

УДК 616.379-008.64-08-092:616.61

DOI: 10.22141/2224-0721.13.2.2017.100607

Маслянюк В.А.

ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна

Рання діагностика й частота розвитку діабетичної нефропатії залежно від тривалості цукрового діабету 1-го типу

For cite: Mezhdunarodnyi Endokrinologicheskii Zhurnal. 2017;13:167-70. doi: 10.22141/2224-0721.13.2.2017.100607

Резюме. Мета дослідження — встановити частоту розвитку діабетичної нефропатії (ДН) залежно від тривалості цукрового діабету (ЦД) 1-го типу, а також вміст цистатину С як маркера раннього ураження нирок. **Матеріали та методи.** В одномоментне суцільне дослідження було включено 28 пацієнтів з ЦД 1-го типу, з них 11 чоловіків і 17 жінок віком $34,8 \pm 7,2$ року. Клініко-функціональне обстеження включало стандартну оцінку функції нирок, а також дослідження сироваткового рівня цистатину С. **Результати.** У 17 з обстежених 28 хворих показники швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), розраховані за формулами CKD-EPI_{creat} і CKD-EPI_{cs}, свідчили про різні стадії хронічної хвороби нирок. **Висновки.** Визначення рівня цистатину С і розрахунок ШКФ з використанням цього показника дозволяє діагностувати доклінічні стадії ниркової дисфункції у хворих на ЦД 1-го типу при нормальному рівні креатиніну в крові і відсутності зниження ШКФ, розрахованої з використанням показника креатиніну. За даними ретроспективного дослідження, частота розвитку й тяжкість перебігу ДН у хворих на ЦД 1-го типу збільшується при тривалості захворювання понад 10 років.

Ключові слова: цукровий діабет 1-го типу; діабетична нефропатія; цистатин С

Вступ

Діабетична нефропатія (ДН) — одне з найтяжчих ускладнень цукрового діабету (ЦД) 1-го та 2-го типу. За умови пізнього виявлення й несвоєчасного лікування ДН невинно прогресує і зрештою призводить до розвитку необоротних процесів — хронічної хвороби нирок (ХХН), що згодом переходить у хронічну ниркову недостатність [1, 2]. ДН і пізні стадії ХХН є однією з найчастіших причин смерті хворих на ЦД 1-го типу [3]. Складність патогенезу, тривалий безсимптомний перебіг призводять до незадовільної ефективності патогенетичної терапії ДН. За даними епідеміологічного скринінгу, реальна поширеність ДН перевищує зареєстровану в 2–4 рази [4]. Висока медична, соціальна та економічна значущість діагностики ДН у хворих на ЦД 1-го типу пояснює велику кількість робіт, присвячених цій проблемі. За останні десятиліття у зв'язку з розвитком нових лабораторних методів змінилися можливості й стандарти діагностики патології нирок діабетичного генезу [5]. Однак сучасні

скринінгові тести дозволяють виявляти діабетичну нефропатію тільки з першої клінічної стадії — стадії мікроальбумінурії (МАУ), пропускаючи при цьому початкові структурні й функціональні порушення, що розвиваються задовго до підвищення екскреції альбуміну. Найбільш ранні ознаки ураження нирок можна виявити вже в перші 5 років від дебюту ЦД 1-го типу [6]. На думку багатьох дослідників, саме в цей період початок проведення профілактичних заходів з метою запобігання прогресуванню ДН може бути найефективнішим.

Усе вищевикладене визначає актуальність пошуку ранніх неінвазивних маркерів доклінічної (до появи МАУ) діагностики ДН.

Одним з маркерів порушення клубочкової фільтрації в нирках є цистатин С. Цей білок виділений зі спинномозкової рідини й сечі в пацієнтів з нирковою патологією [7]. Доведено, що показник цистатину С в сироватці крові вірогідно вказує на стан ниркової функції [8]. Опубліковані окремі роботи присвячені вивченню цистатину С при ДН [9, 10],

проте його роль в розвитку порушень функції нирок у пацієнтів з ЦД 1-го типу залишається не до кінця вивченою. Оскільки роботи, присвячені вивченню предикторів розвитку ДН у хворих на ЦД 1-го типу нечисленні, а результати суперечливі, доцільно встановити додаткові діагностичні критерії оцінки ранніх порушень функції нирок, досліджуючи цистатин С в сироватці крові у хворих на ЦД 1-го типу з нормальною функцією нирок.

