DOI: 10.26693/jmbs07.05.057
УДК 616.61:616.379-008.64-084

Чернишов В. А., Несен А. О., Семенових П. С., Шкапо В. Л.

ФАКТОРИ РИЗИКУ, АСОЦІЙОВАНІ З ДІАБЕТИЧНОЮ НЕФРОПАТІЄЮ ТА ЇХ КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», Харків, Україна

Мета – висвітлення найбільш досліджених факторів ризику, що асоціюються з розвитком і/або прогресуванням діабетичної нефропатії.

Результати та висновки. Статтю присвячено обговоренню сучасного стану актуальної проблеми, яка стосується факторів ризику, що асоціюються з діабетичною нефропатією. Підкреслюється, що своєчасна діагностика діабетичної нефропатії і усунення факторів ризику її розвитку й прогресування є складною задачею клініки внутрішніх хвороб особливо в умовах, коли чисельність цих факторів ризику постійно збільшується. В статті обговорюються найбільш досліджені фактори ризику, що асоціюються з розвитком і прогресуванням діабетичної нефропатії: вік, артеріальна гіпертензія, порушення вуглеводного і ліпідного обміну, протеїнурія. Обговорюються особливості корекції метаболічних (гіперглікемія, дисліпідемія) і гемодинамічних (артеріальна гіпертензія, внутрішньоклубочкова гіпертензія) факторів ризику і прогресування діабетичної нефропатії з урахуванням діючих рекомендацій.

Розглядаються вікові і статеві особливості змін швидкості клубочкової фільтрації, а також роль артеріальної гіпертензії в прогресуванні діабетичної нефропатії через альбумінурію. Продемонстровано значення рівня глікозильованого гемоглобіну як незалежного фактора ризику мікроальбумінурії. Підкреслюється роль вторинних порушень ліпідного обміну, які виникають внаслідок цукрового діабету 2 типу, у зниженні швидкості клубочкової фільтрації і підвищенні співвідношення альбумін/креатинін та наявності альбумінурії. Обговорюється необхідність визначення в сечі рівнів нефрину і подоцину для ранньої діагностики діабетичної нефропатії та моніторування дисфункції клубочкового апарату нирок при цукровому діабеті. Розглядаються фактори ризику, причетні до появи альбумінурії, асоціація протеїнурії та альбумінурії зі структурними змінами клубочків і канальців нирок.

Підкреслюється клінічне значення визначення співвідношення альбумін/креатинін як альтернативи вимірюванню добової концентрації білка в сечі для скринінгу діабетичної нефропатії. Розглядаються факторів ризику, які мають тісну позитивну кореляцію з цим співвідношенням. Обговорюється роль генетичних факторів у розвитку діабетичної нефропатії за участю відомих сьогодні генів кандидатів та необхідність уточнення генеалогічного анамнезу для виявлення прихильності пацієнта до розвитку діабетичної нефропатії.

Надаються сучасні рекомендації з контролю глікемії, корекції дисліпідемії, артеріальної гіпертензії, які дозволяють суттєво знизити ризик пошкодження нирок при цукровому діабеті або загальмувати прогресування діабетичної нефропатії у хворих з альбумінурією і протеїнурією. Підкреслюється значення поглибленого дослідження основ розвитку і прогресування діабетичної нефропатії для розробки ефективних діагностичних, лікувальних і профілактичних заходів.

Ключові слова: діабетична нефропатія, фактори ризику розвитку й прогресування.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Роботу виконано у рамках НДР «Розробити методи індивідуалізації оцінки хворих на діабетичну нефропатію із урахуванням поліморфізму гена Клото для вибору оптимальних профілактичних та лікувальних заходів», № державної реєстрації 0118U003157.

Вступ. Відомо, що ураження нирок розвивається приблизно у 40,0 % пацієнтів, які страждають на цукровий діабет (ЦД) 2 типу і 30,0 % пацієнтів із ЦД 1 типу, при цьому 10,0 % фатальних наслідків ЦД 2 типу дослідники пов'язують з нирковою недостатністю. Дані популяційних досліджень свідчать, що поширеність хронічної хвороби нирок (ХХН) і хронічної ниркової недостатності (ХНН) серед пацієнтів із ЦД 2 типу складає 35,4 % [1]. В міжнародних клінічних рекомендаціях KDIGO (2020) [2] зосереджується увага на тому, що при ЦД розвивається вузлове або дифузне ураження клубочкового апарату нирок, яке призводить до розвитку термінальної стадії ХХН і необхідності застосування методів ниркової замісної терапії (гемодіаліз, перитонеальний діаліз, трансплантація нирки). Діабетична нефропатія (ДН), котра утримує лікуючі позиції в структурі ускладнень ЦД 2 типу, є результатом негативного впливу метаболічних і гемодинамічних факторів на нирку, які в свою чергу, модулюються генетичними факторами. В теперішній час серед осіб, які отримують програмний гемодіаліз, пацієнти з ДН складають приблизно від 50 % до 60 %. Варто пам'ятати, що ураження нирок при ЦД є серйозним фактором

ризику (ФР) бактеріальних інфекцій [3]. Частота випадків ДН при ЦД 2 типу відрізняється в різних регіонах світу внаслідок національно-географічних особливостей. В цілому приблизно 50,0 % осіб, які страждають на ЦД, мають ДН, котра постає провідною причиною термінальної стадії ХХН [4, 5].

