

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ,  
МОЛОДІ ТА СПОРТУ УКРАЇНИ  
Сумський державний університет  
Медичний інститут**

**МУРГА ІРИНА ВАЛЕРІЇВНА**

УДК 616.379-008.64-06:616.61- 008.757.9(043.3)

**ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ДІАБЕТИЧНОЇ НЕФРОПАТІЇ НА  
ТЛІ ДИСЛІПІДЕМІЙ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ**

14.01.38 - загальна практика – сімейна медицина

**Робота на здобуття кваліфікаційного ступеня магістра**

**Науковий керівник:**  
кандидат медичних наук,  
доцент кафедри сімейної  
медицини з курсом  
ендокринології  
**Мелеховець О. К.**

**СУМИ – 2012**

## ЗМІСТ

Перелік умовних скорочень	
Вступ	4
Розділ 1. Огляд літератури	6
1.1. Патогенез нефропатії у хворих на цукровий діабет	6
1.2. Патогенез дисліпідемій у хворих на цукровий діабет	8
Розділ 2. Матеріали та методи дослідження	12
2.1. Загальна характеристика обстежених	12
2.2. Методи дослідження	13
2.3. Інструментальні дослідження	15
Розділ 3. Результати дослідження	16
3.1. Типи метаболічних порушень у хворих на цукровий діабет	16
3.2. Характеристика темпів прогресування хронічних ускладнень цукровий діабет на тлі дисліпідемій	21
3.3. Результати оцінки функціональної активності нирок при діабетичній нефропатії на тлі дисліпідемій	23
Висновки	30
Практичні рекомендації	31
Список використаних джерел	32

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АТ – артеріальна гіпертензія

ДАТ – діастолічний артеріальний тиск

ДЛ – дисліпідемія

ДН – діабетична нефропатія

ДП – добова протеїнурія

ІА - індекс атерогенності

ІМТ - індекс маси тіла

ЛПЛ – ліпопротеїнліпаза

САТ – сіастолічний артеріальний тиск

ТГ - тригліцериди

ХС ЛПВЩ - холестерин ліпопротеїдів високої щільності

ХС ЛПДНЩ - холестерин ліпопротеїдів дуже низької щільності

ХС ЛПНЩ - холестерин ліпопротеїдів низької щільності

ЦД - цукровий діабет

## ВСТУП

### **Актуальність теми**

У структурі загальної захворюваності населення України патологія ендокринних органів та тканин займає шосте місце. При цьому кожна третя особа з ендокринним захворюванням страждає на цукровий діабет.

За даними ВООЗ в 1990 р. складала 80 млн., у 2000 році – 160 млн., а, за розрахунками епідеміологів, до 2025 року ця кількість може перевищити 300 млн. осіб [5; 6; 7].

На сьогодні основною проблемою діабетології є діагностика, профілактика та лікування пізніх ускладнень ЦД. Вирішення цього питання дозволяє підвищити якість життя хворих [1; 3;]. Найбільшу загрозу для життя хворих на цукровий діабет становлять ураження нирок – діабетична нефропатія (ДН) [5; 6; 7].

Патогенез ДН зумовлений дією багатьох чинників: генетичних, метаболічних, імунологічних та гемодинамічних [43].

Важливим фактором, що зумовлює прогресування ДН, є порушення ліпідного балансу та розвиток гіпер- і дисліпідемії [5; 6]. Поєднання внутрішньоклубкової гіпертензії навіть з незначною гіперліпідемією значно прискорює темпи прогресування ДН [6; 7]. Гіперфільтрація та гіпертензія нирок виявляється вже в дебюті ЦД, а структурні зміни в клубочках - при тривалості ЦД не меншій за 5 років [7; 15].

### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

Робота виконана відповідно тематики наукової роботи кафедри сімейної медицини з курсом ендокринології Сумського державного університету «Особливості ремоделювання серцево-судинної системи при ендокринних захворюваннях» (№ державної реєстрації 0107U001610). У рамках зазначеної теми магістрантом проведено обстеження хворих на цукровий діабет з ДН та

дисліпідеміями, дослідження дисліпідемії та оцінка методів визначення функціональної активності нирок

### **Мета і задачі дослідження**

**Мета роботи** - поліпшення діагностики та лікування хворих на цукровий діабет шляхом вивчення особливостей перебігу діабетичної нефропатії на тлі дисліпідемії та оптимізації методу оцінки функціональної активності нирок.

### **Завдання дослідження**

1. Вивчити характер метаболічних порушень у хворих на цукровий діабет.
2. Оцінити інформативність загальнорозповсюджених методів визначення функціональної активності нирок .
3. Вивчити кореляційні зв'язки між рівнем добової втрати протеїнів з сечею, ШКФ, біохімічними маркерами дисліпідемії та клінічними проявами ЦД.
4. Встановити взаємозв'язок між темпами прогресування діабетичної нефропатії та типом дисліпідемії.

**Об'єкт дослідження:** діабетична нефропатія у поєднанні з дисліпідеміями.

**Предмет дослідження:** показники вуглеводного та ліпідного обмінів, взаємозв'язок дисліпідемічних порушень з показниками функціональної активності нирок у хворих на цукровий діабет.

**Методи дослідження:** загально клінічні, лабораторні та інструментальні дослідження, статистичні методи.

## РОЗДІЛ 1

### ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

#### 1.1. Патогенез нефропатії у хворих на цукровий діабет

В даний час висунуто три теорії, що пояснюють виникнення діабетичного ураження нирок:

а) Метаболічна теорія.

Згідно цієї теорії першопричиною всіх змін в нирках при діабеті є тривалоіснуюча гіперглікемія і пов'язані з нею біохімічні порушення:

- неферментне глікозілювання білків,
- поліоловий шлях обміну глюкози,
- пряма глюкозотоксичність,
- порушений синтез глікозаміногліканів - зокрема, "гепарансульфата" - в базальних мембранах капілярів клубочків).

Та останнім часом значна увага приділяється впливу гіперліпідемії з наступним відкладенням ліпідів в нирковій тканині.

б) Гемодинамічна теорія.

Відповідно до гемодинамічної теорії формування склеротичних змін в нирках відбувається унаслідок:

- порушення внутрішньониркової гемодинаміки, тобто розвиток внутрішньоклубочкової гіпертензії /високого гідростатичного тиску усередині капілярів клубочков/ і
- гіперфільтрації (високій швидкості клубочкової фільтрації).

в) Генетична теорія. Відповідно до цієї теорії розвиток ДН з різними спадковими і генетичними чинниками:

- з наявністю спадкової схильності до артеріальної гіпертензії;

- наявністю генетичного дефекту трансмембранного транспорту катіонів;
- з поліморфізмом генів, регулюючих синтез ангіотензин, - перетворюючого ферменту і ін..

Всі три механізми розвитку ДН тісно взаємозв'язані один з одним.

В клінічній практиці використовується класифікація ДН за С.Е. Mogensen.

1. Гіперфункція нирок. Розвивається в дебюті цукрового діабету. Клініко – лабораторна характеристика:

- збільшення ШКФ ( $> 140$  мл/мін);
- збільшення ниркового кровоплину;
- гіпертрофія нирок;
- нормоальбумінурія ( $< 30$  мг/сут).

2. Стадія початкових структурних змін тканині нирок. Терміни розвитку - 2-5 років від початку діабету. Характеризується:

- потовщенням базальних мембран;
- потовщенням капілярів клубочків;
- розширенням мезангіума;
- збереженням високої ШКФ;
- нормоальбумінурією.

3. Нефропатія, що починається. Розвивається чез 5-15 років від початку діабету.

Клініко-лабораторні прояви:

- мікроальбумінурія (від 30 до 300 мг/сут);
- ШКФ висока або нормальна;
- нестійке підвищення;

4. Виражена нефропатія. 10-25 років від початку діабету. Характеризується:

- протеїнурією (більше 500 мг/сут);
- ШКФ нормальна або помірно понижена;
- артеріальною гіпертензією.

5. Стадія уремії. Як правило, розвивається через 18- 20 років від початку діабету або 5-7 років від появи протеїнурії. Клінічно виявляється:

зниженням ШКФ < 10 мл/мін;

артеріальній гіпертензії;

симптомами інтоксикації.