Мета дослідження — встановити частоту розвитку діабетичної нефропатії залежно від тривалості цукрового діабету 1-го типу, а також вміст цистатину С як маркера раннього ураження нирок.

Матеріали та методи

В одномоментне суцільне дослідження було включено 28 пацієнтів з ЦД 1-го типу, з них 11 чоловіків і 17 жінок віком $34,8 \pm 7,2$ року. Середня тривалість захворювання становила $11,2 \pm 6,7$ року. У всіх пацієнтів детально зібраний анамнез захворювання. Відповідно до поставленого завдання проводили комплексне клініко-функціональне обстеження, включаючи стандартну оцінку функції нирок, а також дослідження сироваткового рівня цистатину С.

Критерії включення хворих у дослідження: вік пацієнтів від 19 до 57 років, із часу підтвердження діагнозу ЦД 1-го типу минуло не менше від трьох років, добровільна згода пацієнта на участь в дослідженні, підтверджена підписом в інформованій згоді.

Критерії виключення з дослідження: первинна патологія нирок недіабетичного генезу, ХХН II–V стадій, порушення мозкового кровообігу, хронічні захворювання серцево-судинної системи (за даними анамнезу, огляду, проведеного обстеження, що містить електрокардіографію, ехокардіографію), хронічні захворювання печінки, онкологічні захворювання, наявність автоімунних захворювань (за винятком ЦД 1-го типу), вагітність, інфекції сечовидільної системи.

З метою визначення частоти й розвитку різних стадій ДН у хворих на ЦД 1-го типу залежно від терміну маніфестації захворювання проведено ретроспективне дослідження на базі Чернівецького обласного клінічного ендокринологічного центру, що містило 110 історій хвороби (58 жінок і 52 чоловіки) пацієнтів з ЦД 1-го типу (середній вік $37,8 \pm 8,4$ року). Когорта хворих формувалася методом випадкової вибірки. ДН і визначення її стадії проводили на підставі результатів визначення добової екскреції білка з сечею і швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) за формулою СКД-ЕРІ. Кожному хворому проводилася оцінка вмісту глікованого гемоглобіну (HbA1c), загального білка, альбуміну, калію, кальцію, фосфору, загального холестерину, глікемії натще, креатиніну, сечовини, сечової кислоти, загального аналізу сечі, вимірювання артеріального тиску (АТ).

Статистична обробка проведена з використанням програми Statistica 8 (StatSoft, Inc, США), методів непараметричної статистики. Міжгрупові

ві відмінності оцінювали за допомогою критерію Манна — Уїтні. Взаємозв'язок отриманих даних вивчали за допомогою рангового кореляційного аналізу Спірмена, багатофакторного покрокового регресійного аналізу. Критерієм статистично значимих відмінностей отриманих результатів вважали загальноприйняту в медицині величину $p < 0,05$.

Результати

Нами проведено аналіз інформативності різних формул визначення ШКФ з використанням креатиніну й цистатину С. Для вивчення механізмів ушкодження ниркових каналців та інтерстицію в розвитку й прогресуванні ниркової дисфункції у хворих на ЦД 1-го типу визначали вміст цистатину С в сироватці крові у 28 хворих на ЦД 1-го типу з нормальною або помірно зниженою функцією нирок. Концентрація цистатину С в сироватці крові в обстежених хворих на ЦД 1-го типу перебувала в межах від 720 до 2300 нг/мл, у контрольній групі — від 650 до 1072 нг/мл.