Оскільки діабетичне ураження нирок залишається актуальною проблемою, зрозуміло, що не тільки своєчасна діагностика ДН, але й виявлення та корекція ФР, асоційованих з її розвитком, уявляє інтерес для практичних лікарів.

Метою роботи було висвітлення найбільш досліджених ФР, що асоціюються з розвитком і/або прогресуванням ДН, з акцентом на деякі важливі аспекти, про які слід пам'ятати лікарю.

Матеріал та методи дослідження. Для виконання поставленої мети було проведено аналіз літературних джерел у сучасних базах даних: PubMed, Medline, Web of Science, Scopus, Cochrane Central Register of Controlled Trials. Застосовувались методи: системного підходу і системного теоретичного ретроспективного аналізу обраних матеріалів; узагальнення; медико-статистичний.

Результати дослідження та їх обговорення.

Вік

Вік є немодифікованим ФР ДН. Як свідчать результати популяційних досліджень, серед пацієнтів з ЦД 2 типу у віці 35 років і старше загальна поширеність альбумінурії (АУ) складає 34,6 % [6]. Встановлено, що поширеність зниженої розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) у поєднанні з АУ зростає з віком. Причому такі пацієнти мають несприятливий профіль ФР порівняно з особами без ХНН незалежно від віку [7]. Імовірно, у осіб старших вікових груп зниження функції нирок відбувається на тлі вікових морфологічних змін в нирках зокрема, зменшення їх розмірів, зниження ефективного ренального кровотоку в кортикальному шарі, гіалінозу клубочків, склеротичних змін в інтерстиції й атрофічних змін в канальцях [8]. Як правило, з віком величина ШКФ поступово знижується (особливо після 40 років) приблизно на 1 % за рік. Статеві відмінності полягають у тому, що ШКФ у жінок звичайно на 15 % нижче, ніж у чоловіків з однаковим рівнем креатиніну сироватки крові. В той же час, зі збільшенням віку і зниженням ШКФ, в організмі хворого формується ціла низка біохімічних зрушень, котрі стають ФР серцево-судинних захворювань (ССЗ) [9].

Артеріальна гіпертензія

Поширеність артеріальної гіпертензії (АГ) серед осіб з ЦД 1 типу складає в середньому від 10 % до 30 %, при наявності ЦД 2 типу – показник різко зростає до 60-80 %. Встановлено, що у пацієнтів з ЦД 2 типу первинна АГ у 80 % випадків передує розвитку діабету [10].

АГ і ЦД – взаємопов'язані патології, які володіють потужним взаємопосилюючим негативним впливом, що спрямований на декілька органів-мішеней. Відомо, що при АГ відбувається активація мезангіальних клітин, про що свідчить експресія гладеньком'язового α-актину. При тривалій АГ активність мезангіальних клітин знижується, що супроводжується зменшенням експресії гладеньком'язового α-актину і колапсом гломерулярних петель. Ангіотензин II (АТII) є головним і потужним вазопресором, котрий, впливаючи на системні артеріоли, спричиняє підвищення периферичного опору судин. Підвищення рівня артеріального тиску (АТ) призводить до зростання тиску в капілярах клубочків, що сприяє збільшенню фільтрації білка через базальну мембрану, пошкодженню ендотелію, викиду цитокінів та інших розчинних медіаторів і, в решті решт, заміщенню нормальної ниркової тканини фіброзною [9, 11]. Підвищення тиску в капілярах клубочків відбувається завдяки активації локальної ниркової ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) при участі високої активності АТ II. Цей гормон чинить значний вплив на процес порушення внутрішньо ниркової гемодинаміки й на розвиток структурних змін тканини нирок при ЦД [12].

Ранньою морфологічною зміною, яка свідчить про початок гломерулосклерозу при АГ є підвищений індекс резистентності ниркових артерій. Цей показник корелює з віком, тривалістю АГ, рівнем систолічного й середнього АТ, а також зі ступенем АГ і судинною жорсткістю. Величина систолічного артеріального тиску (САТ) є провідним ФР і прогресування ДН. Сьогодні упевнено доведено, що підвищений АТ, котрий виступає ФР розвитку АУ, свідчить про прогресування ДН [4].