Але більшість країн світу використовує розрахункові методи для оцінки швидкості клубкової фільтрації за формулами Cockrofta-Gaulta та MDRD, що призводить до певної кількості помилок при визначенні ступеню хронічної хвороби нирок у хворих на цукровий діабет [76].

Низка сучасних публікацій свідчить про те, що поява мікроальбумінурії не завжди передуює змінам ШКФ при цукровому діабеті. Гіперфільтрація та гіпертензія нирок виявляється вже в дебюті ЦД, а структурні зміни в клубочках – при тривалості ЦД не меншій за 5 років [15; 17]. Важливим фактором, що зумовлює прогресування ДН є порушення ліпідного балансу та розвиток гіпер- і дисліпідемії [5; 9]. Поєднання внутрішньоклубочкової гіпертензії навіть з незначною гіперліпідемією значно прискорює темпи прогресування ДН [4; 5].

## **1.2. Патогенез дисліпідемій у хворих на цукровий діабет**

Останнім часом неухильно зростає інтерес порушень обміну ліпідів при захворюванні нирок. У літературі недостатньо висвітлене це питання при враженні нирок у хворих на ЦД. Вважають, що ранню діагностику ДН необхідно вдосконалити і це дозволить проводити лікування, що запобігатиме розвитку ДН.

Гіперліпідемія (гіперліпопротеїнемія, дісліпідемія) — аномально підвищений рівень ліпідів і ліпопротеїнов в крові людини. Порушення обміну ліпідів і ліпопротеїнов зустрічається досить часто в загальній



популяції. Гіперліпідемія є важливим чинником ризику у хворих на цукровий діабет.

Клінічна класифікація дисліпідемій наведена у таблиці 1.2.1.

**Таблиця 1.2.1.**

**Клінічна класифікація дисліпідемій**

Первинні дисліпідемії	Вторинні дисліпідемії
1. Звичайна (полігенна) дисліпідемія	Найбільш часті причини розвитку: цукровий діабет;
2. Сімейна (частіше моногенна) дисліпідемія	зловживання алкоголю;
Сімейна дисліпідемія	гіпотиреоз;
Сімейна комбінована гіперліпідемія	хронічна ниркова недостатність;
Сімейна ендогенна гіпертригліцеридемія	нефротичний синдром;
Дисбеталіпопротеїдемія	обструктивні захворювання нирок;
Сімейна хіломікронемія	лікування бета-блокаторами, діуретиками, кортикостероїдами та ін.

У клінічній класифікації дисліпідемій Українського наукового суспільства кардіологів (2003 р.) рівні ліпідів крові вважають патологічно підвищеними, якщо:

- 1) показник загального холестерину більше 5,2 ммоль/л (240 мг/дл);
- 2) холестерину ЛПНЩ більше 4,1 ммоль/л (160 мг/дл);
- 3) трігліцеридів більше 2,3 ммоль/л (200 мг/дл).

Класифікація ліпідних порушень, заснована на зміні профілю ліпопротеїнов плазми при їх електрофоретичному розділенні або ультрацентрофугуванні, була розроблена Дональдом Фредріксоном в 1965. Класифікація Фредріксона прийнята Всесвітньою організацією охорони здоров'я як міжнародна стандартна номенклатура гіперліпідемій (табл. 1.2.2).

Проте, вона не враховує рівень ЛПВЩ, який є важливим чинником, що знижує ризик атеросклерозу, а також роль генів, що викликають ліпідні порушення.

Таблиця 1.2.2.

## Класифікація гіперліпідемій за Д. Фредріксоном

Гіперліпопротеїнемія	Синоніми	Етіологія	Виявлене порушення
Тип I	Первинна гіперліпопротеїнемія, Спадкова гіперхіломікронемія	Знижена ліпопротеїназа (ЛПЛ) або порушення активатора ЛПЛ - апоС2	Підвищенні хіломікрони
Тип IIa	Полігенна гіперхолестеринемія, Спадкова гіперхолестеринемія	Недостатність ЛПНЩ-рецептора	Підвищенні ЛПНЩ
Тип IIb	Комбінована гіперліпідемія	Зниження ЛПНЩ-рецептора та підвищений апоВ	Підвищенні ЛПНЩ, ЛПДНЩ и тригліцериди
Тип III	Спадкова дис-бета-ліпопротеїнемія	Дефект апоЕ (гомозиготи апоЕ 2/2)	Підвищенні ЛПНЩ
Тип IV	Ендогенна гіперліпідемія	Посилене утворення ЛПДНЩ та їх заміщений розпад	Підвищенні ЛПДНЩ
Тип V	Спадкова гіпертригліцеридемія	Посилене утворення ЛПДНЩ та знижена ліпопротеїназа	Підвищенні ЛПДНЩ та хіломікрони

Гіперліпопротеїнемія I типа. Рідкий тип гіперліпідемії, який розвивається при недостатності ЛПЛ або дефекту в білці-активаторі ЛПЛ, — апоС2. Виявляється в підвищеному рівні хіломікрон, класі ліпопротеїнов, що переносять ліпіди від кишечника в печінку. Частота цієї, що зустрічається в загальній популяції — 0,1 %.

Гіперліпопротеїнемія II типа. Найбільш часта гіперліпідемія. Характеризується підвищенням холестерину ЛПНЩ. Підрозділяється на типів IIa і IIb залежно від відсутності або наявності високих тригліцеридов.

Тип IIa. Ця гіперліпідемія може бути спорадичною (в результаті неправильного живлення), полігенною або спадковою. Спадкова гіперліпопротеїнемія IIa типа розвивається в результаті мутації гена ЛПНЩ-рецептора (0.2 % популяції) або гена апоВ (0.2 % популяції). Родинна або спадкова форма виявляється ксантомами і раннім розвитком серцево-судинних захворювань

Тип IIb. Цей підтип гіперліпідемії супроводиться підвищеною концентрацією тригліцеридов в крові у складі ЛПДНЩ. Високий рівень ЛПДНЩ виникає через посилене утворення головного компонента ЛПДНЩ

— тригліцеридов, а також ацетилю-кофермента А і апоВ-100. Рідшою причиною цього порушення може бути сповільнений кліренс (видалення) ЛПНЩ. Частота, що зустрічається цього типа в популяції — 10 %. До цього підтипу відносяться також спадкова комбінована гиперліпопротеїнемія і вторинна комбінована гиперліпопротеїнемія (як правило при метаболічному синдромі).

Гиперліпопротеїнемія III типа. Виявляється збільшенням хіломікронів і ЛППП, тому називається ще діс-бета-ліпопротеїнемія. Найбільш часта причина — порушення зв'язування з ЛПНЩ-рецептором. Зустрічається в загальній популяції — 0,02 %.

Гиперліпопротеїнемія IV типа. Цей підтип гіперліпідемії характерний підвищеною концентрацією тригліцеридів, тому також називається гипертригліцеридемією. Зустрічається в загальній популяції — 1 %.

Гиперліпопротеїнемія V типа. Цей тип гіперліпідемії багато в чому схожий на I типа, але виявляється не лише високими хиломікронами, але і ЛПДНЩ.

Аналіз імовірних метаболічних чинників, що впливають на розвиток діабетичних макро- та мікроангіопатій, дозволить підвищити достовірність визначення ШКФ та тим самим покращити рівень ранньої діагностики та прогноз захворювання взагалі.

## **РОЗДІЛ 2**

### **МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ**

Роботу виконано у медичному інституті Сумського державного університету на клінічній базі кафедри сімейної медицини з циклом ендокринології (завідувач кафедри – доктор медичних наук, професор С.В. Попов) у ендокринологічному відділенні комунального закладу “Сумська обласна клінічна лікарня” (СОКЛ).

#### **2.1. Загальна характеристика хворих**

На базі ендокринологічного відділення Сумської обласної клінічної лікарні обстежено 104 хворих на цукровий діабет, ускладнений нефропатією та дисліпідемією, у віці від 22 до 68 років (середній вік  $50,2 \pm 1,42$  роки), серед них 63 чоловіків (60,58 %) і 41 жінок (39,42 %). За даними анамнезу на момент маніфестації ЦД вік пацієнтів складав від 12 до 69 років. Середній вік складав (54,28 %) років. Обтяженість сімейного анамнезу щодо захворювання на ЦД у 46 (43,75 %) випадків.