У дослідженні використовували спрощену формулу для підрахунку ШКФ за сироватковим рівнем цистатину С. Опубліковані результати інших авторів щодо розрахунку ШКФ з використанням рівня цистатину С за формулами Ларссона та ін., вони не мають переваги перед спрощеною формулою [10]. При подальшому аналізі ми розподілили отримані результати оцінки ШКФ з використанням формули СКД-ЕРІcreat на 3 групи: менше від 90 120 , 90–120 і понад 120 $мл/хв/м^2$ і зіставили значення сироваткового рівня цистатину С.

Діагностована негативна кореляція між сироватковим рівнем цистатину С і показниками ШКФ, розрахованими з використанням формули СКД-ЕРІcyscreat. У 14 з обстежених хворих визначено показники ШКФ нижче від 90 $мл/хв/м^2$ за СКД-ЕРІcreatcys, при цьому рівень цистатину С в сироватці крові перебував в межах від 1071 до 1635 нг/мл. При нормальних показниках ШКФ (90–120 $мл/хв/м^2$) за СКД-ЕРІcreatcys сироватковий рівень цистатину С становив від 947 до 1102 нг/мл.

Зниження ШКФ у хворих на ЦД спостерігається при нормальній екскреції альбуміну в сечі і, отже, є основним методом діагностики ХХН. З огляду на складність розрахунку ШКФ референсними ізотопними методами, а також методологічні обмеження, що виникають при оцінці ШКФ за рівнем креатиніну, робляться спроби знайти альтернативні способи оцінки фільтраційної функції нирок.

Встановлено, що формули оцінки ШКФ, які ґрунтуються на показнику цистатину С, дають більш вірогідні значення ШКФ щодо референсного методу (51credta) порівняно з формулою MDRD. Ми провели зіставлення показників ШКФ, розрахованих за рекомендованими експертами KDIGO формулами СКД-ЕРІcreat (2009 р.) і СКД-ЕРІcys (2012 р.), а також результати розрахунку ШКФ за MDRD, Кокрофтом — Голтом, СКД-ЕРІcreat у хворих на ЦД 1-го типу. При зіставленні формул

розрахунку ШКФ за показником креатиніну (Кокрофта — Голта) і СКД-ЕРІcreat кореляції не було встановлено. Між результатами ШКФ, розрахованими за формулами СКД-ЕРІcreat і СКД-ЕРІcys, встановлений позитивний взаємозв'язок.

У 17 з обстежених 28 хворих показники ШКФ, розраховані за формулами СКД-ЕРІcreat і СКД-ЕРІcys, свідчили про різні стадії ХХН. При використанні формул розрахунку ШКФ, які ґрунтуються на сироватковому рівні цистатину С (СКД-ЕРІcys, СКД-ЕРІcreat-cys), кількість хворих з нормальними показниками ШКФ, а також з гіперфільтрацією зменшувалася. При цьому збільшувалася частота випадків ШКФ нижче від 90 мл/хв/м².

Отримані результати свідчать про доцільність розрахунку ШКФ з урахуванням рівня цистатину С (СКД-ЕРІcys) у хворих на ЦД 1-го типу для верифікації вже першої стадії ХХН. При подальшому аналізі ми розподілили отримані результати оцінки ШКФ на 3 групи: до 90, 90–120 і понад 120 мл/хв/м². Формули розрахунку ШКФ, у яких не враховувався сироватковий рівень цистатину С, давали значення ШКФ, що вказували на гіперфільтрацію. При використанні формул СКД-ЕРІcys, СКД-ЕРІcys-creat кількість пацієнтів з гіперфільтрацією знижувалася, збільшувалося число випадків зі ШКФ нижче від 90 мл/хв/м².

Обговорення

Як провісник розвитку клінічно розгорнутої стадії ДН розглядають МАУ, що характеризується підвищеною екскрецією альбуміну із сечею в межах 30–300 мг/добу. Усім пацієнтам, включеним у дослідження, визначали рівень екскреції альбуміну із сечею. В 11 (39,3 %) учасників дослідження діагностована МАУ. При зіставленні показників ШКФ, розрахованих з використанням різних формул (Кокрофта — Голта, MDRD, СКД-ЕРІcys, СКД-ЕРІcreat, СКД-ЕРІcreat-cys), і рівня екскреції білка із сечею кореляції не було встановлено.