Гіперглікемія

Хронічна гіперглікемія спричиняє неферментне гліколізування білків, окислювальний стрес, активує протеїнкіназу-С, міоген-активуючу протеїнкіназу, дію факторів росту, вазоактивних факторів, цитокінів, які спричиняють пошкодження нирок. Всі ці наслідки хронічної гіперглікемії призводять до гіпертрофії нирок і акумуляції позаклітинного матриксу, а наслідками дії продуктів незворотного гліколізування є зміна структури й функції базальної мембрани клубочків і канальців, зміна структури й функції судинної стінки, зниження кліренсу із кровотоку атерогенних ліпідів. При хронічній гіперглікемії відбувається активація перекисного окиснення ліпідів, підвищення секреції цитокінів і активація проліферації клітин [13]. Встановлено, що рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA1C) є незалежним ФР мікроальбумінурії (МАУ) [14]. Тому на любих стадіях ДН необхідно прагнути досягнення індивідуального цільового рівня HbA1C в

межах від 6,5 % до 7,0 %, що дозволяє знизити ризик виникнення і прогресування ДН при обох типах ЦД. За рекомендаціями KDIGO (2020), для профілактики розвитку і прогресування мікросудинних ускладнень, включаючи ДН, бажаний показник HbA1C повинен бути нижче 7,0 % [2]. По мірі прогресування ДН до стадії ХНН взаємозв'язок з якістю контролю глікемії втрачається і на перший план серед ФР виступають АГ, дисліпідемія та вираженість анемії [8].

Порушення метаболізму ліпідів

Порушення ліпідного обміну при ЦД 2 типу, як відомо, індукуються інсулінорезистентністю, яка ініціює ліполіз, наслідком котрого є підвищений синтез печінкою тригліцеридів (ТГ) і ліпопротеїдів дуже низької щільності, перенавантаження ТГ частинок ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), наявність в циркуляції дрібних щільних ЛПНЩ, які мають низьку резистентність до окиснення [15]. Вторинні порушення ліпідного обміну при ДН, які супроводжуються підвищенням вмісту в крові ТГ і зниженням сироваткової концентрації холестерину (ХС) ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), можуть бути предикторами зниженої ШКФ [16]. Гіпоальфахолестеринемія (низький вміст в сироватці крові ХС ЛПВЩ) тісно асоціюється з підвищенням співвідношення альбумін/креатинін та наявністю АУ [17].

Поряд з хронічною гіперглікемією, порушення метаболізму ліпідів являються ФР розвитку й прогресування ДН. Окиснені ЛПНЩ (особливо дрібні щільні частинки) проникають через пошкоджений ендотелій капілярів ниркових клубочків, після чого поглинаються мезангіальними клітинами з утворенням пінистих клітин, навколо котрих починають формуватися колагенові волокна [18]. Сьогодні позитивним є те, що сформульована ключова ідея профілактики, яка полягає в необхідності оцінки ступеня нефринурії, рівнів подоцитурії, колагену IV типу, цитокінів і факторів росту поряд з оцінкою інших ФР [4]. Встановлено, що під впливом гіперліпідемії й гіперглікемії подоцити підпадають під структурно-функціональні зміни, котрі носять назву «подоцитопатія» [19]. При останній відбувається згладжування ніжок подоцитів з порушенням проникності щілинної діафрагми, гіпертрофія, апоптоз, відшарування подоцитів від базальної мембрани клубочків зі злускуванням їх в сечовий простір і появою в сечі як цілих клітин (подоцитурія), так і їх структурних білків (нефрину, подоцину та ін.) [4, 14]. Паралельно спостерігається зменшення кількості подоцитів в клубочці – подоцитопенія. Посилена фільтрація білка, яка виникає внаслідок таких патологічних змін, може призводити до гіперпродукції ендотелієм проксимальних канальців специфічного ниркового фактора фіброзу [20]. Посилена екскреція нефрину з сечею як показник тяжкості пошкодження клітин клубочків дозволяє судити про подоцитопатію [21]. Встановлено, що при ЦД у разі нормоальбумінурії екскреція із сечею нефрину і подоцину підвищена в 63 % і 78 % випадків відповідно. Ці дані свідчать, що при ЦД подоцити пошкоджуються раніше, ніж порушується цілісність клубочкового бар'єра [8]. Звідси, визначення рівнів в сечі нефрину і подоцину може застосовуватися для ранньої, доклінічної діагностики ДН і моніторування дисфункції клубочкового апарату нирок при ЦД [11].