Характеристика клінічної картини на момент надходження до ендокринологічного відділення СОКЛ відповідала стадії декомпенсації цукрового діабету, що підтверджувалось клінічними проявами, середнім рівнем глікозильованого гемоглобіну ( $7,9 \pm 0,4$ ) %, середнім рівнем глікемії натще ( $10,4 \pm 0,8$ ) ммоль/л та ін. На момент закінчення стаціонарного лікування клінічні та лабораторні дані відповідали стадії компенсації у 44 (46,25%) пацієнтів, стадії субкомпенсації у 60 (53,75 %) осіб.

З урахуванням даних, отриманих у результаті обстеження були сформульовані критерії включення пацієнтів до груп обстеження та критерії виключення з них під час виконання основного дослідження.

Критеріями включення в групи була наявність у хворих ДН та дисліпідемій, критеріями виключення була хронічна хвороба нирок 5 ст., діабетична ангіопатія нижніх кінцівок 3-4ст., діабетична ступня 3-5ст.

На групи було поділено всіх хворих за таким показником, як добова протеїнурія (мікроальбумінурія, протеїнурія).

З них до 1 групи увійшло 36 чоловік (34,6%), з селективною мікроальбумінурією в сечі або без втрати білка з сечею, до 2 групи увійшло 40 чоловік (36,9%) з мікроальбумінурією, до 3 групи увійшло 26 чоловік (25%), які мали протеїнурію.

Діагнози на момент проведення дослідження було верифіковано згідно сучасних діагностичних критеріїв [7, 25, 53, 59].

## **2.2. Методи дослідження**

Для оцінки стану хворих, визначення особливостей впливу ДЛ та ДН на перебіг ЦД оцінювались результати клінічних, лабораторних та інструментальних методів дослідження.

### **2.2.1. Клінічне обстеження**

Анамнестичні дані;

Результати фізикального обстеження (у т.ч. – визначення індексу маси тіла (ІМТ) за формулою Кетле:  $ІМТ = \text{вага тіла (кг)}/\text{зріст (см)}^2$ ).

### **2.2.2. Лабораторні дослідження.**

#### **2.2.2.1. Аналізи крові:**

Клінічний аналізи крові;

Моніторинг глікемічного профілю (чотириразове на протязі доби визначення концентрації глюкози у крові). Визначення проводили глюкозооксидантним методом (показник норми 3,3 – 5,5 ммоль/л); Біохімічний аналіз крові (за допомогою стандартних методів на апараті «Cobas I Mira», за допомогою реактивів фірми «Spinreact»): креатиніну кінетичним методом за Яффе (показник норми для чоловіків 62 - 124 мкмоль/л, для жінок 44 - 97 мкмоль/л); сечовини уреазним методом (показник норми 2,5 – 6,4 ммоль/л); ЗХС ферментативним методом (показник норми 3,1 – 5,2 ммоль/л); ХС ЛПВЩ ферментативним методом (показник норми 0,9 – 1,9 ммоль/л); ХС ЛПДНЩ за формулою Friedwald W.T. (1972): ХС ЛПДНЩ = ТГ/2,2 (показник норми для чоловіків 0,20 – 0,80 ммоль/л, для жінок 0,18 – 0,70 ммоль/л); ХС ЛПНЩ за формулою Friedwald W.T. (1972): ХС ЛПНЩ = ЗХС – (ХС ЛПДНЩ+ ХС ЛПВЩ) (показник норми для чоловіків 2,25 – 4,82 ммоль/л, для жінок 1,92 – 4,51 ммоль/л); ТГ ферментативним методом (показник норми 0,55 – 1,65 ммоль/л); індекс атерогенності (ІА) розраховували за формулою Клімова Н.А.: ІА = (ЗХС - ХС ЛПВЩ)/ ХС ЛПВЩ (показник норми 2,0 – 3,5);

### **2.2.2.2 Діагностика хронічної ниркової недостатності (визначення функції нирок).**

Визначення швидкості клубкової фільтрації (ШКФ) за формулою:

а) Кокрофта-Голта:

Для чоловіків (норма 100-150 мл/хв):  $1,23 \times (140 - \text{вік (роки)}) \times \text{вага (кг)} / \text{креатинін крові (мкмоль/л)}$

Для жінок (норма 85-130 мл/хв):  $1,05 \times (140 - \text{вік (роки)}) \times \text{вес (кг)} / \text{креатинін крові (мкмоль/л)}$

б) Формула MDRD:

Чоловіки:  $186 \times \text{креатинін (мг\%)}^{-1,154} \times \text{вік}^{-0,203}$

Жінки:  $186 \times \text{креатинін (мг\%)}^{-1,154} \times \text{вік}^{-0,203} \times 0,742$

Креатинін (мг%) = Креатинін (мкмоль/л) : 88

### **2.2.2.3. Аналізи сечі**

Клінічний аналіз сечі;

Аналіз сечі на глюкозу глюкозооксидантним методом (у нормі глюкоза у сечі не виявляється);

Аналіз сечі на добову протеїнурію за допомогою стандартних методів на апараті «Cobas I Mira», за допомогою реактивів фірми «Spinreact» (показник норми до 30 мг/добу);

Проба Реберга: швидкість клубочкової фільтрації за кліренсом ендogenous креатиніну (показник норми 80 – 120 мл/хв.); канальцева реабсорбція (показник норми 97 – 99 %).

### **2.3. Інструментальні дослідження:**

Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини проводилось за допомогою апарату Toshiba “Applio” конвексним датчиком з частотою 2,5-7,5 МГц. Оцінювались розміри, ехогенність, однорідність органів черевної порожнини та зачеревного простору.

Вимірювання артеріального тиску за допомогою сфігмоманометра (“Microlife”). Перед вимірюванням АТ пацієнту надавали короткочасний відпочинок протягом 3–5 хвилин. Вимірювання проводили завжди на одній і тій самій руці, під час першого огляду — на обох. САТ визначали з появою тонів Короткова, ДАТ — із повним їх зникненням.

## РОЗДІЛ 3

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ

#### 3.1. Типи метаболічних порушень у хворих на цукровий діабет

1-ша група - 36 пацієнтів (34,6 %) з показниками протеїнурії менш ніж 0,03 мг/добу. Середній вік пацієнтів ( $54 \pm 3,2$ ) роки, середній анамнез ЦД ( $7 \pm 1,5$ ) років.

2-га група – 40 пацієнта (36,9 %) з показниками протеїнурії від 0,03 до 0,3 мг/добу. з ЦД 1 типу з анамнезом захворювання понад 5 років. Середній вік пацієнтів ( $49 \pm 6,1$ ) років, середній анамнез ЦД ( $15,3 \pm 2,1$ ) років.

3-тя група – 26 пацієнтів (25 %) з показниками протеїнурії більш ніж 0,3 мг/добу. Середній вік пацієнтів складав ( $40 \pm 4,4$ ) років, середній анамнез ЦД ( $11,2 \pm 2,1$ ) років.

Діагнози ЦД та ДЛ, а також діабетичної нефропатії на момент проведення дослідження було верифіковано згідно сучасних діагностичних критеріїв [7, 25, 53, 59].

Характеристика клінічної картини в трьох групах відповідала стадії субкомпенсації ЦД, що підтверджувалось як клінічно (відсутність спраги, сухісті у порожнині рота, схуднення, поліурії), так і лабораторно (глікемія натще менше 7,8 ммоль/л (середній рівень  $7,3 \pm 0,4$  ммоль/л), рівень глікозильованого гемоглобіну менше 7,5 %, (середній рівень  $7,1 \pm 0,3$  %)).

Серед обстежених хворих на ЦД всі мали таке ускладнення, як ДН, та 57 (71,25%) хворих мали ускладнення на ДЛ.

У всіх пацієнтів 1-ї – 3-ї груп визначали рівні загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ), холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) та тригліцеридів (ТГ) у плазмі крові, а також розраховували індекс атерогенності (ІА).