З метою визначення частоти розвитку різних стадій ДН у хворих залежно від терміну маніфестації ЦД 1-го типу було виконано ретроспективне дослідження. Проаналізовані 110 історій хвороби пацієнтів із ЦД 1-го типу з різними стадіями діабетичної нефропатії. Середній термін маніфестації ЦД 1-го типу становив $14,72 \pm 7,29$ року. Рівень HbA_{1c} становив $8,18 \pm 0,72$ %. Згідно з результатами ретроспективного аналізу, усі пацієнти приймали нефропротективну терапію (інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, блокатори ангіотензину II).

При тривалості ЦД до 5 років і від 5 до 10 років частота першої стадії ХХН становила 14,7 %, друга й третя стадії ХХН не реєструвалися. Вони траплялися при тривалості ЦД понад 10 років. Виявлення нормоальбумінурії у хворих на ЦД 1-го типу зменшувалося при тривалості захворювання понад 10 років (69,2 %).

З метою дослідження функції нирок визначали рівень креатиніну в сироватці крові. Середнє зна-

чення рівня креатиніну становило 78,5 мкмоль/л (39; 842 мкмоль/л). При подальшому аналізі рівня креатиніну в сироватці крові залежно від тривалості захворювання виявлений вірогідний позитивний взаємозв'язок між вмістом креатиніну й періодом маніфестації ЦД 1-го типу.

Отже, за результатами ретроспективного аналізу, збільшення частоти й тяжкості діабетичної нефропатії починається здебільшого після 10 років перебігу ЦД 1-го типу.

До плану обстеження хворих на ЦД 1-го типу доцільно включити дослідження сироваткового рівня цистатину й проводити розрахунок ШКФ із використанням цього показника.

Висновки

Визначення сироваткового рівня цистатину С і розрахунок швидкості клубочкової фільтрації з використанням цього показника дозволяє діагностувати доклінічні стадії ниркової дисфункції у хворих на цукровий діабет 1-го типу при нормальному рівні креатиніну в крові й відсутності зниження швидкості клубочкової фільтрації, розрахованої з використанням показника креатиніну.

За даними ретроспективного дослідження, частота розвитку й тяжкість перебігу діабетичної нефропатії у хворих на цукровий діабет 1-го типу збільшується при тривалості захворювання понад 10 років.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

References

1. Coresh J, Astor BS, Greene T, Eknoyan G, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease and decreased function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis.* 2003 Jan;41(1):1-12. PMID: 12500213. doi: 10.1053/ajkd.2003.50007.
2. National Kidney Foundation: K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2007;1:1-39. PMID: 11904577.
3. Bondar IA, Klimontov VV. Early markers of the diabetic nephropathy. *Clinical Nephrology.* 2010;2:60-65. (in Russian).
4. Takir M, Unal AD, Kostek O, Bayraktar N, Demirag NG. Cystatin-C and TGF- β levels in patients with diabetic nephropathy. *Nefrologia.* 2016;36(6):653-9. PMID: 27745866. doi: 10.1016/j.nefro.2016.06.011.
5. Javanmardi M., Azadi N.A., Amini S., Abdi M. Diagnostic value of cystatin C for diagnosis of early renal damages in type 2 diabetic mellitus patients: The first experience in Iran. *J Res Med Sci.* 2015;20(6):571-6. PMID: 26600832. doi: 10.4103/1735-1995.165960.
6. Perkins BA, Nelson RG, Ostrander BE, Blouch KL, Krolewski AS, Myers BD, Warram JH. Detection of renal function decline in patients with diabetes and normal or elevated GFR by serial measurements of serum cystatin C concentration: Results of a 4-year follow-up study. *J Am Soc Nephrol.* 2005 May;16(5):1404-12. PMID: 15788478. doi: 10.1681/ASN.2004100854.

7. Wang T, Wang Q, Wang Z, Xiao Z, Liu L, Lunqin Liu. Diagnostic value of the combined measurement of serum Hcy, serum Cys C, and urinary microalbumin in type 2 diabetes mellitus with early complicating diabetic nephropathy. *ISRN Endocrinol* 2013;2013:407452. doi: 10.1155/2013/407452.

8. López Gómez JM, Sacristán Enciso B, Micó M, Arias Meneses F, de Sande Medel F, Alejo S. Serum cystatin C and microalbuminuria in the detection of vascular and renal damage in early stages. *Nefrologia*. 2011;31:560-6. PMID: 21959722. doi: 10.3265/Nefrologia.pre2011.Jul.10834.

9. Xia LH, Bing XG, An XT. Serum cystatin C assay for the detection of early renal impairment in diabetic patients. *J Clin Lab Anal*. 2004;18(1):31-5. PMID: 14730555. doi: 10.1002/jcla.20005.

10. Perlemoine C, Beauvieux MC, Rigalleau V, Baillet L, Barthes N, Derache P, Gin H. Interest of cystatin C in screening diabetic patients for early impairment of renal function. *Metabolism*. 2003;52(10):1258-64. PMID:14564676.

Отримано 20.03.2017 ■

Маслянюк В.А.

ВГУЗ «Буковинський державний медичинський університет», г. Чернівці, Україна

Ранняя диагностика и частота развития диабетической нефропатии в зависимости от длительности сахарного диабета 1-го типа

Резюме. *Цель исследования* — установить частоту развития диабетической нефропатии (ДН) в зависимости от длительности сахарного диабета (СД) 1-го типа, а также содержание цистатина С как маркера раннего поражения почек. *Материалы и методы.* В одномоментное сплошное исследование было включено 28 пациентов с СД 1-го типа, из них 11 мужчин и 17 женщин в возрасте $34,8 \pm 7,2$ года. Клинико-функциональное обследование включало стандартную оценку функции почек, а также исследование сывороточного уровня цистатина С. *Результаты.* У 17 из обследованных 28 больных показатели скорости клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанные по формулам СКД-EPIcreat и СКД-EPIcys,

свидетельствовали о различных стадиях хронической болезни почек. *Выводы.* Определение уровня цистатина С и расчет СКФ с использованием этого показателя позволяет диагностировать доклинические стадии почечной дисфункции у больных с СД 1-го типа при нормальном уровне креатинина в крови и отсутствии снижения СКФ, рассчитанной с использованием показателя креатинина. По данным ретроспективного исследования, частота развития и тяжесть течения ДН у больных с СД 1-го типа увеличивается при длительности заболевания свыше 10 лет.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го типа; диабетическая нефропатия; цистатин С

V.A. Maslianko

Higher State Education Institution of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, Ukraine

Early diagnostics and incidence of diabetic nephropathy depending on type 1 diabetes mellitus duration

Abstract. *Background.* The objective — to establish the incidence of diabetic nephropathy (DN) depending on duration of type 1 diabetes mellitus (DM), and also the content of cystatin C as a marker of early kidney damage. *Materials and methods.* Twenty eight patients with type 1 DM were enrolled in prospective study (11 men and 17 women aged 34.8 ± 7.2 years). Clinical and functional examination included the standard evaluation of renal function, and also the study of serum level of cystatin C. *Results.* In 17 out of 28 patients, the indexes of glomerular filtration rate calculated using the formulas of CKD-EPIcreat and CKD-EPIcys, indicated the

different stages of chronic kidneys disease. *Conclusions.* Determination of cystatin C level and calculation of glomerular filtration rate using this index allows diagnosing the preclinical stages of kidney dysfunction in patients with type 1 DM in the normal creatinine level in the blood and without decline in glomerular filtration rate calculated using creatinine value. According to a retrospective study, the incidence and severity of DN in patients with type 1 DM increases with disease duration of more than 10 years.

Keywords: type 1 diabetes mellitus; diabetic nephropathy; cystatin C