Альбумінурія/протеїнурія

Поява АУ при ЦД свідчить про порушення цілісності базальної мембрани клубочків і є першим лабораторним маркером прогресування ДН. У осіб з ЦД 2 типу ФР АУ виступають вік, стать, АГ, гіперглікемія, дисліпідемія, куріння, інсулінорезистентність й метаболічний синдром [22]. Стійка ПУ супроводжується запальними змінами як клубочків, так і канальців [3]. Відомо, що сповільнення фільтраційної функції нирок передує ПУ. Остання, як маркер прогресування ураження нирок при ЦД 2 типу виявляється в 43,5 % випадків [23]. За даними популяційних досліджень, поширеність АУ при ЦД 2 типу коливається у межах від 43,5 % до 49,0 % [24]. Стійка АУ призводить до виражених структурних змін клубочків. Як правило, на цьому етапі часто реєструється ПУ і зниження ШКФ, що свідчить про формування гломерулосклерозу [9]. Варто пам'ятати, що адекватний контроль глікемічного профілю і АГ на ранній стадії ДН сприяє редукції АУ, а погіршення азотовивільної функції нирок при відсутності АУ може свідчити про домінування судинних і тубулоінтерстиціальних змін в нирках. У 22-24 % осіб з ЦД скринінг дає можливість встановити знижену ШКФ. Практично у кожного другого пацієнта з ЦД 2 типу спостерігаються ознаки ураження нирок, при цьому присутність нефротичної ПУ не дозволяє однозначно стверджувати про наявність ДН [25]. Приблизно в 50 % випадків ДН може бути відсутньою або може поєднуватися з патологією нирок недіабетичної природи. В цьому разі характерним проявом ДН можна вважати розвиток ХНН на тлі нефротичного синдрому, особливо при наявності змін окового дна і відсутності активного сечового осадка. Найбільш закономірним є виявлення фіброзу інтерстиція у хворих на ЦД з ПУ і ХНН [11]. З клінічної точки зору важливим є те, що клініко-морфологічні прояви ураження нирок при ЦД 2 типу носять гетерогенний характер. Так, при ЦД 2 типу в дебюті захворювання у 40-50 % пацієнтів виявляють АГ, у 5-40 % - АУ і у 7-10 % – ПУ. Цікавим є те, що лише у 30-40 % з ЦД 2 типу мають місце типові прояви ДН [22, 23].

Співвідношення альбумін/креатинін сьогодні може розглядатися як альтернатива визначенню добової екскреції білка з сечею і використовуватися у якості скринінгу ДН [14]. Це співвідношення має сильну позитивну кореляцію з вмістом білка в добовій сечі, рівнями гемоглобіну і HbA1C, тривалістю ЦД, наявністю діабетичної ретинопатії [14]. Варто зазначити, що у 30-50 % хворих на ЦД 2 типу спостерігається зниження ШКФ нижче 60 мл/хв при відсутності нефротичної ПУ, що в більшій мірі може бути клінічним відображенням судинного нефросклерозу, ніж ДН [11]. Досі важко визначити, що є провідною причиною раннього прогресування патології нирок при ЦД 2 типу (ураження клубочків, канальців або інтерстиціальної тканини). При ЦД 1 типу ознаки тубулоінтерстиціального фіброзу звичайно виявляються на стадії АУ в той час як при ЦД 2 типу зміни тубулоінтерстиціальної тканини можуть виявлятися навіть при нормальній екскреції альбуміну і передувати змінам в ниркових клубочках [3].

Роль генетичних факторів в розвитку ДН

Генетичні чинники можуть діяти безпосередньо і/або разом з генами, які впливають на ССЗ, визначаючи ступінь відповіді органу-мішені на дію метаболічних і гемодинамічних факторів. Сьогодні дослідницький пошук ведеться в напрямку визначення генетичних дефектів, які зумовлюють структурні особливості нирок в цілому, а також вивчення генів, що контролюють активність різних ферментів, рецепторів, структурних білків, які беруть участь у розвитку ДН. Так, до генів, які беруть участь у розвитку ДН, належать гени, продукти котрих сприяють розвитку АГ (ген ангіотензиногена, ген реніну, ген ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ)); гени, продукти котрих мають відношення до біохімічного пошкодження ниркових мембран і проліферації мезангіуму (ген гепарин-сульфат-протеоглікана, ген інтерлейкіну-1 та ін.); гени, продукти котрих забезпечують захист від вільно радикального окиснення (ген каталази, ген параоксонази та ін.) [12].

Для лікаря важливо пам'ятати, що на користь генетичної прихильності до ДН свідчить більш висока частота її розвитку у осіб, в анамнезі у котрих були кровні родичі з ДН. Крім того, при однакових лікувальних підходах у одних хворих на ЦД 1 і 2 типів розвивається ДН, а у інших – ні. Сьогодні навіть висловлюється думка про існування «нефропатичного» гена, який відповідає за розвиток ДН [24, 26]. Подальше дослідження молекулярних основ розвитку й прогресування патології нирок при ЦД є важливим для розробки алгоритмів ранньої доклінічної діагностики, ефективних профілактичних заходів і персоналізованої профілактичної терапії [12, 26].

