. H. (2011). The role of asymmetric and symmetric dimethylarginines in renal disease. *Nature Reviews Nephrology*, *7*(5), 275-285.
207. Sénéchal, M., McGavock, J. M., Church, T. S., Lee, D. C., Earnest, C. P., Sui, X., & Blair, S. N. (2014). Cut-points of muscle strength associated with metabolic syndrome in men. *Medicine and science in sports and exercise*, *46*(8), 1475-1481.
208. Sheira, G., Noreldin, N., Tamer, A., & Saad, M. (2015). Urinary biomarker N-acetyl- β -D-glucosaminidase can predict severity of renal damage in diabetic nephropathy. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*, *14*(1), 1-5.
209. Shlipak, M. G. (2007). Cystatin C as a marker of glomerular filtration rate in chronic kidney disease: influence of body composition. *Nature Clinical Practice Nephrology*, *3*(4), 188-189.
210. Shlipak, M. G., Mattes, M. D., & Peralta, C. A. (2013). Update on cystatin C: incorporation into clinical practice. *American Journal of Kidney Diseases*, *62*(3), 595-603.
211. Siddiqi, Z., Karoli, R., Kaul, A., Fatima, J., Varshney, S., & Beg, M. S. (2017). Evaluation of neutrophil gelatinase-associated lipocalin and cystatin C as early markers of diabetic nephropathy. *Annals of African medicine*, *16*(3), 101-106.
212. Silver, B., Ramaiya, K., Andrew, S. B., Fredrick, O., Bajaj, S., Kalra, S., ... & Makhoba, A. (2018). EADSG guidelines: insulin therapy in diabetes. *Diabetes therapy*, *9*(2), 449-492.
213. Simon, J., Amde, M., & Poggio, E. D. (2011). Interpreting the estimated glomerular filtration rate in primary care: benefits and pitfalls. *Cleveland Clinic journal of medicine*, *78*(3), 189-195.

214. Siriwardhana, C., Lim, E., Davis, J., & Chen, J. J. (2018). Progression of diabetes, ischemic heart disease, and chronic kidney disease in a three chronic conditions multistate model. *BMC public health*, 18(1), 1-14.
215. Sjöström, P., Tidman, M., & Jones, I. (2005). Determination of the production rate and non-renal clearance of cystatin C and estimation of the glomerular filtration rate from the serum concentration of cystatin C in humans. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*, 65(2), 111-124.
216. Song, Y., Ding, W., Bei, Y., Xiao, Y., Tong, H. D., Wang, L. B., & Ai, L. Y. (2018). Insulin is a potential antioxidant for diabetes-associated cognitive decline via regulating Nrf2 dependent antioxidant enzymes. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 104, 474-484.
217. Steffl, J. L., Bennett, W., & Olyaei, A. J. (2012). The old and new methods of assessing kidney function. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 52(S1), 63S-71S.
218. Suarez, M. L. G., Thomas, D. B., Barisoni, L., & Fornoni, A. (2013). Diabetic nephropathy: Is it time yet for routine kidney biopsy?. *World journal of diabetes*, 4(6), 245-255.
219. Sumida, K., Nadkarni, G. N., Grams, M. E., Sang, Y., Ballew, S. H., Coresh, J., ... & Heerspink, H. J. (2020). Conversion of urine protein–creatinine ratio or urine dipstick protein to urine albumin–creatinine ratio for use in chronic kidney disease screening and prognosis: An individual participant–based meta-analysis. *Annals of internal medicine*, 173(6), 426-435.
220. Takir, M., Unal, A. D., Kostek, O., Bayraktar, N., & Demirag, N. G. (2016). Cystatin-C and TGF- β levels in patients with diabetic nephropathy. *Nefrologia*, 36(6), 653-659.
221. Tekce, B. K., Uyeturk, U., Tekce, H., Uyeturk, U., Aktas, G., & Akkaya, A. (2015). Does the kidney injury molecule-1 predict cisplatin-induced kidney injury in early stage?. *Annals of clinical biochemistry*, 52(1), 88-94.
222. Thomas, R. L., Dunstan, F. D., Luzio, S. D., Chowdhury, S. R., North, R. V., Hale, S. L., ... & Owens, D. R. (2015). Prevalence of diabetic retinopathy within a

national diabetic retinopathy screening service. *British Journal of Ophthalmology*, 99(1), 64-68.

223. Tonneijck, L., Muskiet, M. H., Smits, M. M., VanBommel, E. J., Heerspink, H. J., VanRaalte, D. H., & Joles, J. A. (2017). Glomerular hyperfiltration in diabetes: mechanisms, clinical significance, and treatment. *Journal of the American Society of Nephrology*, 28(4), 1023-1039.

224. Toyoda, G., Bokura, H., Mitaki, S., Onoda, K., Oguro, H., Nagai, A., & Yamaguchi, S. (2015). Association of mild kidney dysfunction with silent brain lesions in neurologically normal subjects. *Cerebrovascular diseases extra*, 5(1), 22-27.

225. Tsaryk, I. O., & Pashkovska, N. V. (2021). Peculiarities of the course of diabetic kidney disease in patients with latent autoimmune diabetes in adults. *INTERNATIONAL JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY (Ukraine)*, 17(2), 116-120.

226. Tsimihodimos, V., Gonzalez-Villalpando, C., Meigs, J. B., & Ferrannini, E. (2018). Hypertension and diabetes mellitus: coprediction and time trajectories. *Hypertension*, 71(3), 422-428.

227. Tsuruya, K., & Eriguchi, M. (2015). Cardiorenal syndrome in chronic kidney disease. *Current opinion in nephrology and hypertension*, 24(2), 154-162.

228. Tuttle, K. R., Bakris, G. L., Bilous, R. W., Chiang, J. L., DeBoer, I. H., Goldstein-Fuchs, J., ... & Molitch, M. E. (2014). Diabetic kidney disease: a report from an ADA Consensus Conference. *American journal of kidney diseases*, 64(4), 510-533.

229. Ucakturk, A., Avci, B., Genc, G., Ozkaya, O., & Aydin, M. (2016). Kidney injury molecule-1 and neutrophil gelatinase associated lipocalin in normoalbuminuric diabetic children. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 29(2), 145-151.

230. Umanath, K., & Lewis, J. B. (2018). Update on diabetic nephropathy: core curriculum 2018. *American Journal of Kidney Diseases*, 71(6), 884-895.

231. Vaidya, V. S., Niewczas, M. A., Ficociello, L. H., Johnson, A. C., Collings, F. B., Warram, J. H., ... & Bonventre, J. V. (2011). Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes is associated with lower levels of urinary tubular injury biomarkers, kidney

injury molecule-1, and N-acetyl- β -D-glucosaminidase. *Kidney international*, 79(4), 464-470.

232. Viazzi, F., Leoncini, G., & Pontremoli, R. (2013). Global cardiovascular risk assessment in the management of primary hypertension: the role of the kidney. *International journal of hypertension*, 2013.

233. Vilar, E., Boltiador, C., Viljoen, A., Machado, A., & Farrington, K. (2014). Removal and rebound kinetics of cystatin C in high-flux hemodialysis and hemodiafiltration. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 9(7), 1240-1247.

234. Wang, H., Bao, X., Ma, Y., Shan, X., & Huang, C. (2020). Urinary orosomucoid 1 protein to creatinine ratio as a potential biomarker for early screening of kidney impairment in type-2 diabetes patients. *Nephrology*, 25(9), 667-675.

235. Wei, N., Zheng, H., & Nathan, D. M. (2014). Empirically establishing blood glucose targets to achieve HbA1c goals. *Diabetes Care*, 37(4), 1048-1051.

236. Whelton, P. K., Carey, R. M., Aronow, W. S., Casey, D. E., Collins, K. J., Himmelfarb, D. C., ... & Wright, J. T. (2018). 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*, 71(19), e127-e248.

237. Wong, T. Y., Cheung, C. M. G., Larsen, M., Sharma, S., & Simó, R. (2016). *Diabetic retinopathy*. Nature reviews. Disease primers www.nature.com/nrdp.

238. Xia, F., Liu, G., Shi, Y., & Zhang, Y. (2015). Impact of microalbuminuria on incident coronary heart disease, cardiovascular and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective studies. *International journal of clinical and experimental medicine*, 8(1), 1-9.

239. Yıldırım, Z. Y., Nayır, A., Yılmaz, A., Gedikbaşı, A., & Bundak, R. (2015). Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as an early sign of diabetic kidney injury in children. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*, 7(4), 274-279.