Отримані дані щодо середніх рівнів показників ліпідного обміну у плазмі крові, індексу атерогенності та ІМТ як одного з показників, що характеризують обмін ліпідів в організмі, наведено у табл. 3.1.1

Таблиця 3.1.1

## Показники ліпідного обміну у групах обстежених хворих

Показник	1 група, n = 36	2 група, n = 40	3 група, n = 26	P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>	P <sub>3</sub>
ЗХС, ммоль/л	6,26±0,67	6,39±0,22	6,68±0,67	p>0,05	p>0,05	p>0,001
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,44±0,02	1,44±0,16	1,18±0,14	p>0,05	p>0,05	p>0,001
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,31±0,27*	3,23±0,42	4,14±0,49	p>0,05	p>0,05	p>0,001
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,45±0,01	0,52±0,12	0,85±0,17	p>0,05	p>0,05	p>0,001
ТГ, ммоль/л	1,11±0,06	1,32±0,13	1,54±0,22	p>0,05	p>0,05	p>0,001
ІА	2,2±0,16	2,91±0,67	4,45±0,44	p<0,05	p>0,05	p>0,001
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	24,6±0,1	28,75±0,65	27,06±1,22	p>0,05	p>0,05	p>0,001

Примітка :

\* - статистично достовірні розбіжності відносно 1-ї групи (p<0,05);

\*\* - статистично достовірні розбіжності відносно 1-ї групи (p<0,001);

P<sub>1</sub> - статистично достовірні розбіжності між 1-ю та 2-ю групами;

P<sub>2</sub> - статистично достовірні розбіжності між 2-ю та 3-ю групами.

P<sub>3</sub> - статистично достовірні розбіжності між 1-ю та 3-ю групами.

Середні рівні ЗХС перевищували нормативні показники у всіх трьох групах. У пацієнтів, що входили до складу 2-ї та 3-ї груп, це відбувалося за рахунок ХС ЛПДНЩ, який перевищував нормальні значення, та гранично високих рівнів (у межах нормативних показників) ХС ЛПНЩ.

Середні рівні ХС ЛПВЩ, та ТГ у всіх групах знаходились у нормативних межах, ХС ЛПНЩ у 2-й та 3-й групах перевищував нормативний показник. Найнижчий серед обстежених пацієнтів рівень антиатерогенного ХС ЛПВЩ спостерігався у хворих 1-ї групи, що у сукупності з високими рівнями атерогенних фракцій ХС, зумовлювало достовірно високі (відносно 1-ї групи) значення ІА, які перевищували нормативний показник.

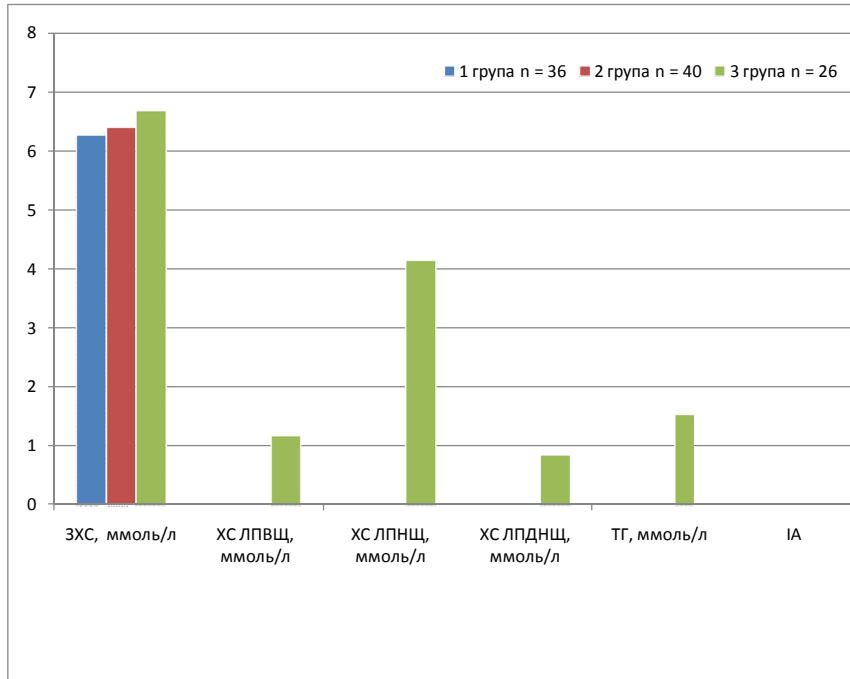
Однак, при порівнянні 1-ї та 3-ї груп достовірних розбіжностей показників ліпідного спектру не було виявлено. Серед хворих, які входили до складу 2-ї групи, дещо вищий за нормативну межу рівень ЗХС поєднувався з відносно високим рівнем ХС ЛПВЩ, що, найбільш імовірно, відіграло компенсаторну роль, і, як результат – ІА знаходився у всіх пацієнтів цієї групи у межах норми.

Співвідношення між групами відображені в діаграмі 3.1.1.

Таким чином, 1 група має тільки рівень підвищеного ЗХС, 2 група має Іа тип дсиліпідемії, 3-тя група - ІІІ тип дисліпідемій.

Діаграма 3.1.1

**Середні рівні показників ліпідного обміну у плазмі крові, індекс атерогенності та індексу маси тіла у групах обстежених хворих**



Порівняльну характеристику клінічної картини у хворих на цукровий діабет та ожиріння наведено в таблиці 3.1.2.

Таблиця 3.1.2

**Порівняльна характеристика клінічної картини у хворих  
на цукровий діабет та ожиріння**

Показник		1 група, n = 36	2 група, n = 40	3 група, n = 26
середній анамнез ЦД, роки		11,2±2,	15,3±2,1	17±1,5
ІМТ за Кетле, кг/м <sup>2</sup>		24,6±0,1	27,1±1,22	28,7±0,6
Наявність ожиріння	1 ступінь	-	5 (11,8%)	7 (9,61%)
	2 ступінь	-	14 (56,95%)	9(15,38 %)
	3 ступінь	-	7 (31,25 %)	17(65,38 %)
	4 ступінь	-	-	7 (9,61 %)

Діагнози було верифіковано за результатами комплексного обстеження згідно сучасних діагностичних критеріїв [20, 21, 60].

В 1-й групі пацієнти мали нормальні показники ІМТ, серед них не було виявлено жодного випадку ожиріння, що можна пояснити відносно нетривалим анамнезом ЦД.

Ожиріння різного ступеню було виявлено у переважної більшості пацієнтів 2-ї групи – 1 ступеню 9,61%, 2 ступеню 15,38%, 3 ступеню 65,38%, 4 ступеню 9,61% та 3-ї групи - 1 ступеню 11,8%, 2 ступеню 56,95%, 3 ступеню 31,25%. Достовірно високий ІМТ у хворих 2-ї групи а також більш висока кількість випадків ожиріння в цій групі, порівняно з хворими в першій групі.

Таким чином в другій та третій групах пацієнти з ЦД мали більш виражений ступінь ожиріння та більш виражені хронічні ускладнення ЦД.

### 3.2. Характеристика темпів прогресування хронічних ускладнень ЦД на тлі дисліпідемій

Клінічна картина та прогноз цукрового діабету зумовлені ступенем прогресування хронічних макро- та мікроангіопатій. Верифікація діагнозів хронічних ускладнень цукрового діабету була проведена за результатами комплексу клініко-лабораторних досліджень згідно сучасних діагностичних критеріїв [7, 53].

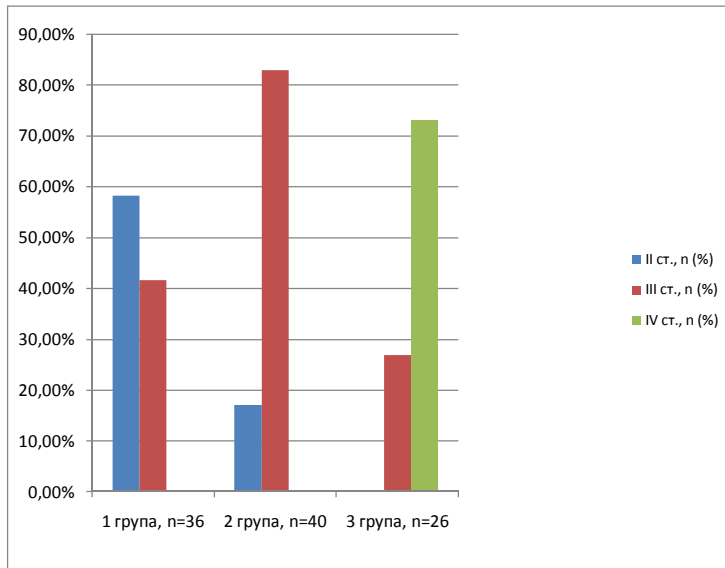
Таблиця 3.2.1

#### Порівняльна характеристика клінічної картини у хворих на цукровий діабет за наявністю та ступенем хронічних ускладнень