Деякі особливості корекції метаболічних і гемодинамічних ФР і прогресування ДН

Найефективнішою профілактикою розвитку й прогресування ДН є нормалізація або ідеальна компенсація вуглеводного обміну упродовж всього перебігу ЦД. Як свідчать результати досліджень DCCT та UKPDS, суворий контроль глікемії (HbA1C <7,5 %) дозволяє не тільки зупинити розвиток ДН у осіб з ЦД без пошкодження нирок але й загальмувати прогресування цього ускладнення у хворих з АУ і ПУ. Цей висновок є справедливим як для осіб з ЦД 1 типу (дослідження DCCT), так і для пацієнтів з ЦД 2 типу (дослідження UKPDS) [2, 4].

Також не можна залишити без уваги корекцію порушень ліпідного обміну як ФР розвитку й прогресування ДН. Організацією KDIGO (the Kidney Disease: Improving Global Outcomes) (2020) і ESC/EAS (2019) запропоновано рекомендації з корекції дисліпідемії при ХХН. Рекомендовано вважати, що всі пацієнти з 3-5 стадіями ХХН мають високий або дуже високий ризик розвитку ССЗ атеросклеротичного ґенезу. Застосування статинів або комбінації статин/езетиміб рекомендовано пацієнтам 3-5 стадій, які не отримують терапію діалізом. Якщо під час початку діалізу пацієнт вже отримує терапію статинами або комбінацією статин/езетиміб, доцільно продовжувати таке лікування, особливо пацієнтам з ССЗ атеросклеротичного ґенезу. Пацієнтам, які отримують діаліз і не мають ССЗ атеросклеротичного ґенезу, починати лікування статинами не рекомендується [2, 27]. У разі наявності у пацієнта з ХХН високого ризику ССЗ атеросклеротичного ґенезу цільовий рівень ХС ЛПНЩ становить нижче 1,8 ммоль/л, дуже високого ризику – нижче 1,4 ммоль/л [27].

Стосовно корекції гемодинамічних ФР розвитку і прогресування ДН (АГ, внутрішньоклубочкова гіпертензія) варто пам'ятати про роль активації локальної ниркової РААС в патогенезі цих ФР. Стає очевидним той факт, що блокада активності локального ниркового АТ II є реальним засобом для «захисту нирки» і запобігання процесів прогресування ХНН. Нефропротективні властивості блокаторів РААС – інгібіторів АПФ і антагоністів рецепторів до АТ II (АРА II) мають доказову базу в великих клінічних дослідженнях за участю пацієнтів з ДН (UKPDS, ADVANCE, MICRO-HOPE, RENAAL та ін.). Завдяки цим дослідженням інгібітори АПФ внесено до рекомендацій у якості препаратів першої лінії в лікуванні ДН при обох типах ЦД [2, 4]. Нажаль тривале застосування інгібіторів АПФ і АРА II поступово призводить до підвищення активності реніну плазми крові, котрий активує

весь каскад перетворень ангіотензинів. Тому виникає необхідність в призначенні прямих блокаторів ферментативної активності самого реніну (препарат аліскірен). Високу нефропротективну активність цього препарату вже доведено у пацієнтів з ДН в дослідженні AVOID (Aliskiren Evaluation of Proteinuria in Diabetes) [2].

Заключення та перспективи подальших досліджень. Таким чином, ураження нирок при ЦД залишається актуальною проблемою, а своєчасна діагностика ДН і усунення ФР її розвитку – складною задачею клініки внутрішніх хвороб. Чисельність ФР, асоційованих з розвитком ДН, постійно збільшується, що спричиняє певні труднощі в корекції цих факторів для лікарів нефрологів. Сьогодні найбільш дослідженими серед них є вік, АГ, порушення вуглеводного і ліпідного обміну, ПУ. Необхідно ураховувати, що всі ці ФР роблять певний внесок у виникнення і прогресування ДН.