240. Zahra, N., Javad, M. A., & Aboalfazl, N. (2014). Detection of early stage renal disease by elevation of certain low molecular Weight proteins in urine of diabetes patients. *International Journal of Biological Sciences and Applications*, 1(1), 15-18.
241. Zeni, L., Norden, A. G., Cancarini, G., & Unwin, R. J. (2017). A more tubulocentric view of diabetic kidney disease. *Journal of nephrology*, 30(6), 701-717.
242. Zhang, M., Cao, X., Cai, G., Wu, D., Wei, R., Yuan, X., ... & Chen, X. (2013). Clinical evaluation of serum cystatin C and creatinine in patients with chronic kidney disease: a meta-analysis. *Journal of international medical research*, 41(4), 944-955.
243. Zhou, B., Zou, H., & Xu, G. (2016). Clinical utility of serum cystatin C in predicting diabetic nephropathy among patients with diabetes mellitus: a meta-analysis. *Kidney and Blood Pressure Research*, 41(6), 919-928.
244. Zhou, Z., Liu, X. Q., Zhang, S. Q., Qi, X. M., Zhang, Q., Yard, B., & Wu, Y. G. (2021). Correlation between serum carnosinase concentration and renal damage in diabetic nephropathy patients. *Amino Acids*, 53(5), 687-700.
245. Zhu, Y., Sidell, M. A., Arterburn, D., Daley, M. F., Desai, J., Fitzpatrick, S. L., ... & Ferrara, A. (2019). Racial/ethnic disparities in the prevalence of diabetes and prediabetes by BMI: Patient Outcomes Research To Advance Learning (PORTAL) multisite cohort of adults in the US. *Diabetes Care*, 42(12), 2211-2219.

ДОДАТКИ

Додаток А

НАУКОВІ ПРАЦІ, В ЯКИХ ОПУБЛІКОВАНІ ОСНОВНІ НАУКОВІ РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Кривов'яз Ю. О. Нові підходи щодо ранньої діагностики діабетичної нефропатії у хворих на цукровий діабету 1 типу / Ю. О. Кривов'яз, Н. І. Гуріна, С. В. Літвінова, Н. І. Кравчук, Н. А. Кравчук, М. В. Власенко // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2013. – № 1, Т. 17. – 146–150.

2. Kryvoviaz Yu. O. General clinical and anthropometric parameters in patients with type 1 diabetes mellitus depending on the level of albumin in the urine / Yu. O. Kryvoviaz // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2020. – № 38. – С. 61–68.

3. Kryvoviaz Yu. O. Features of the frequency of angio-, retino- and neuropathy, general clinical and anthropometric parameters in patients with type 1 diabetes with different levels of albumin in the urine depending on the level of cystatin C / Yu. O. Kryvoviaz, V. S. Vernigorodskiy, I. V. Dzevulska, Yu. G. Shevchuk, P. S. Zhuchenko // Reports of Morfology. – 2020. – № 3, Т. 26. – С. 14–23.

4. Kryvoviaz Yu. O. Features of biochemical parameters in healthy and patients with type 1 diabetes mellitus with different levels of albumin in the urine / Yu. O. Kryvoviaz, V. S. Vernigorodskiy, Kumar Adarsh, I. V. Dzevulska, V. I. Kyrychenko // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2020. – № 39. – С. 23–28.

5. Kryvoviaz Yu. O. Features of lipid, carbohydrate metabolism and renal function in patients with type 1 diabetes and different levels of albumin in the urine depending on the level of cystatin C / Yu. O. Kryvoviaz, N. A. Shevchuk,

I. V. Dzevulska, N. M. Bandurka, Yu. G. Shevchuk // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2021. – № 1, Т. 25. – С. 50–56.

6. Kryvoviaz Yu. O. Evaluation of the functional state of the kidneys in healthy and patients with type 1 diabetes with different levels of albumin in the urine / Yu. O. Kryvoviaz, V. S. Vernigorodskiy, L. A. Cherkasova, O. P. Drachuk, Yu. V. Kordon // World of Medicine and Biology. – 2021. – № 2, Vol. 76. – P. 64–68.

7. Kryvoviaz Yu. O. Relationship between biochemical parameters and glomerular filtration rate by Cockcroft-Gault, CKD EPI and cystatin C in patients with type 1 diabetes / Yu. O. Kryvoviaz // Вісник Вінницького національного медичного університету. – № 2, Т. 25. – С. 261–265.

8. Кравчун Н. О. Сучасні діагностичні маркери діабетичної нефропатії / Н. О. Кравчун, Ю. О. Кривов'яз // Проблеми ендокринної патології. – 2012. – № 3. – С. 104–112.

9. Власенко М. В. Діабетична хвороба нирок / М. В. Власенко, Ю. О. Кривов'яз // Здоров'я України. – 2017. – № 1. – С. 48–51.

НАУКОВІ ПРАЦІ, ЯКІ ЗАСВІДЧУЮТЬ АПРОБАЦІЮ

МАТЕРІАЛІВ ДИСЕРТАЦІЇ

10. Кривов'яз Ю. О. Цистатин С як маркер ранньої діагностики діабетичної нефропатії / Ю. О. Кривов'яз // Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб : III міжнар. наук.-практ. конф. молодих вчених, 17-18 квіт. 2012 р. : тези доп. – Вінниця, 2012. – С. 56–57.

11. Кривов'яз Ю. О. Рання діагностика діабетичної нефропатії / Ю. О. Кривов'яз, Н. І. Кравчук // Актуальні проблеми сучасної медицини : IV (66) міжнар. наук.-практ. конгрес студентів та молодих вчених, 17-19 жовт. 2012 р. : тези доп. // Український науково-медичний молодіжний журнал. – 2012. – С. 116–117.

12. Кривов'яз Ю. О. Цистатин С як маркер ризику серцево-судинних захворювань / Ю. О. Кривов'яз // Стандарти діагностики та лікування в клініці

внутрішніх хвороб : наук.-практ. конф., 11-12 квіт. 2012 р. : тези доп. – Вінниця, 2012. – С. 51.

13. Кривов'яз Ю. О. Оцінка швидкості клубочкової фільтрації за креатиніном і цистатином С у хворих на цукровий діабет 1 типу / Ю. О. Кривов'яз // Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології (Дванадцяті Данилевські читання) : наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 14-15 берез. 2013 р. : тези доп. – Харків, 2013. – С. 77.

14. Кривов'яз Ю. О. Розрахунок ШКФ по цистатину С у пацієнтів із цукровим діабетом 1 типу / Ю. О. Кривов'яз // Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб : наук.-практ. конф., 25-26 квіт. 2017 р. : тези доп. – Вінниця, 2017. – С. 36.

15. Кривов'яз Ю. О. Рання діагностика порушень функції нирок при цукровому діабеті 1 типу / Ю. О. Кривов'яз // Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології, Двадцяті Данилевські читання : наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 4-5 берез. 2021 р. : тези доп. – Харків, 2021. – С. 104-105.

Апробація результатів дисертації:

- III міжнародна науково-практична конференція молодих вчених «Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб» (м. Вінниця, 7-8 квітня 2012 року) – публікація;
- науково-практичний конгрес студентів та молодих вчених «Актуальні проблеми сучасної медицини» (м. Київ, 17-19 жовтня 2012 року) – публікація;
- науково-практична конференція «Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб» (м. Вінниця, 11-12 квітня 2012 року) – публікація та стендова доповідь;
- науково-практична конференція з міжнародною участю «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології (Дванадцяті Данилевські читання)» (м. Харків, 14-15 березня 2013 року) – публікація;

- всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасний мультидисциплінарний підхід до діагностики та лікування хворих на цукровий діабет» (Тернопіль, 2017);
- науково-практична конференція «Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб» (м. Вінниця, 25-26 квітня 2017 року) – публікація та усна доповідь;
- науково-практична конференція «Академічна ендокринологія» (Вінниця, 2017);
- науково-практична конференція «Сучасні досягнення клінічної ендокринології» (Трускавець, 2018);
- науково-практична конференція «Терапія 2018: досягнення та перспективи» (Вінниця, 2018);
- міжнародний симпозіум «Лікування цукрового діабету та його ускладнень» (Львів, 2019);
- науково-практична конференція з міжнародною участю «Проблемні питання діагностики та лікування ендокринних захворювань» (Львів, 2020);
- науково-практична конференція з міжнародною участю «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології (Двадцяті Данилевські читання)» (м. Харків, 4-5 березня 2021 року)– публікація;
- науково-практична конференція «Клінічна ендокринологія – від теорії до практики» (Харків, 2021).

Додаток Б
Акти впроваджень

«Затверджую»
Проректор з науково-педагогічної
роботи Тернопільського національного
медичного університету ім. І.Я.
Горбачевського
д. мед. н., професор
Шуцький А.Г.
« 2 » 19 _____ р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Діагностика порушень функції нирок при цукровому діабеті 1 типу.
2. **Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.
3. **Автори:** асистент кафедри ендокринології з курсом післядипломної освіти Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова Кривов'яз Юлія Олександрівна
4. **Джерело інформації:** Кривов'яз Ю.О., Кравчун Н.О. Сучасні діагностичні маркери діабетичної нефропатії. Проблеми ендокринної патології. 2012. №3. С.104-112.
Кривов'яз Ю.О., Гуріна Н.І., Літвінова С.В. Нові підходи щодо ранньої діагностики діабетичної нефропатії у хворих на цукровий діабет 1 типу. Вісник морфології ВНМУ. 2013 р.
5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, 46001, м.Тернопіль, майдан Волі, 1.
6. **Термін впровадження:** 01.09.2019 – 28.09.2020 рр.
7. **Впроваджено в педагогічний процес** при читанні лекцій та на практичних заняттях по темі: «Ускладнення цукрового діабету» студентам 4 та 6 курсів медичного факультета.
8. **Ефективність впровадження:** оптимізація знань і практичних навичок з діагностики діабетичної нефропатії.
9. **Зауваження та пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження:
Завідувачка кафедри внутрішньої
медицини №1 Тернопільського
національного медичного університету
ім. І.Я. Горбачевського



Пассчко Н.В.