Хронічне ускладнення ЦД		1 група, n = 36	2 група, n = 40	3 група, n = 26
Діабетична нефропатія	всього, n (%)	36 (100 %)	40 (100 %)	26 (100 %)
	II ст., n (%)	21 (58,33 %)	7 (17,5 %)	-
	III ст., n (%)	15 (41,6 %)	33 (82,5 %)	7 (26,93%)
	IV ст., n (%)	-	-	19 (73,07 %)
Діабетична ретинопатія	всього, n (%)	36 (100 %)	40 (100 %)	26 (100 %)
	I ст., n (%)	26 (72,22%)	18 (45 %)	9 (34,61 %)
	II ст., n (%)	10(27,78%)	22 (65 %)	17 (65,38 %)
Діабетична енцефалопатія	всього, n (%)	36 (100 %)	40 (100 %)	26 (100 %)
	I ст., n (%)	15 (41,67%)	15 (37,5 %)	8 (30,77 %)
	II ст., n (%)	21 (58,33 %)	25 (62,5 %)	18 (69,23 %)
Діабетична полінейропатія	всього, n (%)	36 (100 %)	40 (100 %)	26 (100 %)
	форма	сенсорна	сенсорна	сенсорна
Діабетична ангіопатія нижніх кінцівок	всього, n (%)	36 (100 %)	40 (100 %)	26 (100 %)
	I ст., n (%)	27 (75 %)	25 (62,5 %)	8 (30,77 %)
	II ст., n (%)	9 (25%)	15 (37,5 %)	15 (57,9 %)
	III ст., n (%)	-	-	3 (11,53 %)

Співвідношення між групами за ступенем важкості діабетичної нефропатії у процентному відношенні наведені в діаграмі 3.2.1

Діаграма 3.2.1



В 3-й групі пацієнти мали більшість ускладнень ЦД: виражену нефропатію, непроліферативну та проліферативну ретинопатію. Всі пацієнти цієї групи мали енцефалопатію та периферичну дистальну симетричну сенсорну полінейропатію. Це можна пояснити тривалим анамнезом ЦД.

Діабетичну нефропатію мали пацієнти всіх трьох груп, але у процентному відношенні більш виражену мали пацієнти 3-ої групи. Проліферативну ретинопатію мали пацієнти в більшому процентному відношенні 1-ої та 3-ої груп. Діабетичну енцефалопатію мали всі пацієнти трьох груп. Полінейропатію мали пацієнти всіх трьох груп. Дистальну симетричну ангіопатію нижніх кінцівок в вираженій формі мали пацієнти 2-ої та 3-ої груп.

Таким чином, у хворих 1 групи 58,33% пацієнтів мали II ст. нефропатії, 47% - III ст., у хворих 2 групи – 18% пацієнтів мали II ст., 83% - III ст., в 3 групі – 26,93% пацієнтів мали III ст., 73,07% - IVст, що свідчить про те, що пацієнти з 3 групи мали виражену нефропатію.

### **3.3. Результати оцінки функціональної активності нирок при діабетичній нефропатії на тлі дисліпідемій**

Оцінка функціональної активності нирок у хворих всіх груп проводилась рутинним методом з визначенням 24 – годинного кліренсу ендogenous креатиніну та за допомогою стандартизованих розрахункових формул. Проба Реберга-Тарєєва потребує збору сечі за тривалий період часу, що обтяжливо для пацієнтів з діабетичною поліурією та призводить до помилок. Використання ендogenous креатиніну сировотки для оцінки ШКФ передбачає стабільний стан хворих, а враховуючи лабільність перебігу діабету у більшості пацієнтів, результати можуть бути не достовірними.

Найбільш визнаними для діагностики хронічної ниркової недостатності в сучасній нефрології є формула MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study) та формула Cockcroft-Gault. Остання була розроблена для оцінки кліренсу креатиніну у чоловіків, для жінок був запропонований коефіцієнт для корекції з урахуванням відмінностей у масі м'язів. Тому в клінічній практиці виникають розбіжності у визначенні ступеню ниркових функціональних змін.

#### **Проба Реберга-Тарєєва:**

$$F=(C_m/C_p)*V,$$

де F — швидкість клубкової фільтрації,

C<sub>m</sub> — вміст креатиніну в сечі,

C<sub>p</sub> — вміст креатиніну в плазмі крові,

V — об'єм сечі, видалений за одну хвилину в мл;

**Формула Кокрофта-Голта:**

Для чоловіків (норма 100-150 мл/хв):  $1,23 \times (140 - \text{вік (роки)}) \times \text{вага (кг)} / \text{креатинін крові (мкмоль/л)}$

Для жінок (норма 85-130 мл/хв):  $1,05 \times (140 - \text{вік (роки)}) \times \text{вес (кг)} / \text{креатинін крові (мкмоль/л)}$

**Формула MDRD:**

Чоловіки:  $186 \times \text{креатинін (мг\%)}^{-1,154} \times \text{вік}^{-0,203}$

Жінки:  $186 \times \text{креатинін (мг\%)}^{-1,154} \times \text{вік}^{-0,203} \times 0,742$

Креатинін (мг%) = Креатинін (мкмоль/л) : 88.

Отримані дані щодо середніх рівнів показників добової протеїнурії та швидкості клубкової фільтрації наведені у табл. 3.3.1, 3.3.2.

**Таблиця 3.3.1****Середні рівні показників швидкості клубкової фільтрації**

Показник	1 група, n = 36	2 група, n = 40	3 група, n = 26
<b>Cockroft-Gault</b>	152,94±16,23	126,53±5,74*	103,02±10,84*
<b>MDRD</b>	123,42±13,25	112,69±12,93	81,64±6,73
<b>ШКФ(пр.Реберга)</b>	109,05±14,30	89,14±4,60*	79,73±13,95*

Примітка : \* - статистично достовірні розбіжності відносно 1-ї групи (p<0,001).

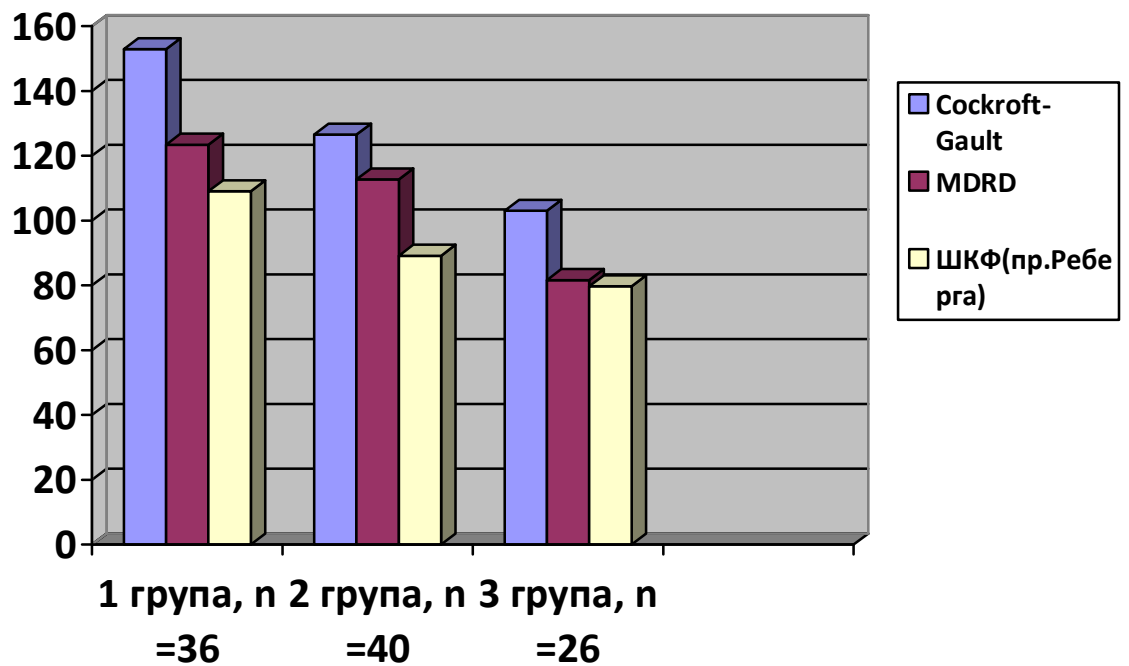
Достовірність з результатами розрахунків за формулою MDRD є тільки в третій групі.

На діаграмі 3.3.1 наглядно висвітлено різниці між рівнями ШКФ, отриманими за допомогою різних методів у кожній групі хворих. Результати ШКФ, що розраховані за формулою Cockroft-Gault, підвищені у середньому



на 20% по відношенню до інших методів. Використання цієї методики для визначення ступеню діабетичної нефропатії ускладнює можливість ранньої діагностики, особливо на стадіях, що характеризуються гіперфільтрацією.

Діаграма 3.3.1

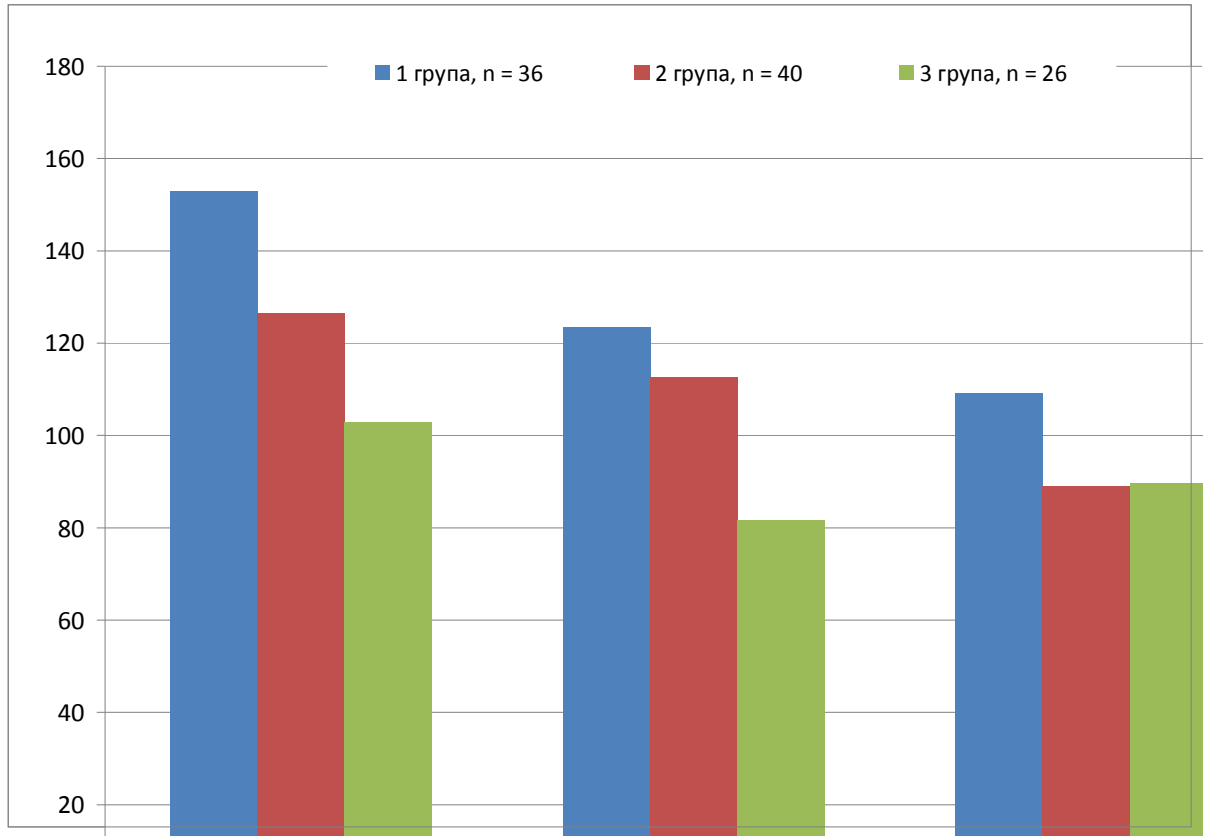


Різниця результатів при розрахунках за методом Реберга-Тареева та MDRD має межі від 0,08% у 3-й групі хворих до 11% у 1-й групі. Тобто у межах нормальних значень ШКФ розбіжностей у визначенні фільтраційної активності нирок між даними методами фактично немає, що відображено у діаграмі 3.3.2.

За показником ШКФ в 1-й групі хворі мали переважно II стадію та III стадію діабетичної нефропатії, в 2-й групі на тлі IIa типу дисліпідемій хворі мали II та III стадії діабетичної нефропатії з переважанням III ст., а в 3-й групі на фоні III типу дисліпідемій хворі мали як III, так і IV стадії нефропатії, тобто найбільш тяжкий перебіг нефропатії.

Діаграма 3.3.2.

## Середні рівні показників швидкості клубкової фільтрації



Таким чином, найбільш чутливим та специфічним до діагностики ранніх стадій діабетичної нефропатії є визначення ШКФ у пробі Реберга та за методикою MDRD.

Результати, отримані при визначенні добової протеїнурії у хворих 1-ї, 2-ї та 3-ї груп, корелюють з даними ШКФ та клінічними проявами діабетичної нефропатії (табл. 3.3.2).

Таблиця 3.3.2

## Середній рівень добової протеїнурії в групах досліджених хворих

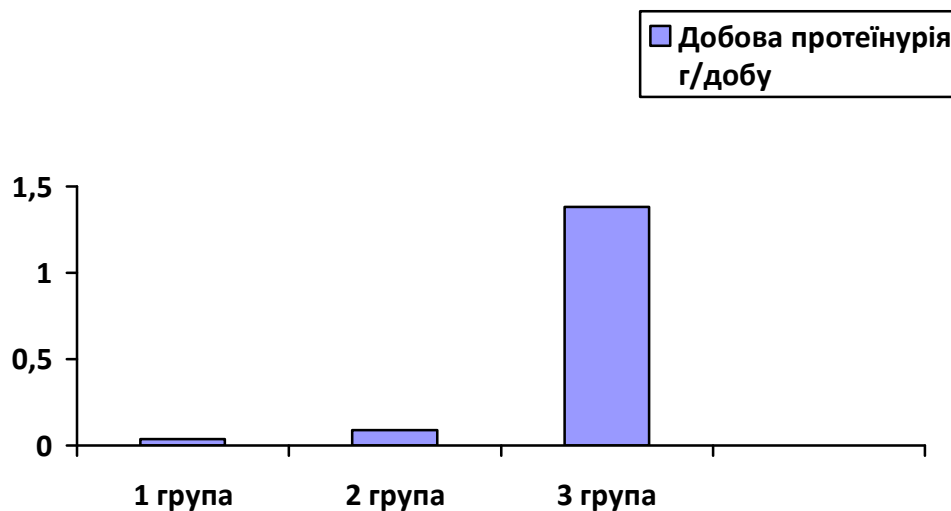
Показник	3 група, n = 36	2 група, n = 40	1 група, n = 26
Добова протеїнурія г/добу	0,038 ± 0,003*	0,09 ± 0,01*	1,38±0,37

Примітка : \* - статистично достовірні розбіжності відносно 1-ї групи (p<0,001).

На діаграмі 3.3.3 висвітлено достовірну різницю у ступенях втрати білка хворими 3-ї групи у порівнянні з 1-ю та 2-ю групою хворих.

Діаграма 3.3.3

## Середній рівень добової протеїнурії в групах досліджених хворих



Порівняльна характеристика показників ліпідного обміну, добової протеїнурії та ШКФ у хворих 1-ї, 2-ї та 3-ї груп наведено у таблицях 3.3.3; 3.3.4; 3.3.5.

**Таблиця 3.3.3**

**Середній рівень діабетичної протеїнурії та швидкості клубкової фільтрації в обстежених хворих**

Показник	1 група, n = 36	2 група, n = 40	3 група, n = 26
Cockcroft-Gault	152,94±16,23	126,53±5,74	103,02±10,84
MDRD	123,42±13,25	112,69±12,93*	81,64±6,73*
ШКФ(пр.Реберга)	109,05±14,30	89,14±4,60*	89,73±13,95*
Добова протеїнурія г/добу	0,038 ± 0,003	0,09 ± 0,01*	1,38±0,37*

Примітка : \* - статистично достовірні розбіжності відносно 1-ї групи (p<0,001).

**Таблиця 3.3.4**

**Середній рівень добової протеїнурії, загального холестерину та індексу маси тіла у обстежених хворих**

Показник	1 група, n = 36	2 група, n = 40	3 група, n = 26
Добова протеїнурія г/добу	0,038 ± 0,003	0,09 ± 0,01*	1,38±0,37*
ЗХС, ммоль/л	6,26±0,67	6,39±0,22	6,68±0,67
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	24,6±0,1	28,75±0,65	27,06±1,22

Примітка : \* - статистично достовірні розбіжності відносно 1-ї групи (p<0,001).

В усіх трьох групах пацієнти мають підвищений рівень ЗХС, протеїнурію та мікроальбумінурію, підвищений рівень ІМТ у 2-й та 3-й групах, але у співвідношенні пацієнти 3-ої групи мали найвищі показники ЗХС ( $6,68 \pm 0,67$  ммоль/л) та добову протеїнурію  $1,38 \pm 0,37$  г/добу.

Таблиця 3.3.5

**Середній рівень добової протеїнурії та креатинину  
у обстежених хворих**

Показник	1 група, n = 36	2 група, n = 40	3 група, n = 26
Добова протеїнурія г/добу	$0,038 \pm 0,003$	$0,09 \pm 0,01$	$1,38 \pm 0,37$
Креатинин мкмоль/л	$68,66 \pm 6,68$	$72,55 \pm 2,54$	$92,5 \pm 6,81$

Рівень креатинину сировотки є мінімальним у 1-й групі та максимальним у 3-й групі, досягая патологічного значення лише у хворих 3-ї групи. Аналогічні відмінності спостерігаються і при аналізі добової протеїнурії. Порівнюючи ці результати з даними ШКФ у різних групах, можна дійти висновку, що розрахункова формула MDRD та метод Реберга-Тареева дозволяють виявити незначні порушення функціональної активності нирок навіть при нормальному рівні креатинину.

## ВИСНОВКИ

1. Хворі на цукровий діабет всіх досліджуваних груп мали лабораторні ознаки дисліпідемій: 1 група має тільки рівень підвищеного ЗХС, 2 група має Іа тип дисліпідемії, 3-тя група - ІІІ тип дисліпідемій.

2. Результати ШКФ, що розраховані за формулою Cockcroft-Gault, дають підвищені результати у середньому на 20% по відношенню до інших методів. Використання цієї методики для визначення ступеню діабетичної нефропатії ускладнює можливість ранньої діагностики, особливо на стадіях, що характеризуються гіперфільтрацією.

3. Різниця результатів при розрахунках за методом Реберга-Тареева та MDRD має межі від 0,08% у 3-й групі хворих до 11% у 1-ій групі. Тобто у межах нормальних значень ШКФ розбіжностей у визначенні фільтраційної активності нирок між даними методами фактично немає. Тобто найбільш чутливим та специфічним до діагностики ранніх стадій діабетичної нефропатії є визначення ШКФ у пробі Реберга та за методикою MDRD.

4. Результати, отримані при визначенні дисліпідемій у хворих 1-ї, 2-ї та 3-ї груп, корелюють з даними ШКФ та клінічними проявами діабетичної нефропатії. За показником ШКФ в 1-й групі хворі мали переважно ІІ стадію та ІІІ стадію діабетичної нефропатії, в 2-й групі на тлі Іа типу дисліпідемій хворі мали ІІ та ІІІ стадії діабетичної нефропатії з переважанням ІІІ ст., а в 3-й групі на фоні ІІІ типу дисліпідемій хворі мали як ІІІ, так і ІV стадії нефропатій, тобто найбільш тяжкий перебіг нефропатії.

5. Таким чином, корекція ліпідного дисбалансу призведе до позитивного впливу на патогенез діабетичної нефропатії.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Рання діагностика дисліпідемій повинна бути скринінговою у кожного хворого на цукровий діабет, що може попередити прогресування ускладнень у більшості хворих.

2. Починати моніторинг та лікування хронічних ускладнень не через «деякий» час після маніфестації діабету, а одразу з першими ознаками захворювання.

3. За наявності дисліпідемій профілактика не повинна обмежуватися тільки модифікацією образу життя, але включати своєчасну гіполіпідемічну терапію, яка може подовжити життя хворого на цукровий діабет.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Балаболкин М. И. Функциональное состояние симпатико-адреналовой системы на этапах формирования поздних осложнений сахарного диабета / М.И. Балаболкин, Т. Е. Чернышова // Терапевтический архив. - 2003.
2. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Майоров Ф.Ю., Анциферов М.Б. Этиология и патогенез сахарного диабета типа 2 . / В кн. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет.- Москва: Универсум паблишинг.- 2003.
3. Балаболкин, М. И., Клебанова, Е. М. Роль окислительного стресса в патогенезе сосудистых осложнений диабета // Пробл.эндокрин. 2000. № 6.
4. Балаболкин, М. И., Клебанова, Е. М., Креминская, В. М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний. М., 2002.
5. Дедов И. И. Диабетическая нефропатия / И. И. Дедов, М. В. Шестакова. - М.: УниверсумПаблишинг, 2000.Красовська К.О., 2005; Зубкова Г.А. и соавт., 2003
6. Кравчун Н.А., Караченцев Ю.И., Гончарова О.А. и др., Харьков, 2008г.
7. Добронравов В. А. и соавт., 2001.
8. «Роль порушення обміну ліпідів у прогресуванні діабетичної нефропатії», Автореферат, Ганіна О.В., Харків, 2008.
9. «Дислипидемии у больных сахарным диабетом 2 типа», Автореферат, Сыдыкова Л.А., Саха, 2006.
10. Зверев Я.Ф., Брюханов В.М. // Нефрология – 2000г
11. Мухин Н.А. // Нефрология -2000г.
12. Мкртумян А.М. Тиазолидиндионы: действительно ли много шума из ничего? Эффективная фармакотерапия в эндокринологии. 2008. №1



13. Мычка В.Б., Чазова И.Е. Гиполипидемическая терапия у больных сахарным диабетом: фокус на Симвастатин. Эффективная фармакотерапия в эндокринологии. 2008. №1,6-8
14. Мамедов М.Н. Дебаты о целесообразности применения фибратов для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений. Обзоры клинической кардиологии. Приложение №1. 2007.
15. Юрьева Э. А., Длин В. В. Обменные нефропатии у детей. В кн.: Дисметаболические нефропатии, мочекаменная болезнь и нефрокальциноз у детей. М., 2005.
16. Коровина Н. А., Захарова И. Н., Гаврюшова Л. П. и др. Дисметаболические нефропатии у детей: диагностика и лечение (руководство для врачей). М., 2007.
17. Яковенко, Э. П., Григорьев, П. Я. Хронические заболевания печени, диагностика и лечение // Рус.мед.жур., 2003.
18. Шевченко, О. П., Праскурничий, Е. А., Шевченко, А. О. Метаболический синдром. М., 2004.
19. Чазова, И. Е., Мычка, В. Б. Метаболический синдром. М., «Медиа Медика», 2004.
20. Клиническая эндокринология / под редакцией Старковой Н. П. Питер., 2002.
21. Бутрова, С. А., Дугоева, Ф. Х. // Ожирение и метаболизм. 2004. № 1.
22. Клебанова Е.М.. Влияние диетотерапии на состояние углеводного, липидного обменов и содержание грелина в сыворотке крови больных сахарным диабетом типа 2. // Вопросы питания.- 2007.
23. Андреева Е.Н., Абрамова Н.А., Александров А.А.. Эндокринология ГЭОТАР-Медиа 2008г.
24. Караченцев Ю.И., Казакова А.В., Кравчун Н.А., Ильиной И.М. 100 избранных лекций по эндокринологии. Харьков, 2009.
25. Боднар П.Н. Эндокринология. Винница, 2007.

26. Караченцев Ю.И., Микитюк М.Р., Полозова Л.Г., Хижняк О.О. Руководство по диагностике и лечению сахарного диабета. Харьков 2007.
27. Тронько М.Д. Довідник лікаря-ендокринолога. Київ, 2010.
28. Ефимов А.С., Зуева Н.А., Тронько Н.Д., Скробонская Н.А. Малая энциклопедия врача-эндокринолога. Киев, 2007.
29. «Показатели субклинического воспаления как маркеры неблагоприятного прогноза у пациентов с инфарктом миокарда ассоциированным с сахарным диабетом 2 типа». Автореферат., Осокина А.В., Кемерово, 2010.
30. Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушения обмена веществ., Москва. 2007.
31. Стандарти діагностики та лікування. «Здоров'я України». Київ, 2005.
32. Мазур Л.П. Типи дисліпідемій та їх корекція вобензимом і кверцетином у хворих на цукровий діабет, поєднаний зі стеатогепатитом : Тернопіль, 2007.
33. Аронов Д.М. Плеотропные эффекты симвастатина // Российский кардиологический журнал.- 2002 . № 4
34. Затевахин, И.И. Острая артериальная непроходимость. Клиническая классификация и тактика лечения / И.И. Затевахин, М.Ш. Цициашвили, В.Н. Золкин // Ангиология и сосудистая хирургия. 2002. - №2.
35. Аронов Д.М. Вторичная профилактика сердечно сосудистых заболеваний: роль статинов: Справочник практического врача. - 2002. - № 5.
36. Шестакова М.В. Дисфункция эндотелия причина или следствие метаболического синдрома? // Русский медицинский журнал. - 2001. - Т. 9. № 2.

37. Шестакова М.В., Брескина О.Ю.  
Инсулинорезистентность: патофизиология, клинические проявления, подходы к лечению // *Consilium medicum*. 2002. - Т. 4, № 10.
38. Сусеков А.В., Зубарева М.Ю., Кухарчук В.В. Heart Protection Study- исследование защиты сердца (по материалам симпозиума) // *Клиническая фармакология и терапия*. 2002. - № 11
39. Салтыков Б.Б. Иммуноморфологическое изучение диабетической микроангиопатии // *Арх. патологии*. 2000.
40. Кухарчук В.В. Современные подходы к терапии нарушений липидного обмена // *Врач*. 2002. - № 4.
41. Классификация, диагностика, лечение сахарного диабета и его поздних осложнений: методические рекомендации.-М., 2002.
42. Кутырина, И.М. Применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента при хронической почечной недостаточности /И.М. Кутырина, Н.Л. Лифшиц, В.А. Рогов // *Тер. арх.*-2002.-№6.
43. Шестакова, М.В. Диабетическая нефропатия (диагностика, профилактика, лечение) /М.В. Шестакова М., 2000.
44. Дедов, И.И. Федеральная целевая программа «Сахарный диабет». Национальные стандарты оказания помощи больным сахарным диабетом: методические рекомендации /И.И. Дедов, М.В. Шестакова, М.А. Максимова.- М., 2002.
45. Балаболкин, М.И. Диабетология /М.И. Балаболкин.-М., 2001
46. Есаян А.М. Ренальная дисфункция у пациентов с хронической почечной недостаточностью при назначении ингибиторов ангиотензин I-конвертирующего фермента / А.М. Есаян // *Нефрология*. — 2003. Т.7, №1.
47. Есаян А.М. Тканевая ренин-ангиотензиновая система почки. Новая стратегия ренопротекции / А.М. Есаян // *Нефрология*. 2002. - Т.6, №3.

48. Добронравов В.А. Современные подходы к диагностике и лечению диабетической нефропатии / В.А. Добронравов // Нефрология. 2003. — Т.7, №2.
49. Новые возможности компенсации сахарного диабета типа 1 и профилактики его сосудистых осложнений: пособие для врачей. — М., 2003.
50. Frazer F.L. Relationship between renal volume and increased rates in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus / F.L. Frazer, L.J. Palmer, A. Clarey // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 2001. - Vol.14.
51. Bazzi C. A modern approach to selectivity of proteinuria and tubulointerstitial damage in nephritic syndrome / C. Bazzi, C. Pettrini, V. Rizza et al. // Kidney Int. 2000. - Vol.58
52. O'Neill W.S. Sonographic evaluation of renal failure / W.S. O'Neill // Am J. Kidney Dis. -2000.
53. Wirta O. Renal findings and glomerular pathology in diabetic subjects / O. Wirta, H. Helin, J. Mustonen et al. // Nephrol. 2000. - Vol.84.
54. Andreelli, F. М. Проблемы и достижения комплексной терапии сахарного диабета 2 типа / F. М. Andreelli // Медикография. 2002. - Т. 24, № 1.
55. American Diabetes Association. Diabetes Care. 2004. 27.
56. Okopien B., Cwalina I., Lebek M and all. Pleotropic effects of micronized fenofibrate in patients with combined hyperlipidaemia. Pol. Merkuriusz. Lek 2002. 13.
57. Ryan K.E. McCance D.R., Powell L. and all. Fenofibrate and pioglitazone improve endothelial function and reduce arterial stiffness in obese glucose tolerant men. Atherosclerosis. 2007.
58. American diabetes association. Treatment of hypertension in adults with diabetes // Diabetes Care. – 2003.

59. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus // *Diabetes Care*. – 2003.
60. Makimattila S., Yitalo K., Schlenzka F. et al. Family histories type 1 diabetes and hypertension predict intima-media thickness in patients with type 1 diabetes // *Diabetologia*. - 2002.
61. Parving Hans-Henrik. Reducing microvascular and cardiovascular risk in patients with diabetes // *Nonyobyu – J. Jap. Diabet. Soc.* - 2003.
62. Porush J. M., Faubert P. F. Hypertension, diabetes mellitus and nephropathy. – London: Science Press, 2001.
63. Cadaval, R.A. Urinary excretion of glycosaminoglycane and albumin in experimental diabetes mellitus Text. / R.A. Cadaval, O. Kohlman, G.M. Michelacci // *Glycobiology*. 2000. - Vol. 10, N 2.
64. Edge, A. S. B. A specific structural of human glomerular basement membrane in diabetes Text. / A.S.B. Edge, R.G. Spiro // *Diabetologia*. 2000. - Vol. 43, N8.
65. Stevenson, F.T. Lipoprotein stimulated mesangial cell proliferation and gene expression are regulated by lipoprotein lipase Text. / F. T. Stevenson, G. C. Shearer, D. N. Atkinson // *Kidney Int.* - 2001. - Vol. 59, N 6.
66. Troglitazone halts diabetic glomerulosclerosis by blockade of mesangial expansion Text. / K. I. McCarthy, R. E. Routh, W. Shaw [et al.] // *Kidney Int.* 2000. - Vol. 38, N 6.
67. Bellosta S., Ferri N., Arnaboldi L. et al., Pleiotropic effects of statins in atherosclerosis and diabetes, *Diabetes Care*, 2000,23, suppl. 2
68. Cosic V., Antic S., Pesic M. et al., Monotherapy with metformin : does it improve hypoxia in type 2 diabetic patients?, *Clin Chem Lab Med*, 2001
69. Steiner G., Lipid intervention trials in diabetes, *Diabetes Care*, 2000,23, suppl. 2

70. Tsunekawa T., Hayashi T., Suzuki Y. et al., Plasma adiponectin plays an important role in improving insulin resistance with glimepiride in elderly type 2 diabetic subjects // *Diabetes Care*. -2003.
71. Yuhanna I.S. et al., High-density lipoprotein binding to scavenger receptor-BI activates endothelial nitric oxide synthase, *Nat Med*, 2001,7
72. Hovind P., Rossing P., Tarnow L. et al. Remission and regression in the nephropathy of type 1 diabetes when blood pressure is controlled aggressively // *Kidney Int*. 2001 b. - V. 60, № 1.
73. Takahashi T., Hato F., Yamane T. et al. Increased spontaneous adherence of neutrophils from type 2 diabetic patients with overt proteinuria: possible role of the progression of diabetic nephropathy // *Diabetes Care*. 2000. - V. 23, № 3
74. Svensson M., Ericsson J.W. A decline in glomerular filtration rate over time does not reduce insulin sensitivity in patients with Type 1 diabetes // *Diabetologia*. Abstract volume of the 40th annual meeting. Munich, 2004.
75. Saito M, Eto M, Kanda Y. et al. K. Importance of remnant lipoproteins in diabetic nephropathy lesson from apoprotein E genotype study // In: *The International Diabetes Federation Abstract volume of the 18th Congress*. - Paris, 2003. - № 963.
76. Early Glomerular Filtration Rate Loss as a Marker of Diabetic Nephropathy., George Jerums, *European Endocrinology*, 2012; 8(1):27-31.