Лікарю варто пам'ятати, що приблизно 50 % осіб, які страждають на ЦД, мають ДН, котра постає провідною причиною термінальної стадії ХХН. Ураження нирок при ЦД є серйозним ФР бактеріальних інфекцій. З віком величина ШКФ поступово знижується на 1 %. При однаковому рівні креатиніну в сироватці крові ШКФ у жінок звичайно нижче на 15 % порівняно з чоловіками. Величина САТ є провідним ФР і прогресування ДН, а взагалі підвищений АТ є ФР розвитку АУ, а звідси – і прогресування ДН. Рівень HbA1C є незалежним ФР МАУ. За рекомендаціями KDIGO (2020) для профілактики розвитку і прогресування мікросудинних ускладнень, включаючи ДН, бажаний показник HbA1C повинен бути нижче 7 %. Вторинні порушення ліпідного обміну при ДН, які є наслідком ЦД 2 типу, і супроводжуються підвищенням вмісту в крові ТГ і зниженням сироваткової концентрації ХС ЛПВЩ, можуть бути предикторами зниженої ШКФ, а гіпоальфахолестеринемія (низький вміст в сироватці крові ХС ЛПВЩ) тісно асоціюється з підвищенням співвідношення альбумін/креатинін та наявністю АУ. При ЦД подоцити пошкоджуються раніше, ніж порушується цілісність клубочкового бар'єра. Звідси, визначення рівнів в сечі нефрину і подоцину може застосовуватися для ранньої доклінічної діагностики ДН і моніторування дисфункції клубочкового апарату нирок при ЦД. Поява АУ при ЦД свідчить про порушення цілісності базальної мембрани клубочків і є першим лабораторним маркером прогресування ДН. У осіб з ЦД 2 типу ФР АУ виступають вік, стать, АГ, гіперглікемія, дисліпідемія, куріння, інсулінорезистентність і метаболічний синдром. Сповільнення фільтраційної функції нирок передує ПУ, а стійка ПУ супроводжується запальними змінами як клубочків, так і канальців нирок. Стійка АУ призводить до виражених структурних змін клубочків. На цьому етапі часто виявляється ПУ у поєднанні зі зниженою ШКФ, що свідчить про формування гломерулосклерозу. Адекватний контроль глікемічного профілю і АГ на ранній стадії ДН сприяє редукції АУ. Співвідношення альбумін/креатинін сьогодні може розглядатися як альтернатива визначенню добової екскреції білка з сечею і використовуватися у якості скринінгу ДН. Це співвідношення має сильну позитивну кореляцію з вмістом білка в добовій сечі, рівнями гемоглобіну і HbA1C, тривалістю ЦД, наявністю діабетичної ретинопатії. На користь генетичної прихильності до ДН свідчить більш висока частота її розвитку у осіб, в анамнезі у котрих були кровні родичі з ДН. Тому, збираючи анамнез, на це слід звертати увагу.

Варто пам'ятати, що суворий контроль глікемії (HbA1C <7,5 %) дозволяє не тільки зупинити розвиток ДН у осіб з ЦД без пошкодження нирок але й загальмувати прогресування цього ускладнення у хворих з АУ і ПУ. В корекції порушень ліпідного обміну при застосуванні статинів або комбінації статин/езетиміб у разі наявності у пацієнта з ХХН високого ризику ССЗ атеросклеротичного ґенезу необхідно намагатися досягти цільового рівня ХС ЛПНЩ <1,8 ммоль/л, а у разі наявності дуже високого ризику – нижче 1,4 ммоль/л. Для корекції гемодинамічних ФР і прогресування ДН (АГ, внутрішньоклубочкова гіпертензія) препаратами вибору стають блокатори РААС – інгібітори АПФ і АРАІІ або прямі блокатори ферментативної активності самого реніну (аліскірен).

Узагальнюючи вище викладене, можна заключити, що поглиблене дослідження основ розвитку і прогресування патології нирок при ЦД є важливим для розробки алгоритмів ранньої доклінічної діагностики, ефективних профілактичних заходів і персоналізованої профілактичної терапії.

References

1. Elhefnawy KA, Elsayed AM. Prevalence of diabetic kidney disease in patients with type 2diabetes mellitus. *Egypt J Intern Med*. 2019;31(2):149-154. doi: 10.4103/ejim.ejim_113_18
2. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Nephrol Dialys*. 2021;23(2):9-121. doi: 10.28996/2618-9801-2021-2suppl-9-121
3. Eftekhari A, Vahed SZ, Kavetskyy T, Rameshrad M, Jafari S, Chodari L, et al. Cell junction proteins: crossing the glomerular filtration barrier in diabetic nephropathy. *Int J Biol Macromol.* 2020 Apr 1;148:475-482. PMID: 31962072. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2020.01.168