Додаток Б2

«Затверджую»

Проректор з науково-педагогічної
роботи
Вінницького національного медичного
університету ім. М.І. Пирогова



д-р мед. н., професор
Гумінський Ю.В.
«06» травня 2021р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Діагностика порушень функції нирок при цукровому діабеті 1 типу.
2. **Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.
3. **Автори:** асистент кафедри ендокринології з курсом післядипломної освіти Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова Кривов'яз Юлія Олександрівна
4. **Джерело інформації:** Кривов'яз Ю.О., Кравчун Н.О. Сучасні діагностичні маркери діабетичної нефропатії. Проблеми ендокринної патології. 2012. №3. С.104-112.
Кривов'яз Ю.О., Гуріна Н.І., Літвінова С.В. Нові підходи щодо ранньої діагностики діабетичної нефропатії у хворих на цукровий діабет 1 типу. Вісник морфології ВНМУ. 2013 р.
5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Вінницький національний медичний університет імені М.І.Пирогова, кафедра ендокринології, 21018, м. Вінниця, вул. М. Пирогова, 56.
6. **Термін впровадження:** 01.09.2019 – 28.09.2020 рр. *Протокол №14.Віг.5.21*
7. **Впроваджено в педагогічний процес** при читанні лекцій та на практичних заняттях по темі: «Ускладнення цукрового діабету» студентам 4 та 6 курсів медичного і стоматологічного факультетів.
8. **Ефективність впровадження:** оптимізація знань і практичних навичок з діагностики діабетичної нефропатії.
9. **Зауваження та пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження:
Доцент кафедри ендокринології
з курсом післядипломної освіти
ВНМУ ім. М.І. Пирогова

Нагамарчук А.В.

Додаток БЗ

«Затверджую»

Директор Університетської клініки

ВНМУ ім. М.І. Пирогова

д.мед.н., професор

Семшенко А.І.

2021 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Рання діагностика порушень функції нирок при цукровому діабеті.
2. Автори: асистент кафедри ендокринології з курсом післядипломної освіти Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова Кривов'яз Юлія Олександрівна
3. Джерело інформації:
Кривов'яз Ю.О., Кравчун Н.О. Сучасні діагностичні маркери діабетичної нефропатії. Проблеми ендокринної патології. 2012. №3. С.104-112.
Кривов'яз Ю.О., Гуріна Н.І., Літвінова С.В. Нові підходи щодо ранньої діагностики діабетичної нефропатії у хворих на цукровий діабет 1 типу. Вісник морфології ВНМУ. 2013 р.
4. Місце впровадження: Університетська клініка ВНМУ ім. М.І. Пирогова, 21001, м. Вінниця, просп. Коцюбинського, 6.
5. Термін впровадження: з 25.03.2018 по 28.10.2019 рр.
6. Загальна кількість спостережень: 147 хворих з діагностованою діабетичною нефропатією.
7. Ефективність впровадження: оптимізація ранньої діагностики діабетичної нефропатії.
8. Зауваження та пропозиції: відсутні.
9. Заключення: рекомендується для комплексного обстеження хворих на цукровий діабет 1-го типу з метою діагностики діабетичної нефропатії.

Відповідальний за впровадження:
Медичний директор
Університетської клініки
ВНМУ ім. М.І. Пирогова

Стопінчук О.В.

Додаток Б4

«Затверджую»

Директор КНП «ЗОКВЕЦ

Вінницької обласної ради»

Прудіус А.Г.

« 10 » листопада 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Рання діагностика порушень функції нирок при цукровому діабеті.
2. Автори: асистент кафедри ендокринології з курсом післядипломної освіти Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова Кривов'яз Юлія Олександрівна
3. Джерело інформації:
Кривов'яз Ю.О., Кравчун Н.О. Сучасні діагностичні маркери діабетичної нефропатії. Проблеми ендокринної патології. 2012. №3. С.104-112.
Кривов'яз Ю.О., Гуріна Н.І., Літвінова С.В. Нові підходи щодо ранньої діагностики діабетичної нефропатії у хворих на цукровий діабет 1 типу. Вісник морфології ВНМУ. 2013 р.
4. Місце впровадження: КНП Вінницький обласний клінічний високоспеціалізований ендокринологічний центр Вінницької обласної ради, лабораторія, терапевтичне відділення, 21010, м. Вінниця, вул. Мічуріна, 32
5. Термін впровадження: з 25.03.2018 по 28.10.2019 рр.
6. Загальна кількість спостережень: 147 хворих з діагностованою діабетичною нефропатією.
7. Ефективність впровадження: оптимізація ранньої діагностики діабетичної нефропатії.
8. Зауваження та пропозиції: відсутні.
9. Заключення: рекомендується для комплексного обстеження хворих на цукровий діабет 1-го типу з метою діагностики діабетичної нефропатії.

Відповідальний за впровадження:

Медичний директор
КНП «ВОКВЕЦ ВОР»

Слободянюк Г.І.

Додаток В

Клінічні, біохімічні та антропометричні показники у хворих на цукровий діабет 1 типу в залежності від рівня альбуміну в сечі

Таблиця В.1

Показники ангіопатії нижніх кінцівок у хворих цукровий діабет 1 типу в залежності від рівня альбуміну в сечі (%)

Групи хворих за рівнем альбумінурії	Ангіопатія	Чоловіки		Жінки		p
		n	%	n	%	
Нормоальбумінурія	1	n=40	30,0	n=31	12,9	=0,092
	2		57,5		58,1	>0,05
	3		12,5		29,0	=0,088
Мікроальбумінурія	1	n=25	4,0	n=23	17,4	>0,05
	2		56,0		69,6	>0,05
	3		40,0		13,0	<0,05
Протеїнурія	1	n=13	7,7	n=8	0	>0,05
	2		38,5		37,5	>0,05
	3		53,8		62,5	>0,05
p(норм1-мікро1)			<0,05		>0,05	
p(норм1-протеїн1)			>0,05		>0,05	
p(мікро1-протеїн1)			>0,05		>0,05	
p(норм2-мікро2)			>0,05		>0,05	
p(норм2-протеїн2)			>0,05		>0,05	
p(мікро2-протеїн2)			>0,05		>0,05	
p(норм3-мікро3)			<0,05		>0,05	
p(норм3-протеїн3)			<0,01		=0,086	
p(мікро3-протеїн3)			>0,05		<0,01	

Примітки: тут і в подальших подібних таблицях, p – достовірність відмінностей відповідних показників між чоловіками та жінками; ангіопатія 1 – відсутня; ангіопатія 2 – 2-го ступеня; ангіопатія 3 – 3-го ступеня.

Таблиця В.2

**Показники ретинопатії у хворих на цукровий діабет 1 типу
в залежності від рівня альбуміну в сечі (%)**

Групи хворих за рівнем альбумінурії	Ретинопатія	Чоловіки		Жінки		p
		n	%	n	%	
Нормоальбумінурія	1	n=40	70,0	n=31	54,8	>0,05
	2		22,5		32,3	>0,05
	3		0		3,2	>0,05
	4		7,5		9,7	>0,05
Мікроальбумінурія	1	n=25	20,0	n=23	39,1	>0,05
	2		36,0		30,4	>0,05
	3		4,0		4,3	>0,05
	4		40,0		26,1	>0,05
Протеїнурія	1	n=13	0	n=8	12,5	>0,05
	2		0		0	>0,05
	3		100		87,5	>0,05
	4		0		0	>0,05
p(норм1-мікро1)		<0,001		>0,05		
p(норм1-протеїн1)		<0,001		<0,05		
p(мікро1-протеїн1)		=0,092		>0,05		
p(норм2-мікро2)		>0,05		>0,05		
p(норм2-протеїн2)		=0,066		=0,070		
p(мікро2-протеїн2)		<0,05		=0,087		
p(норм3-мікро3)		>0,05		>0,05		
p(норм3-протеїн3)		<0,001		<0,001		
p(мікро3-протеїн3)		<0,001		<0,001		
p(норм4-мікро4)		<0,01		>0,05		
p(норм4-протеїн4)		>0,05		>0,05		
p(мікро4-протеїн4)		<0,05		>0,05		

Примітки: ретинопатія 1 – відсутня; ретинопатія 2 – I-го ступеня; ретинопатія 3 – II-го ступеня; ретинопатія 4 – III-го ступеня.

Таблиця В.3

**Показники нейропатії нижніх кінцівок у хворих на цукровий діабет 1 типу
в залежності від рівня альбуміну в сечі (%)**

Групи хворих за рівнем альбумінурії	Нейропатія	Чоловіки		Жінки		p
		n	%	n	%	
Нормоальбумінурія	1	n=40	12,5	n=31	12,9	>0,05
	2		22,5		16,1	>0,05
	3		65,0		71,0	>0,05
	4		0		0	>0,05
Мікроальбумінурія	1	n=25	0	n=23	0	>0,05
	2		8,0		8,7	>0,05
	3		92,0		91,3	>0,05
	4		0		0	>0,05
Протеїнурія	1	n=13	0	n=8	0	>0,05
	2		7,7		12,5	>0,05
	3		0		12,5	>0,05
	4		92,3		75,0	>0,05
p(норм1-мікро1)			=0,071		=0,079	
p(норм1-протеїн1)			>0,05		>0,05	
p(мікро1-протеїн1)			>0,05		>0,05	
p(норм2-мікро2)			>0,05		>0,05	
p(норм2-протеїн2)			>0,05		>0,05	
p(мікро2-протеїн2)			>0,05		>0,05	
p(норм3-мікро3)			<0,05		=0,073	
p(норм3-протеїн3)			<0,001		<0,01	
p(мікро3-протеїн3)			<0,001		<0,001	
p(норм4-мікро4)			>0,05		>0,05	
p(норм4-протеїн4)			<0,001		<0,001	
p(мікро4-протеїн4)			<0,001		<0,001	

Примітки: нейропатія 1 – відсутня; нейропатія 2 – I-го ступеня; нейропатія 3 – II-го ступеня; нейропатія 4 – III-го ступеня.

Таблиця В.4

Показники артеріального тиску та пульсу у хворих на цукровий діабет 1 типу в залежності від рівня альбуміну в сечі ($M \pm \sigma$)

Показники	Ста-ть	Здоро-ві	Рівень альбумінурії			p _{з-н}	p _{з-м}	p _{з-п}	p _{н-м}	p _{н-п}	p _{м-п}
			н	м	п						
SBP, мм рт ст	Ч	110,6± 5,6	117,4± 8,7	119,5± 12,6	130,8± 21,8	<0,05	<0,01	<0,05	>0,05	=0,060	>0,05
	Ж	110,4± 9,7	116,9± 11,2	115,9± 14,4	132,5± 14,6	=0,097	>0,05	<0,01	>0,05	<0,01	<0,05
p		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05						
DBP, мм рт ст	Ч	68,75± 3,54	71,25± 6,96	75,40± 8,41	82,69± 9,49	>0,05	<0,05	<0,01	<0,05	<0,001	=0,069
	Ж	66,15± 5,83	73,87± 7,71	72,17± 8,64	81,25± 9,91	<0,01	<0,05	<0,01	>0,05	<0,05	<0,05
p		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05						
PR, уд./хв.	Ч	72,50± 5,73	75,53± 10,03	84,20± 11,71	83,15± 8,22	>0,05	<0,01	<0,01	<0,01	<0,05	>0,05
	Ж	71,54± 5,50	77,26± 9,01	82,22± 12,60	94,13± 6,42	=0,078	<0,01	<0,01	<0,05	<0,001	<0,05
p		>0,05	>0,05	>0,05	<0,01						

Примітки: тут і в подальших подібних таблицях, Ч – чоловіки; Ж – жінки; н – нормаальбумінурія; м – мікроальбумінурія; п – протеїнурія; SBP – систолічний артеріальний тиск; DBP – діастолічний артеріальний тиск; PR – пульс; p_{з-н} – достовірність відмінностей відповідних показників між здоровими та хворими з нормаальбумінурією; p_{з-м} – достовірність відмінностей відповідних показників між здоровими та хворими з мікроальбумінурією; p_{з-п} – достовірність відмінностей відповідних показників між здоровими та хворими з протеїнурією; p_{н-м} – достовірність відмінностей відповідних показників між хворими з нормаальбумінурією та мікроальбумінурією; p_{н-п} – достовірність відмінностей відповідних показників між хворими з нормаальбумінурією та протеїнурією; p_{м-п} – достовірність відмінностей відповідних показників між хворими з мікроальбумінурією та протеїнурією.

Таблиця В.5

**Показники вуглеводного обміну і міжнародного нормалізованого
відношення у хворих на цукровий діабет 1 типу в залежності від рівня
альбуміну в сечі ($M \pm \sigma$)**

Показники	Ста- ть	Здоро ві	Рівень альбуміну в сечі			p _{з-н}	p _{з-м}	p _{з-п}	p _{н-м}	p _{н-п}	p _{м-п}
			н	м	п						
FBGL, ммоль/л	ч	4,525± 0,599	6,385± 1,539	6,548± 2,032	7,800± 2,627	<0,001	<0,01	<0,01	>0,05	<0,05	>0,05
	ж	4,662± 0,479	6,632± 1,573	6,974± 1,695	8,638± 2,520	<0,001	<0,001	<0,001	>0,05	<0,05	=0,064
p		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05						
PPBGL, ммоль/л	ч	5,175± 0,417	7,128± 1,533	7,476± 2,321	8,100± 3,409	<0,001	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05
	ж	5,169± 0,471	7,423± 1,624	7,674± 1,889	8,638± 3,802	<0,001	<0,001	<0,01	>0,05	>0,05	>0,05
p		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05						
ABGL, ммоль/л	ч	4,850± 0,307	6,609± 1,339	7,006± 1,860	7,985± 2,379	<0,001	<0,001	<0,001	>0,05	<0,05	=0,074
	ж	4,915± 0,410	6,892± 1,200	7,441± 1,451	8,638± 3,080	<0,001	<0,001	<0,001	>0,05	>0,05	>0,05
p		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05						
HbA1c, %	ч	4,925± 0,537	9,433± 2,036	9,620± 1,861	9,092± 1,870	<0,001	<0,001	<0,001	>0,05	>0,05	>0,05
	ж	4,823± 0,446	9,129± 1,795	9,683± 1,902	10,58± 1,40	<0,001	<0,001	<0,001	>0,05	=0,063	>0,05
p		>0,05	>0,05	>0,05	=0,060						
INR, од	ч	0,938± 0,058	0,926± 0,081	0,956± 0,090	0,992± 0,154	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
	ж	0,954± 0,066	0,962± 0,089	0,919± 0,090	0,931± 0,065	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
p		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05						

Примітки: FBGL – глюкоза крові натще; PPBGL – глюкоза крові через 2 год після навантаження; ABGL – середнє значення глюкози крові; HbA1c – глікований гемоглобін; INR – міжнародне нормалізоване відношення.

Таблиця В.6

Показники ліпідного обміну у хворих на цукровий діабет 1 типу в залежності від рівня альбуміну в сечі (M±σ)

Показники	Стать	Здорові	Рівень альбумінурії			p _{з-н}	p _{з-м}	p _{з-п}	p _{н-м}	p _{н-п}	p _{м-п}
			н	м	п						
ТС, ммоль/л	ч	4,813± 0,383	4,688± 0,901	4,863± 0,831	5,852± 1,171	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	<0,01	<0,05
	ж	4,722± 0,304	5,111± 0,674	4,985± 0,994	6,381± 1,721	<0,05	>0,05	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05
p		>0,05	<0,01	>0,05	>0,05						
TG, ммоль/л	ч	1,056± 0,105	1,250± 0,802	1,262± 0,706	1,537± 0,620	>0,05	>0,05	=0,065	>0,05	=0,061	>0,05
	ж	1,069± 0,155	1,208± 0,569	1,173± 0,405	1,930± 1,132	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
p		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05						

Примітки: ТС – загальний холестерин; TG – тригліцериди.

Таблиця В.7

Маркери ниркового ушкодження у хворих на цукровий діабет 1 типу в залежності від рівня альбуміну в сечі (M±σ)

Показники	Стать	Здорові	Рівень альбумінурії			p _{з-н}	p _{з-м}	p _{з-п}	p _{н-м}	p _{н-п}	p _{м-п}
			н	м	п						
Albumin, мг	ч	5,750± 2,053	8,869± 6,223	131,1± 84,3	983,3± 900,4	>0,05	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
	ж	5,779± 1,964	9,971± 5,537	100,5± 72,7	2427± 2872	<0,05	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
p		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05						
Cr, мкмоль/л	ч	0,068± 0,008	0,075± 0,013	0,081± 0,016	0,145± 0,171	=0,077	<0,05	<0,001	=0,053	<0,001	<0,05
	ж	0,071± 0,008	0,068± 0,013	0,074± 0,017	0,187± 0,186	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	<0,01	<0,05
p		>0,05	<0,05	>0,05	>0,05						
cysC, мг/л	ч	0,681± 0,117	1,041± 0,360	1,122± 0,373	0,842± 0,527	<0,01	<0,01	>0,05	>0,05	<0,05	<0,01
	ж	0,586± 0,072	0,957± 0,428	0,977± 0,431	1,331± 0,645	<0,001	<0,001	<0,001	>0,05	<0,05	>0,05
p		=0,096	>0,05	>0,05	<0,01						

Продовження табл. В.7

ACR	Ч	16,25± 5,18	105,0± 19,6	117,8± 87,7	742,3± 750,4	<0,001	<0,001	<0,001	>0,05	<0,001	<0,001
	Ж	16,92± 4,80	111,7± 24,1	105,0± 59,3	1883± 2082	<0,001	<0,001	<0,001	>0,05	<0,05	<0,01
p		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05						

Примітки: Albumin – мікроальбумінурія; Cr – креатинін; cysC – цистатин С; ACR – альбуміно-креатиніновий коефіцієнт сечі.

Таблиця В.8

Показники функції нирок у хворих на цукровий діабет 1 типу в залежності від рівня альбуміну в сечі (M±σ)

Показники	Стать	Здорові	Рівень альбумінурії			p _{з-н}	p _{з-м}	p _{з-п}	p _{н-м}	p _{н-п}	p _{м-п}
			н	м	п						
GFRC-G,	Ч	152,4± 22,3	124,7± 35,2	100,1± 30,2	70,50± 28,91	<0,01	<0,001	<0,001	<0,01	<0,001	<0,01
	Ж	123,6± 13,4	134,4± 41,1	126,4± 46,6	72,13± 45,52	>0,05	>0,05	<0,01	>0,05	<0,01	<0,05
p		=0,067	>0,05	<0,05	>0,05						
GFR	Ч	128,6± 6,3	117,9± 12,6	109,2± 16,2	83,69± 34,38	<0,05	<0,01	<0,001	<0,05	<0,001	<0,05
CRD-EPI	Ж	96,77± 26,70	104,3± 18,6	97,65± 24,17	60,75± 43,35	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	<0,01	<0,05
p		<0,001	<0,01	=0,087	>0,05						
GFR cysC	Ч	137,0± 27,9	95,97± 44,93	87,10± 40,06	132,9± 66,5	<0,01	<0,01	>0,05	>0,05	<0,05	<0,01
	Ж	158,9± 20,6	110,8± 53,1	105,3± 44,6	72,50± 29,14	<0,001	<0,001	<0,001	>0,05	<0,05	>0,05
p		=0,096	>0,05	>0,05	<0,01						

Примітки: GFRC-G – ШКФ за Кокрофтом-Голтом (мл/хв/1,73 м²); GFRCRD-EPI – ШКФ за СКД EPI (мл/хв/1,73 м²); GFRcysC – ШКФ за цистатином С (мл/хв/1,73 м²).

Таблиця В.9

Антропометричні показники у хворих на діабетичну нефропатію при цукровому діабеті 1 типу в залежності від рівня альбуміну в сечі (M±σ)

Показники	Ста-ть	Здоро-ві	Рівень альбуміну в сечі			p _{з-н}	p _{з-м}	p _{з-п}	p _{н-м}	p _{н-п}	p _{м-п}
			н	м	п						
Ht, см	ч	183,5± 3,0	175,5± 6,5	171,3± 7,7	168,0± 8,6	<0,001	<0,001	<0,001	<0,05	<0,01	>0,05
	ж	165,7± 3,5	162,2± 5,7	161,6± 7,0	159,1± 7,1	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05
p		<0,001	<0,001	<0,001	<0,05						
Wt, кг	ч	83,13± 4,05	76,24± 10,19	68,24± 13,55	65,77± 8,12	<0,05	<0,001	<0,001	<0,05	<0,01	>0,05
	ж	60,46± 3,18	64,02± 11,93	64,17± 14,94	58,38± 7,01	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
p		<0,001	<0,001	>0,05	=0,070						
BSA, м ²	ч	2,056± 0,048	1,918± 0,144	1,793± 0,187	1,747± 0,137	<0,01	<0,001	<0,001	<0,01	<0,001	>0,05
	ж	1,671± 0,057	1,678± 0,149	1,674± 0,198	1,594± 0,112	>0,05	>0,05	=0,096	>0,05	>0,05	>0,05
p		<0,001	<0,001	<0,05	<0,05						
WC, см	ч	78,25± 1,39	80,10± 7,14	75,24± 7,52	75,92± 4,97	>0,05	<0,01	>0,05	<0,01	<0,05	>0,05
	ж	67,69± 3,04	75,68± 8,30	73,00± 7,03	71,38± 4,44	<0,01	<0,05	=0,072	>0,05	>0,05	>0,05
p		<0,001	<0,05	=0,056	=0,060						
BMI, кг/м ²	ч	24,69± 1,40	24,51± 2,58	23,12± 4,10	23,40± 2,88	>0,05	>0,05	<0,05	=0,097	=0,086	>0,05
	ж	22,02± 0,94	24,35± 4,01	24,48± 4,55	23,08± 2,88	=0,064	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
p		<0,001	>0,05	>0,05	>0,05						

Примітки: ht – довжина тіла; Wt – маса тіла; BSA – площа поверхні тіла; WC – обхват талії; BMI – індекс маси тіла.

Таблиця В.10

**Частота ожиріння у хворих на цукровий діабет 1 типу
в залежності від рівня альбуміну в сечі (%)**

Групи хворих за рівнем альбумінурії	Ожиріння	Чоловіки		Жінки		p
		n=	%	n=	%	
Нормоальбумінурія	1	40	97,5	31	90,3	>0,05
	2		2,5		9,7	>0,05
Мікроальбумінурія	1	25	100	23	87,0	=0,069
	2		0		13,0	=0,069
Протеїнурія	1	13	92,3	8	100	>0,05
	2		7,7		0	>0,05
p _(норм1-мікро1)			>0,05		>0,05	
p _(норм1-протеїн1)			>0,05		>0,05	
p _(мікро1-протеїн1)			>0,05		>0,05	
p _(норм2-мікро2)			>0,05		>0,05	
p _(норм2-протеїн2)			>0,05		>0,05	
p _(мікро2-протеїн2)			>0,05		>0,05	

Примітки: ожиріння 1 – відсутнє; ожиріння 2 – наявне.

Додаток Г

Загальноклінічні, біохімічні та антропометричні показники у хворих на цукровий діабет 1 типу з різним рівнем альбуміну в сечі в залежності від цистатину С

В таблицях даного додатку:

Ангіопатія нижніх кінцівок: 1 – відсутня, 2 – 2-го ступеню, 3 – 3-го ступеню;

Ж – жінки;

м – мікроальбумінурія;

н – нормоальбумінурія;

Нейропатія нижніх кінцівок: 1 – відсутня, 2 – I-го ступеню, 3 – II-го ступеню, 4 – III-го ступеню;

Ожиріння: 1 – відсутнє, 2 – наявне;

п – протеїнурія;

Ретинопатія: 1 – відсутня, 2 – I-го ступеню, 3 – II-го ступеню, 4 – III-го ступеню;

Ч – чоловіки;

ABGL – середнє значення глюкози крові;

ACR – альбуміно-креатиніновий коефіцієнт сечі;

BMI – індекс маси тіла;

BSA – площа поверхні тіла;

Cr – креатинін;

cysC – цистатин С;

DBP – діастолічний артеріальний тиск;

FBGL – глюкоза крові натще;

GFRC-G – ШКФ за Кокрофтом-Голтом;

GFRCCKD-EPI – ШКФ за СКDEPI;

GFRCysC – ШКФ за цистатином С;

HbA1c – глікований гемоглобін;

ht – довжина тіла;

INR – міжнародне нормальне відношення;

Microalbumin – мікроальбумінурія;

PPBGL – глюкоза крові через 2 год після навантаження;

PR – пульс;

SBP – систолічний артеріальний тиск;

TC – загальний холестерин;

TG – тригліцериди;

WC – обхват талії;

Wt – маса тіла;

p – достовірність відмінностей відповідних показників між чоловіками та жінками;

p_1 – достовірність відмінностей відповідних показників між чоловіками з цистатином $C < 0,9$ мг/л та цистатином $C > 0,9$ мг/л;

p_2 – достовірність відмінностей відповідних показників між жінками з цистатином $C < 0,9$ мг/л та цистатином $C > 0,9$ мг/л

$p_{з-м}$ – достовірність відмінностей відповідних показників між здоровими та хворими з мікроальбумінурією;

$p_{з-н}$ – достовірність відмінностей відповідних показників між здоровими та хворими з нормоальбумінурією;

$p_{з-п}$ – достовірність відмінностей відповідних показників між здоровими та хворими з протеїнурією;

$p_{м-п}$ – достовірність відмінностей відповідних показників між хворими з мікроальбумінурією та протеїнурією;

$p_{н-м}$ – достовірність відмінностей відповідних показників між хворими з нормоальбумінурією та мікроальбумінурією;

$p_{н-п}$ – достовірність відмінностей відповідних показників між хворими з нормоальбумінурією та протеїнурією.

* – достовірні відмінності показників між хворими з цистатином $C < 0,9$ мг/л та цистатином $C > 0,9$ мг/л і однаковим рівнем альбумінурії;

t – тенденції відмінності показників між хворими з цистатином $C < 0,9$ мг/л та цистатином $C > 0,9$ мг/л і однаковим рівнем альбумінурії.

Таблиця Г.1

**Показники ангіопатії у хворих на цукровий діабет 1 типу з різним рівнем альбуміну в сечі
в залежності від показника цистатину С (%)**

Рівень альбу- міну в сечі	Ангіо- патія	Чоловіки			Жінки			р	Рівень альбу- міну в сечі	Ангіо- патія	Чоловіки			Жінки			р	р ₁	р ₂
		n=			n=						n=			n=					
Нормоальбу- мінурія, цистатин С <0,9мг/л	1	n= 16	18,8	n= 18	16,7	>0,05	Нормоальбу- мінурія, цистатин С >0,9мг/л	1	n= 24	37,5	n= 13	7,7	=0,059	>0,05	>0,05				
	2		68,8		61,1	>0,05		2		50,0		53,8	>0,05	>0,05					
	3		12,5		22,2	>0,05		3		12,5		38,5	=0,075	>0,05	>0,05				
Мікроальбу- мінурія, цистатин С <0,9мг/л	1	n= 7	14,3	n= 11	27,3	>0,05	Мікроальбу- мінурія, цистатин С >0,9мг/л	1	n= 18	0	n= 12	8,3	>0,05	>0,05	>0,05				
	2		42,9		63,6	>0,05		2		61,1		75,0	>0,05	>0,05					
	3		42,9		9,1	>0,05		3		38,9		16,7	>0,05	>0,05	>0,05				
Протеїнурія, цистатин С <0,9мг/л	1	n= 10	10,0	n= 1			Протеїнурія, цистатин С >0,9мг/л	1	n= 3		n= 7	0							
	2		40,0					2				28,6							
	3		50,0					3				71,4							
Р(норм1-мікро1)		>0,05	>0,05	Р(норм1-мікро1)		<0,01	>0,05												
Р(норм1-протеїн1)		>0,05		Р(норм1-протеїн1)			>0,05												
Р(мікро1-протеїн1)		>0,05		Р(мікро1-протеїн1)			>0,05												
Р(норм2-мікро2)		>0,05	>0,05	Р(норм2-мікро2)		>0,05	>0,05												
Р(норм2-протеїн2)		>0,05		Р(норм2-протеїн2)			>0,05												
Р(мікро2-протеїн2)		>0,05		Р(мікро2-протеїн2)			=0,065												
Р(норм3-мікро3)		>0,05	>0,05	Р(норм3-мікро3)		=0,054	>0,05												
Р(норм3-протеїн3)		<0,05		Р(норм3-протеїн3)			>0,05												
Р(мікро3-протеїн3)		>0,05		Р(мікро3-протеїн3)			<0,05												

Таблиця Г.2

Показники ретинопатії у хворих на цукровий діабет 1 типу чоловіків і жінок з різним рівнем альбуміну в сечі (%)

Рівень альбу- міну в сечі	Ретино- патія	Чоловіки		Жінки		p	Рівень альбу- міну в сечі	Ретино- патія	Чоловіки		Жінки		p	p ₁	p ₂
		n	%	n	%				n	%	n	%			
Нормоальбу- мінурія, цистатин С <0,9 мг/л	1	n=16	75,0	n=18	61,1	>0,05	Нормоальбу- мінурія, цистатин С >0,9 мг/л	1	n=24	66,7	n=13	46,2	>0,05	>0,05	>0,05
	2		12,5		33,3	>0,05		2		29,2		30,8	>0,05	>0,05	>0,05
	3		0		5,6	>0,05		3		0		0	>0,05	>0,05	>0,05
	4		12,5		0	>0,05		4		4,2		23,1	=0,086	>0,05	<0,05
Мікроальбу- мінурія, цистатин С <0,9 мг/л	1	n=7	0	n=11	18,2	>0,05	Мікроальбу- мінурія, цистатин С >0,9 мг/л	1	n=18	27,8	n=12	58,3	>0,05	>0,05	=0,062
	2		28,6		45,5	>0,05		2		38,9		16,7	>0,05	>0,05	>0,05
	3		0		9,1	>0,05		3		5,6		0	>0,05	>0,05	>0,05
	4		71,4		27,3	=0,085		4		27,8		25,0	>0,05	=0,058	>0,05
Протеїнурія, цистатин С <0,9 мг/л	1	n=10	0	n=1			Протеїнурія, цистатин С >0,9 мг/л	1	n=3		n=7	14,3			
	2		0			2				0					
	3		100			3				85,7					
	4		0			4				0					
P(норм1-мікро1)		<0,01		<0,05			P(норм1-мікро1)		<0,05		>0,05				
P(норм1-протеїн1)		<0,001					P(норм1-протеїн1)				>0,05				
P(мікро1-протеїн1)		>0,05					P(мікро1-протеїн1)				=0,078				
P(норм2-мікро2)		>0,05		>0,05			P(норм2-мікро2)		>0,05		>0,05				
P(норм2-протеїн2)		>0,05					P(норм2-протеїн2)				>0,05				
P(мікро2-протеїн2)		=0,092					P(мікро2-протеїн2)				>0,05				
P(норм3-мікро3)		>0,05		>0,05			P(норм3-мікро3)		>0,05		>0,05				
P(норм3-протеїн3)		<0,001					P(норм3-протеїн3)				<0,001				
P(мікро3-протеїн3)		<0,001					P(мікро3-протеїн3)				<0,01				
P(норм4-мікро4)		<0,01		<0,05			P(норм4-мікро4)		<0,05		>0,05				
P(норм4-протеїн4)		>0,05					P(норм4-протеїн4)				>0,05				
P(мікро4-протеїн4)		<0,01					P(мікро4-протеїн4)				>0,05				

Таблиця Г.3

Показники нейропатії у хворих на цукровий діабет 1 типу з різним рівнем альбуміну в сечі (%)

Рівень альбуміну в сечі	Нейропатія	Чоловіки		Жінки		р	Рівень альбуміну в сечі	Нейропатія	Чоловіки		Жінки		р	р ₁	р ₂
		n	%	n	%				n	%	n	%			
Нормоальбумінурія, цистатин С <0,9мг/л	1	n=16	12,5	n=18	16,7	>0,05	Нормоальбумінурія, цистатин С >0,9мг/л	1	n=24	12,5	n=13	7,7	>0,05	>0,05	>0,05
	2		12,5		16,7	>0,05		2		29,2		15,4	>0,05	>0,05	>0,05
	3		75,0		66,7	>0,05		3		58,3		76,9	>0,05	>0,05	>0,05
	4		0		0	>0,05		4		0		0	>0,05	>0,05	>0,05
Мікроальбумінурія, цистатин С <0,9мг/л	1	n=7	0	n=11	0	>0,05	Мікроальбумінурія, цистатин С >0,9мг/л	1	n=18	0	n=12	0	>0,05	>0,05	>0,05
	2		0		9,1	>0,05		2		11,1		8,3	>0,05	>0,05	>0,05
	3		100		90,9	>0,05		3		88,9		91,7	>0,05	>0,05	>0,05
	4		0		0	>0,05		4		0		0	>0,05	>0,05	>0,05
Протеїнурія, цистатин С <0,9мг/л	1	n=10	0	n=1			Протеїнурія, цистатин С >0,9мг/л	1	n=3		n=7	0			
	2		10,0					2				14,3			
	3		0					3				14,3			
	4		90,0					4				71,4			
Р(норм1-мікро1)		>0,05		>0,05			Р(норм1-мікро1)		>0,05		>0,05				
Р(норм1-протеїн1)		>0,05					Р(норм1-протеїн1)				>0,05				
Р(мікро1-протеїн1)		>0,05					Р(мікро1-протеїн1)				>0,05				
Р(норм2-мікро2)		>0,05		>0,05			Р(норм2-мікро2)		>0,05		>0,05				
Р(норм2-протеїн2)		>0,05					Р(норм2-протеїн2)				>0,05				
Р(мікро2-протеїн2)		>0,05					Р(мікро2-протеїн2)				>0,05				
Р(норм3-мікро3)		>0,05		>0,05			Р(норм3-мікро3)		<0,05		0,3237				
Р(норм3-протеїн3)		<0,001					Р(норм3-протеїн3)				<0,05				
Р(мікро3-протеїн3)		<0,001					Р(мікро3-протеїн3)				<0,01				
Р(норм4-мікро4)		>0,05		>0,05			Р(норм4-мікро4)		>0,05		>0,05				
Р(норм4-протеїн4)		<0,001					Р(норм4-протеїн4)				<0,01				
Р(мікро4-протеїн4)		<0,01					Р(мікро4-протеїн4)				<0,01				

Таблиця Г.4

Показники артеріального тиску та пульсу у хворих на цукровий діабет 1 типу з різним рівнем альбуміну в сечі в залежності від показника цистатину С (М±σ)

Показники	Стать	Здорові	Рівень альбуміну (цистатин С до 0,9 мг/л)			Р _{з-н}	Р _{з-м}	Р _{з-п}	Р _{н-м}	Р _{н-п}	Р _{м-п}	Рівень альбуміну (цистатин С більше 0,9 мг/л)			Р _{з-н}	Р _{з-м}	Р _{з-п}	Р _{н-м}	Р _{н-п}	Р _{м-п}
			Н	М	П							Н	М	П						
SBP, мм рт.ст	Ч	110,6±5,6	119,1±9,9	120,3±12,7	124,0±16,5	<0,05	<0,05	=0,621	>0,05	>0,05	>0,05	116,3±7,8	119,2±13,0		<0,05	<0,01		>0,05		
	Ж	110,4±9,7	119,4±11,0	122,7±12,9*		<0,05	<0,05		>0,05			113,5±11,1	109,6±13,2	137,1±7,0	>0,05	>0,05	<0,001	>0,05	<0,01	<0,001
р		>0,05	>0,05	>0,05								>0,05	<0,05							
DBP, мм рт.ст	Ч	68,75±3,54	70,63±8,14	75,00±9,57	79,00±6,99	>0,05	>0,05	<0,01	>0,05	<0,05	>0,05	71,67±6,20	75,56±8,20		>0,05	<0,01		<0,05		
	Ж	66,15±5,83	74,44±8,38	76,36±7,10*		<0,01	<0,01		>0,05			73,08±6,93	68,33±8,35	84,29±5,35	<0,05	>0,05	<0,001	>0,05	<0,01	<0,01
р		>0,05	>0,05	>0,05								>0,05	<0,05							
PR, уд/хв	Ч	72,50±5,73	76,31±11,32	88,86±9,92 ^t	83,00±8,81	>0,05	<0,01	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	75,00±9,29	82,39±12,10		>0,05	<0,05		<0,05		
	Ж	71,54±5,50	75,61±7,26	78,73±11,00		>0,05	=0,052		>0,05			79,54±10,90	85,42±13,57	95,71±4,96	=0,065	<0,01	<0,001	>0,05	<0,01	=0,091
р		>0,05	>0,05	=0,070								>0,05	>0,05							

Таблиця Г.5

Показники вуглеводного обміну і міжнародного нормалізованого відношення у хворих на цукровий діабет 1 типу з різним рівнем альбуміну в сечі в залежності від показника цистатину С (M±σ)

Показники	Стать	Здорові	Рівень альбуміну (цистатин С до 0,9 мг/л)			p _{з-н}	p _{з-м}	p _{з-п}	p _{н-м}	p _{н-п}	p _{м-п}	Рівень альбуміну (цистатин С більше 0,9 мг/л)			p _{з-н}	p _{з-м}	p _{з-п}	p _{н-м}	p _{н-п}	p _{м-п}
			Н	М	П							Н	М	П						
FBGL, ммоль/л	Ч	4,525± 0,599	6,531± 1,950	7,686± 2,847	8,030± 2,991	<0,01	<0,01	<0,01	>0,05	>0,05	>0,05	6,288± 1,229	6,106± 1,493		<0,001	<0,01		>0,05		
	Ж	4,662± 0,479	6,850± 1,820	6,573± 1,648		<0,01	<0,01		>0,05			6,331± 1,151	7,342± 1,722	8,771± 2,691	<0,001	<0,001	<0,001	>0,05	<0,05	>0,05
p		>0,05	>0,05	>0,05								>0,05	=0,086							
PPBG L, ммоль/л	Ч	5,175± 0,417	7,319± 1,544	7,600± 2,808	7,840± 3,718	<0,01	=0,083	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	7,000± 1,546	7,428± 2,195		<0,01	<0,05		>0,05		
	Ж	5,169± 0,471	7,483± 1,683	7,791± 1,720		<0,001	<0,001		>0,05			7,338± 1,603	7,567± 2,103	8,643± 4,107	<0,001	<0,01	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05
p		>0,05	>0,05	>0,05								>0,05	>0,05							
ABGL, ммоль/л	Ч	4,850± 0,307	6,569± 1,552	7,636± 2,601	7,980± 2,682	<0,05	<0,01	<0,001	>0,05	>0,05	>0,05	6,635± 1,236	6,761± 1,507		<0,001	<0,01		>0,05		
	Ж	4,915± 0,410	7,111± 1,351	7,386± 1,326		<0,001	<0,001		>0,05			6,588± 0,919	7,492± 1,614	8,707± 3,320	<0,001	<0,001	<0,001	>0,05	>0,05	>0,05
p		>0,05	>0,05	>0,05								>0,05	>0,05							
HbA1c %	Ч	4,925± 0,537	9,081± 1,587	8,700± 1,109	9,500± 1,896	<0,001	<0,01	<0,001	>0,05	>0,05	>0,05	9,667± 2,290	9,978± 1,993 ^t		<0,001	<0,001		>0,05		
	Ж	4,823± 0,446	9,372± 2,014	9,036± 1,586		<0,001	<0,001		>0,05			8,792± 1,450	10,28± 2,04 ^t	10,77± 1,39	<0,001	<0,001	<0,001	=0,050	<0,05	>0,05
p		>0,05	>0,05	>0,05								>0,05	>0,05							

Продовження табл. Г.5

INR,о	Ч	0,938± 0,058	0,953± 0,050 ^t	0,929± 0,064	0,960± 0,107	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	0,908± 0,093	0,967± 0,098		>0,05	>0,05		=0,053		
д	Ж	0,954± 0,066	0,951± 0,079	0,886± 0,078		>0,05	<0,05		=0,059			0,978± 0,102	0,949± 0,094	0,921± 0,064	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
р		>0,05	>0,05	>0,05							=0,063	>0,05								

Таблиця Г.6

Показники ліпідного обміну у хворих на цукровий діабет 1 типу з різним рівнем альбуміну в сечі в залежності від показника цистатину С (M±σ)

Показники	Стать	Здорові	Рівень альбуміну (цистатин С до 0,9мг/л)			Р _{з-н}	Р _{з-м}	Р _{з-п}	Р _{н-м}	Р _{н-п}	Р _{м-п}	Рівень альбуміну (цистатин С більше 0,9мг/л)			Р _{з-н}	Р _{з-м}	Р _{з-п}	Р _{н-м}	Р _{н-п}	Р _{м-п}
			н	м	п							н	м	п						
ТС, ммоль/л	Ч	4,813± 0,383	4,771± 1,096	4,884± 0,659	5,797± 1,255	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	<0,05	=0,071	4,632± 0,766	4,855± 0,906		>0,05	>0,05		>0,05		
	Ж	4,722± 0,304	5,053± 0,581	4,644± 0,888		<0,05	>0,05		>0,05			5,192± 0,802	5,298± 1,018	6,827± 1,265	<0,05	=0,061	<0,01	>0,05	<0,05	<0,05
р		>0,05	>0,05	>0,05							<0,05	>0,05								
TG, ммоль/л	Ч	1,056± 0,105	1,337± 0,982	1,233± 0,446	1,579± 0,671	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	1,191± 0,672	1,274± 0,795		>0,05	>0,05		>0,05		
	Ж	1,069± 0,155	1,196± 0,607	1,000± 0,302		>0,05	>0,05		>0,05			1,224± 0,535	1,333± 0,433 ^t	2,130± 1,060	>0,05	<0,05	=0,068	>0,05	<0,05	>0,05
р		>0,05	>0,05	>0,05							>0,05	>0,05								

Таблиця Г.7

Маркери ниркового ушкодження у хворих на цукровий діабет 1 типу з різним рівнем альбуміну в сечі в залежності від показника цистатину С (М±σ)

Показники	Стать	Здорові	Рівень альбуміну (цистатин С до 0,9мг/л)			р _{з-н}	р _{з-м}	р _{з-п}	р _{н-м}	р _{н-п}	р _{м-п}	Рівень альбуміну (цистатин С більше 0,9мг/л)			р _{з-н}	р _{з-м}	р _{з-п}	р _{н-м}	р _{н-п}	р _{м-п}
			Н	М	П							Н	М	П						
Albumin, мг	Ч	5,750± 2,053	9,963± 6,849	148,7± 91,3	1136± 974	>0,05	<0,01	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	8,140± 5,804	124,2± 83,2		>0,05	<0,001		<0,001		
	Ж	5,779± 1,964	9,515± 5,264	111,1± 65,3		=0,078	<0,001		<0,001			10,60± 6,05	90,85± 80,55	2713± 2977	<0,05	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
р		>0,05	>0,05	>0,05								>0,05	>0,05							
Cr, мкмоль/ л	Ч	0,068± 0,008	0,074± 0,015	0,088± 0,011 ^t	0,158± 0,196	>0,05	<0,01	<0,001	<0,05	<0,01	>0,05	0,075± 0,011	0,079± 0,017		=0,094	=0,067		>0,05		
	Ж	0,071± 0,008	0,066± 0,013	0,073± 0,015		>0,05	>0,05		>0,05			0,070± 0,012	0,074± 0,019	0,202± 0,195	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05
р		>0,05	=0,076	=0,052								>0,05	>0,05							
cysC, мг/л	Ч	0,681± 0,117	0,687± 0,159	0,657± 0,119	0,650± 0,160	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	1,277± 0,242*	1,302± 0,262*		<0,001	<0,001		>0,05		
	Ж	0,586± 0,072	0,667± 0,150	0,646± 0,100		=0,075	=0,099		>0,05			1,358± 0,353*	1,282± 0,390*	1,402± 0,662	<0,001	<0,001	<0,001	>0,05	>0,05	>0,05
р		=0,096	>0,05	>0,05								>0,05	>0,05							
ACR, мг/моль	Ч	16,25± 5,18	102,5± 20,5	179,3± 147,2*	765,0± 849,1	<0,001	<0,01	<0,001	>0,05	<0,05	=0,051	106,7± 19,3	93,89± 32,34		<0,001	<0,001		<0,05		
	Ж	16,92± 4,80	108,9± 18,4	115,0± 81,3		<0,001	<0,001		>0,05			115,5± 30,7	95,83± 28,75	2094± 2154	<0,001	<0,001	<0,001	>0,05	=0,062	<0,05
р		>0,05	>0,05	>0,05								>0,05	>0,05							

Таблиця Г.8

Показники функції нирок у хворих на цукровий діабет 1 типу з різним рівнем альбуміну в сечі в залежності від показника цистатину С (М±σ)

Показники	Стать	Здорові	Рівень альбуміну (цистатин С до 0,9 мг/л)			Р _{з-н}	Р _{з-м}	Р _{з-п}	Р _{н-м}	Р _{н-п}	Р _{м-п}	Рівень альбуміну (цистатин С більше 0,9мг/л)			Р _{з-н}	Р _{з-м}	Р _{з-п}	Р _{н-м}	Р _{н-п}	Р _{м-п}
			Н	М	П							Н	М	П						
GFR C-G	Ч	152,4±22,3	129,4±45,3	99,14±41,22	71,35±30,46	=0,058	<0,05	<0,001	>0,05	<0,001	>0,05	121,6±27,1	100,5±26,2		<0,01	<0,001		<0,05		
	Ж	123,6±13,4	142,9±39,9	131,3±48,9		>0,05	>0,05		>0,05			122,5±41,4	122,0±46,2	71,00±49,04	=0,065	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05
p		=0,067	>0,05	>0,05								>0,05	>0,05							
GFR CRD-EPI	Ч	128,6±6,3	116,6±12,6	101,4±15,2	87,50±36,09	<0,05	<0,01	<0,001	<0,05	<0,05	>0,05	118,8±12,8	112,2±16,0		=0,061	<0,01		>0,05		
	Ж	96,77±26,70	106,9±19,5	93,55±21,91		>0,05	>0,05		>0,05			100,6±17,5	101,4±26,5	57,43±45,71	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05
p		<0,001	>0,05	>0,05								<0,01	>0,05							
GFR cysC	Ч	137,0±27,9	139,7±38,7*	141,9±27,4*	152,6±61,1	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	66,85±15,37	65,81±16,92		<0,001	<0,001		>0,05		
	Ж	158,9±20,6	144,6±42,9*	144,6±25,7*		=0,075	=0,093		>0,05			64,06±19,02	69,33±20,42	67,71±27,87	<0,001	<0,001	<0,001	>0,05	>0,05	>0,05
p		=0,096	>0,05	>0,05								>0,05	>0,05							

Таблиця Г.9

Антропометричні показники у хворих на цукровий діабет 1 типу з різним рівнем альбуміну в сечі в залежності від показника цистатину С ($M \pm \sigma$)

Показники	Стать	Здорові	Рівень альбуміну (цистатин С до 0,9мг/л)			р _{з-н}	р _{з-м}	р _{з-п}	р _{н-м}	р _{н-п}	р _{м-п}	Рівень альбуміну (цистатин С більше 0,9мг/л)			р _{з-н}	р _{з-м}	р _{з-п}	р _{н-м}	р _{н-п}	р _{м-п}
			Н	М	П							Н	М	П						
Нт, см	Ч	183,5± 3,0	177,2± 7,1	172,0± 11,4	168,3± 9,6	<0,05	<0,05	<0,01	>0,05	<0,05	>0,05	174,4± 6,0	171,1± 6,1		<0,001	<0,001		<0,05		
	Ж	165,7± 3,5	162,7± 5,5	162,5± 6,1		>0,05	=0,056		>0,05			161,5± 6,1	160,8± 7,9	158,9± 7,6	=0,055	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05
р		<0,001	<0,001	=0,085								<0,001	<0,001							
Wt,кг	Ч	83,13± 4,05	77,41± 9,99	73,21± 15,67	63,90± 7,37	>0,05	<0,05	<0,001	>0,05	<0,01	>0,05	75,46± 10,46	66,31± 12,59		<0,05	<0,01		<0,05		
	Ж	60,46± 3,18	66,75± 12,85	71,18± 16,49*		>0,05	>0,05		>0,05			60,23± 9,75	57,75± 10,23	59,86± 6,07	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
р		<0,001	<0,05	>0,05								<0,001	=0,069							
BSA, м ²	Ч	2,056± 0,048	1,944± 0,137	1,856± 0,238	1,729± 0,147	=0,054	<0,05	<0,001	>0,05	<0,01	>0,05	1,900± 0,148	1,769± 0,164		<0,01	<0,001		<0,05		
	Ж	1,671± 0,057	1,712± 0,162	1,758± 0,209†		>0,05	>0,05		>0,05			1,632± 0,120	1,598± 0,159	1,610± 0,110	=0,096	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
р		<0,001	<0,001	>0,05								<0,001	<0,01							
WC, см	Ч	78,25± 1,39	81,31± 5,06	77,29± 10,45	74,40± 4,35	=0,062	=0,064	=0,051	<0,05	<0,01	>0,05	79,29± 8,24	74,44± 6,23		>0,05	<0,01		<0,05		
	Ж	67,69± 3,04	76,22± 8,48	75,82± 8,05*		<0,01	<0,01		>0,05			74,92± 8,34	70,42± 4,96	72,00± 4,40	<0,05	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05
р		<0,001	<0,05	>0,05								>0,05	<0,05							

Продовження табл. Г.9

BMI, кг/м ²	Ч	24,69± 1,40	24,36± 2,76	24,56± 3,84	22,51± 1,62	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	=0,087	>0,05	24,60± 2,51	22,56± 4,16		>0,05	>0,05		=0,055		
	Ж	22,02± 0,94	24,96± 4,02	26,75± 4,93*		<0,05	<0,05		>0,05			23,52± 3,99	22,41± 3,07	23,73± 2,38	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05
р		<0,001	>0,05	>0,05								=0,095	>0,05							

Таблиця Г.10

Частота ожиріння у хворих на цукровий діабет 1 типу з різним рівнем альбуміну в сечі в залежності від показника цистатину С (%)

Рівень альбу- міну в сечі	Ожирі- ння	Чоловіки		Жінки		р	Рівень альбу- міну в сечі	Ожирі- ння	Чоловіки		Жінки		р	р ₁	р ₂
		n=		n=					n=		n=				
Нормоальбу- мінурія, цистатин С <0,9мг/л	1	n=	100	n=	88,9	0,1791	Нормоальбу- мінурія, цистатин С >0,9мг/л	1	n=	95,8	n=	92,3	>0,05	>0,05	>0,05
	2	16	0	18	11,1			0,1791	2	24	4,2	13			
Мікроальбу- мінурія, цистатин С <0,9мг/л	1	n=	100	n=	72,7	0,1494	Мікроальбу- мінурія, цистатин С >0,9мг/л	1	n=	100	n=	100	>0,05	>0,05	=0,066
	2	7	0	11	27,3			0,1404	2	18	0	12			
Протеїнурія, цистатин С <0,9мг/л	1	n=	100	n=			Протеїнурія, цистатин С >0,9мг/л	1	n=		n=	100			
	2	10	0	1				2	3		7	0			
P(норм1-мікро1)		>0,05		>0,05			P(норм1-мікро1)		>0,05		>0,05				
P(норм1-протеїн1)		>0,05					P(норм1-протеїн1)				>0,05				
P(мікро1-протеїн1)		>0,05					P(мікро1-протеїн1)				>0,05				
P(норм2-мікро2)		>0,05		>0,05			P(норм2-мікро2)		>0,05		>0,05				
P(норм2-протеїн2)		>0,05					P(норм2-протеїн2)				>0,05				
P(мікро2-протеїн2)		>0,05					P(мікро2-протеїн2)				>0,05				