4. Selby NM, Taal MW. An updated overview of diabetic nephropathy: Diagnosis, prognosis, treatment goals and latest guidelines. *Diabetes Obes Metab.* 2020 Apr;22 Suppl 1:3-15. PMID: 32267079. doi: 10.1111/dom.14007
5. Zhang XX, Kong J, Yun K. Prevalence of diabetic nephropathy among patients with type 2 diabetes mellitus in China: a meta-analysis of observational studies. *J Diabetes Res*. 2020 Feb 3;2020:2315607. PMID: 32090116. PMCID: PMC7023800. doi: 10.1155/2020/2315607
6. Shahwan MJ, Gacem SA, Zaidi SK. Prevalence of diabetic nephropathy and associated risk factors among type 2 diabetes mellitus patients in Ramallah, Palestine. *Diabetes Metab Syndr.* 2019 Mar-Apr;13(2):1491-1496. PMID: 31336511. doi: 10.1016/j.dsx.2019.02.017
7. Russo GT, De Cosmo S, Viazzi F, Mirijello A, Ceriello A, Guida P, et al. Diabetic kidney disease in the elderly: prevalence and clinical correlates. *BMC Geriatr.* 2018 Feb 2;18(1):38. PMID: 29394888. PMCID: PMC5797340. doi: 10.1186/s12877-018-0732-4
8. Maestroni S, Zerbini G. Diabetic Nephropathy – Research. In: *Microvascular Disease in Diabetes*. Tecilazich F, Ed. Wiley-Blackwell; 2020. p. 97-109. doi: 10.1002/9781119309642.ch8
9. Khoury CC, Chen S, Ziyadeh FN. Pathophysiology of Diabetic Nephropathy. In: *Chronic Renal Disease*. Kimmel PL, Mark E. Rosenberg ME, Eds. Academic Press; 2020. p. 279-296. doi: 10.1016/B978-0-12-815876-0.00019-X
10. Ormazabal V, Nair S, Elfeky O, Aguayo C, Salomon C, Zuñiga FA. Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol.* 2018 Aug 31;17(1):122. PMID: 30170598. PMCID: PMC6119242.doi: 10.1186/s12933-018-0762-4
11. Fu H, Liu S, Bastacky SI, Wang X, Tian XJ, Zhou D. Diabetic kidney disease revisited: a new perspective for a new era. *Mol Metab*. 2019 Dec;30:250-263. PMID: 31767176. PMCID: PMC6838932. doi: 10.1016/j.molmet.2019.10.005
12. Smyth LJ, Cañadas-Garre M, Cappa RC, Maxwell AP, McKnight AJ. Genetic associations between genes in the renin-angiotensin-aldosterone system and renal disease: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2019 May 1;9(4):e026777. PMID: 31048445. PMCID: PMC6501980. doi: 10.1136/bmjopen-2018-026777
13. Vodošek Hojs N, Bevc S, Ekart R, Hojs R. Oxidative stress markers in chronic kidney disease with emphasis on diabetic nephropathy. *Antioxidants (Basel).* 2020 Sep 27;9(10):925. PMID: 32992565. PMCID: PMC7600946. doi: 10.3390/antiox9100925
14. Bhaisare SD, Rao AK, Jog AS, Kolapkar HU. Clinical study of urine albumin creatinine ratio as an earlier predictor of diabetic nephropathy. *J Evolution Med Dental Sci*. 2020;9(9):598-603. doi: 10.14260/jemds/2020/133
15. Zaman SB, Karim MA, Hossain N, Al Kibria GM, Islam SMS. Plasma triglycerides as a risk factor for chronic kidney disease in type 2 diabetes mellitus: evidence from northeastern Thailand. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018 Apr;138:238-245. PMID: 29448006. doi: 10.1016/j.diabres.2018.02.011
16. Aliviameita P, Aliviameita A. Relationship between renal function test serum and lipid profile in patients with diabetes mellitus. *WMA Mathcomtech*. 2018;1114:012011. doi: 10.1088/1742-6596/1114/1/012011
17. You A, Li Y, Tomlinson B, Yue L, Zhao K, Fan H, et al. Association between renal dysfunction and low HDL cholesterol among the elderly in China. *Front Cardiovasc Med.* 2021 May 12;8:644208. PMID: 34055931. PMCID: PMC8149893. doi: 10.3389/fcvm.2021.644208
18. Bulbul MC, Dagel T, Afsar B, Ulusu NN, Kuwabara M, Covic A, et al. Disorders of lipid metabolism in chronic kidney disease. *Blood Purif*. 2018;46(2):144-152. PMID: 29705798. doi: 10.1159/000488816
19. Barton M, Tharaux PL. Endothelin and the podocyte. In-depth review. *Clin Kidney J*. 2012;5:17-27. PMID: 26069741. PMCID: PMC4400467. doi: 10.1093/ckj/sfs001
20. Rayego-Mateos S, Morgado-Pascual JL, Opazo-Ríos L, Guerrero-Hue M, García-Caballero C, Vázquez-Carballo C, et al. Pathogenetic pathways and therapeutic approaches targeting inflammation in diabetic nephropathy. *Int J Mol Sci*. 2020 May 27;21(11):3798. PMID: 32471207. PMCID: PMC7312633. doi: 10.3390/ijms21113798
21. Goldfine AB, Shoelson SE. Therapeutic approaches targeting inflammation for diabetes and associated cardiovascular risk. *J Clin Invest*. 2017;127(1):83-93. PMID: 28045401. PMCID: PMC5199685. doi: 10.1172/JCI88884
22. Kittiskulnam P, Thokanit NS, Katavetin P, Susanthitaphong P, Srisawat N, Praditpornsilpa K, et al. The magnitude of obesity and metabolic syndrome among diabetic chronic kidney disease population: A nationwide study. *PLoS One*. 2018 May 9;13(5):e0196332. PMID: 29742114. PMCID: PMC5942778. doi: 10.1371/journal.pone.0196332
23. Jitraknatee J, Ruengorn C, Nochaiwong S. Prevalence and risk factors of chronic kidney disease among type 2 diabetes patients: a cross-sectional study in primary care practice. *Sci Rep*. 2020 Apr 10;10(1):6205. PMID: 32277150. PMCID: PMC7148316. doi: 10.1038/s41598-020-63443-4
24. Chen YN, Wang PW, Tung SC, Kuo MC, Weng SW, Chou CK, et al. Association between Pro12Ala polymorphism and albuminuria in type 2 diabetic nephropathy. *J Diabetes Investig*. 2020 Jul;11(4):923-929. PMID: 31912623. PMCID: PMC7378428. doi: 10.1111/jdi.13208

25. Afifa K, Belguith Asma S, Nabil H, Ahlem B, Mounira S, Kawthar Y, et al. Screening for nephropathy in diabetes mellitus: is a micral-test valid among all diabetics? *Int J Chronic Dis.* 2016;2016:2910627. PMID: 27294192. PMCID: PMC4887651. doi: 10.1155/2016/2910627
26. Wei L, Xiao Y, Li L, Xiong X, Han Y, Zhu X, et al. The susceptibility genes in diabetic nephropathy. *Kidney Dis (Basel).* 2018 Nov;4(4):226-237. PMID: 30574499. PMCID: PMC6276750. doi: 10.1159/000492633
27. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41:111-188. PMID: 31504418. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455

UDC 616.61:616.379-008.64-084

Risk Factors Associated with Diabetic Nephropathy and Their Clinical Significance

Chernyshov V. A., Nesen A. O., Semenovyh P. S., Shkapo V. L.

Abstract. *The purpose of the study* was to highlight the most studied risk factors associated with the development and/or progression of diabetic nephropathy, with an emphasis on some important aspects that should be kept in mind by the physician.

Materials and methods. Research materials are publications of national and foreign authors. The methods used were: system approach and system theoretical retrospective analysis of selected materials; generalization; medical and statistical method.

Results and discussion. Timely diagnostics of diabetic nephropathy and elimination of risk factors of its development and progression are emphasized to be a difficult task of clinics of internal diseases particularly in conditions when amount of these risk factors is constantly growing. The most investigated risk factors associated with development and progression of diabetic nephropathy such as age, arterial hypertension, disorders of carbohydrate and lipid exchange, proteinuria are discussed in the article. Some peculiarities of correction of metabolic risk factors such as hyperglycemia and dyslipidemia as well as hemodynamic risk factors such as arterial hypertension and intraglomerular hypertension participated in development and progression of diabetic nephropathy are discussed with consideration of acting recommendations. Some aged and gender peculiarities of change of glomerular filtration rate as well as a role of arterial hypertension in progression of diabetic nephropathy through albuminuria are considered. A significance of glycosylated hemoglobin level as an independent risk factors of microalbuminuria is demonstrated. A role of secondary lipid exchange disorders due to type 2 diabetes mellitus in reduction of glomerular filtration rate and elevation of albumin/creatinine ratio as well as albuminuria presence is emphasized. A necessity of urinal detection of nephrin and podocin levels for an early diagnostics of diabetic nephropathy and monitoring of renal glomerular dysfunction in diabetes mellitus is discussed. Some risk factors related to appearance of albuminuria as well as association of albuminuria and proteinuria with glomerular and tubular structural changes in kidney are considered.

A clinical significance of albumin/creatinine ratio calculation as an alternative to daily urinal protein concentration measuring for diabetic nephropathy screening is emphasized. Some risk factors related to close positive correlation with this ratio are considered. A role of genetic factors in the development of diabetic nephropathy with a participation of known today some genes candidates and a necessity of genealogical anamnesis definition to reveal a patient's susceptibility to development of diabetic nephropathy is discussed.

Conclusion. The contemporary recommendations for control of glycemia, correction of dyslipidemia and arterial hypertension which allow significantly reduce a risk of kidney impairment in diabetes mellitus or inhibit a progression of diabetic nephropathy in patients with albuminuria and proteinuria are given. A significance of detailed investigation of principles of development and progression of diabetic nephropathy for collaboration of effective diagnostic, treatment and preventive measures is emphasized.

Keywords: diabetic nephropathy, risk factors of its development and progression.

ORCID and contributionship:
Vladimir A. Chernyshov : A,F
Andrij O. Nesen : 0000-0002-0834-0216 E,F
Polina S. Semenovykh : 0000-0003-0475-8524 B,C
Vladimir L. Shkapo : B,D

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,
E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR
Vladimir L. Shkapo
Kharkov, L.T. Mala NIT NAMSU,
Department of Prevention and Treatment of Kidney Disease in Comorbid States
2-a, Lubov Malaya's Ave., Kharkiv 61039, Ukraine
tel: +380573739058, e-mail: shkapovl@gmail.com

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 27.08.2022 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування