

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

Кваліфікаційна наукова праця  
на правах рукопису

**ЦАРИК ІРИНА ОЛЕКСАНДРІВНА**

УДК: 616.61-036-06:616.379-008.64-053.8

**ДИСЕРТАЦІЯ**

**ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК  
ПРИ ЛАТЕНТНОМУ АВТОІМУННОМУ ДІАБЕТИ ДОРΟΣЛИХ**

222 – Медицина

22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії.  
Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,  
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне  
джерело

  
\_\_\_\_\_ І.О.Царик

**Науковий керівник:**  
**Пашковська Наталія Вікторівна,**  
доктор медичних наук, професор

**Чернівці, 2022**

## АНОТАЦІЯ

*Царик І. О.* Особливості перебігу хронічної хвороби нирок при латентному автоімунному діабеті дорослих. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – Медицина (22 – Охорона здоров'я). – Буковинський державний медичний університет МОЗ України, Чернівці, 2022.

Дослідження присвячене вирішенню актуальної задачі сучасної діабетології – удосконаленню алгоритму ведення пацієнтів з хронічною хворобою нирок при латентному автоімунному діабеті дорослих.

Шляхом комплексного клінічного обстеження встановлено особливості дебюту і перебігу хронічної хвороби нирок при латентному автоімунному діабеті дорослих залежно від фенотипу, стадії хронічної хвороби нирок, ступеня альбумінурії та причини хронічної хвороби нирок, а також у порівнянні з класичними типами цукрового діабету.

У дослідження увійшло 145 хворих на цукровий діабет різних типів: 70 пацієнтів з латентним автоімунним діабетом дорослих (середній вік 45,00 [38,00;53,00] року, тривалість захворювання 5,00 [1,00;10,00] року), 40 хворих на класичний цукровий діабет 1-го типу (середній вік 33,00 [27,50;40,50] року, тривалість захворювання 18,00 [12,00;22,00] року), 35 осіб з цукровим діабетом 2-го типу (середній вік 56,00 [47,00;62,00] року, тривалість захворювання 14,00 [5,00;16,00] року), які проходили лікування у Чернівецькому обласному ендокринологічному центрі та 25 практично здорових осіб, які склали контрольну групу (середній вік 45,64 [37,95;56,59] року). Хворі на цукровий діабет були розподілені залежно від типу діабету, стадії хронічної хвороби нирок, рівня альбуміну в сечі та за причиною хронічної хвороби нирок. У всіх досліджуваних збирався анамнез захворювання, застосовано критерії включення в дослідження. Всі обстежені особи пройшли клінічні, лабораторні та антропометричні дослідження. Статистична обробка отриманих результатів проведена за допомогою ліцензійного статистичного пакету “Statistica” з використанням непараметричних методів оцінки.

Вперше встановлено клінічно-діагностичні особливості хронічної хвороби нирок, зокрема діабетичної хвороби нирок та хронічного пієлонефриту, у хворих на латентний автоімунний діабет. Діагноз хронічної хвороби нирок у більшості пацієнтів

із латентним автоімунним діабетом дорослих був встановлений за 3 роки від початку захворювання (при класичному цукровому діабеті 1-го типу – через 8 років, цукровому діабеті 2-го типу – в середньому через 2 роки відповідно), у разі фенотипу LADA1 – через 3 роки, а при LADA2 – через 1 рік. Отримані дані свідчать про те, що скринінг хронічної хвороби нирок у пацієнтів з латентним автоімунним діабетом дорослих необхідно розпочинати одразу після діагностики захворювання для швидкої ідентифікації даного ускладнення.

Вперше надана характеристика фенотипів діабетичної хвороби нирок при латентному автоімунному діабеті дорослих. Встановлено, що при LADA-діабеті та цукровому діабеті 1-го типу переважаючими фенотипами були альбумінурійний (у близько половини осіб) та неальбумінурійний (біля 40% та понад 30% відповідно), а при цукровому діабеті 2-го типу – всі три фенотипи реєструвалися майже з однаковою частотою (близько 30-40%). Привертає увагу висока частота неальбумінурійного фенотипу при LADA-діабеті і цукровому діабеті 1-го типу порівняно з цукровим діабетом 2-го типу. Також слід відзначити, що прогресуюче зниження функції нирок при LADA-діабеті реєструвалось більш ніж удвічі рідше, ніж при цукровому діабеті 2-го типу, що ймовірно пов'язано з термінами встановлення діагнозу цукрового діабету та початку відповідної терапії. При аналізі фенотипів діабетичної хвороби нирок у пацієнтів з різними фенотипами LADA-діабету виявилось, що при LADA1 альбумінурійний та неальбумінурійний фенотипи траплялись у понад 50% та 30% пацієнтів відповідно, а прогресуюче зниження функції нирок реєструвалось значно рідше (у 16% пацієнтів). Натомість, при LADA2 домінуючим виявився неальбумінурійний фенотип – він зустрічався у більшій половині пацієнтів; у близько 35% реєструвався альбумінурійний фенотип, а прогресуюче зниження функції нирок лише у 13%, що вказує на меншу частоту даного ураження при цьому фенотипі LADA порівняно з цукровим діабетом 2-го типу.

Вперше з'ясовано диференційні відмінності перебігу хронічної хвороби нирок на тлі LADA-діабету порівняно з класичними типами діабету. При діабетичній хворобі нирок на тлі LADA-діабету за частотою переважає категорія швидкості клубочкової фільтрації G3 (у 53,5%) та категорія альбумінурії A2. При цьому зниження швидкості

клубочкової фільтрації (за цистатином С) при фенотипі LADA2 асоціюється із зростанням показника альбумінурії ( $r=-0,465$ ;  $p<0,05$ ) та альбумін-креатинінового співвідношення ( $r=0,598$ ;  $p<0,05$ ).

У пацієнтів з латентним автоімунним діабетом дорослих доведена залежність перебігу хронічної хвороби нирок від компенсації основного захворювання. Показник глікованого гемоглобіну у пацієнтів з хронічною хворобою нирок на тлі LADA1 перевищує такий при LADA2, при діабетичній хворобі нирок на тлі LADA1 асоціюється із прискореною маніфестацією хронічної хвороби нирок, при LADA2 – із зростанням альбумін-креатинінового співвідношення ( $r=0,418$ ;  $p<0,05$ ), а при хронічному пієлонефриті – із зниженням швидкості клубочкової фільтрації ( $r=0,815$ ;  $p<0,05$ ).

Встановлені асоціації основних ниркових параметрів у даної категорії пацієнтів із показниками інсулінорезистентності. Ступінь інсулінорезистентності та абдомінального ожиріння як складових метаболічного синдрому у пацієнтів з хронічною хворобою нирок на тлі LADA-діабету посідають проміжні позиції між класичними типами цукрового діабету і суттєво зростають у пацієнтів з хронічною хворобою нирок на тлі LADA2, що вказує на патогенетичну та клінічну наближеність даного фенотипу до цукрового діабету 2-го типу. Показники інсулінорезистентності є високими при діабетичній хворобі нирок без вірогідних змін при хронічному пієлонефриті. Зростання інсулінорезистентності реєструється лише в осіб з наявною альбумінурією із зростанням індексу інсулінорезистентності HOMA при категоріях альбумінурії A2-3. У пацієнтів з діабетичною хворобою нирок на тлі LADA1 зростання показника альбумін-креатинінового співвідношення асоціюється із збільшенням інсулінорезистентності ( $r=0,479$ ;  $p<0,05$ ), а при LADA2 зниження фільтраційної функції нирок асоціюється зі збільшенням індексу маси тіла ( $r=-0,485$ ;  $p<0,05$ ) та ступеню відкладення абдомінального жиру ( $r=-0,483$ ;  $p<0,05$ ).

Вперше розкриті значення  $\beta$ -клітинної дисфункції, роль амліну у розвитку і прогресуванні діабетичної хвороби нирок при латентному автоімунному діабеті дорослих. У пацієнтів з хронічною хворобою нирок на тлі LADA-діабету відбувається втрата інсулінопродукуючої функції із вірогідним ( $p<0,001$ ) зниженням С-пептиду, який є вищим за такий при класичному цукровому діабеті 1-го типу, але нижчим, ніж

при цукровому діабеті 2-го типу. Дані зміни відбуваються переважно за рахунок пацієнтів з хронічною хворобою нирок та LADA1, проградієнтно зниженню функції нирок і є найбільш суттєвим при швидкості клубочкової фільтрації менше 60 мл/хв/1,73м<sup>2</sup> (на 32,5% у порівнянні з пацієнтами з вищою функцією нирок,  $p < 0,05$ ) та категорією альбумінурії А3 (зниження у 2,8 раза порівняно з контролем,  $p < 0,05$ ). Діабетична хвороба нирок у пацієнтів з LADA1 супроводжується зниженням інсулінпродукуючої функції, а при LADA2 має місце гіперінсулінемія. В осіб з хронічним пієлонефритом на тлі LADA-діабету зниження рівня С-пептиду пов'язане із вищими показниками цистатину С ( $r = -0,537$ ;  $p < 0,05$ ) та зі зниженням швидкості клубочкової фільтрації за формулою СКД-ЕПІ Cys C ( $r = 0,594$ ;  $p < 0,05$ ). При цьому хронічна хвороба нирок на тлі LADA супроводжується підвищенням продукції амліліну на всіх стадіях захворювання із значним переважанням при LADA2 (у 4,4 раза порівняно з фенотипом LADA1,  $p < 0,05$ ), яке у пацієнтів з діабетичною хворобою нирок асоціюється із зростанням альбумін-креатинінового співвідношення ( $r = 0,592$ ;  $p < 0,05$ ) та зниженням швидкості клубочкової фільтрації за СКД-ЕПІ ( $r = -0,612$ ;  $p < 0,05$ ), а за наявності фенотипу LADA1 – із підвищенням показника цистатину С ( $r = 0,829$ ;  $p < 0,05$ ).

Доведена залежність перебігу хронічної хвороби нирок від показників діабетасоційованих автоімунних порушень за латентного автоімунного діабету дорослих. У пацієнтів з хронічною хворобою нирок на тлі LADA-діабету титри острівцевих антитіл є високими, особливо при фенотипі LADA1, але антитіла до декарбоксилази глютамінової кислоти – нижчими, ніж при класичному цукровому діабеті 1-го типу ( $p < 0,001$ ), що вказує на менший ступінь діабетасоційованого автоімунітету у цієї категорії пацієнтів. Зростання концентрації діабетасоційованих маркерів автоімунітету при хронічній хворобі нирок на тлі LADA-діабету асоціюється зі зниженням швидкості клубочкової фільтрації ( $r = -0,327$ ;  $p < 0,05$ ).

Встановлено, що ступінь дисліпідемії у осіб з латентним автоімунним діабетом дорослих є найбільшим при LADA2 та категорії альбумінурії А3 і посідає проміжне положення між класичними типами цукрового діабету. При цьому зростання вмісту холестеролу ліпопротеїнів низької густини та індексу атерогенності асоціюється із зниженням швидкості клубочкової фільтрації ( $r = -0,428$  та  $r = -0,324$  відповідно;  $p < 0,05$ ),

а вищі рівні холестеролу ліпопротеїнів високої густини – навпаки, із покращенням функції нирок та меншим ступенем альбумінурії ( $r=0,403$ ;  $p<0,05$ ), особливо при LADA2. В осіб з хронічним пієлонефритом та латентним автоімунним діабетом дорослих зниження фільтраційної здатності нирок асоціюється зі зростанням фракції холестеролу ліпопротеїнів низької густини ( $\text{ШКФ}_{\text{CKD-EPI}_{\text{CysC}}}$  ( $r=-0,560$ ;  $p<0,05$ )).

Вперше доведене значення дефіциту холекальциферолу у формуванні ниркових порушень у пацієнтів з латентним автоімунним діабетом дорослих. Хронічна хвороба нирок на тлі LADA-діабету супроводжується недостатнім забезпеченням холекальциферолом (недостатність у 33,3%, дефіцит – у 47,2% пацієнтів) незалежно від фенотипу захворювання та стадії хронічної хвороби нирок із найнижчим рівнем у разі явної протеїнурії. Низький вміст холекальциферолу асоціюється із вищими показниками альбумінурії та альбумін-креатинінового співвідношення ( $r=-0,431$  та  $r=-0,414$  відповідно;  $p<0,05$ ), при фенотипі LADA2 – із зростанням цистатину С ( $r=-0,578$ ;  $p<0,05$ ) та зниженням фільтраційної функції нирок ( $\text{ШКФ}_{\text{CKD-EPI}_{\text{CysC}}}$  ( $r=0,578$ ;  $p<0,05$ )).

Запропоновано алгоритм менеджменту хронічної хвороби нирок у пацієнтів з латентним автоімунним діабетом дорослих, який включає оцінку чинників ризику, скринінг, діагностику, лікування та подальший моніторинг.

Таким чином, дослідження частоти розвитку, клінічно-діагностичних особливостей хронічної хвороби нирок на тлі LADA-діабету порівняно з класичними типами цукрового діабету залежно від антропометричних параметрів, показників вуглеводного та ліпідного обмінів, інсулінорезистентності,  $\beta$ -клітинної функції, маркерів автоімунного діабету, статусу холекальциферолу разом з аналізом даних літератури дозволили встановити чинники ризику, механізми розвитку і прогресування ренальних порушень при LADA-діабеті та удосконалити алгоритм ведення пацієнтів з хронічною хворобою нирок при цьому різновиді діабету.

**Ключові слова:** цукровий діабет, латентний автоімунний діабет дорослих, хронічна хвороба нирок, діабетична хвороба нирок, діабетична нефропатія, хронічний пієлонефрит, ниркова дисфункція, функція  $\beta$ -клітин, метаболічний синдром, ожиріння, інсулінорезистентність, дисліпідемія, ліпопротеїни низької густини, вітамін D, тривожні та депресивні розлади.

## ANNOTATION

*Tsaryk I. O.* Peculiarities of the course of chronic kidney disease with latent autoimmune diabetes in adults. – Qualifying scientific work as a manuscript.

The thesis to obtain the academic degree of the Doctor of Philosophy (PhD) on the specialty 222 – Medicine (22 – Health Care). – Bukovinian State Medical University, the Ministry of Health of Ukraine, Chernivtsi, 2022.

The study is dedicated to solving a current problem of modern diabetology – improving the management algorithm of patients with chronic kidney disease and latent autoimmune diabetes in adults.

Due to a comprehensive clinical examination the features of the onset and course of chronic kidney disease in patients with latent autoimmune diabetes in adults were established depending on the phenotype, stage of chronic kidney disease, degree of albuminuria and cause of chronic kidney disease, as well as in comparison with classical types of diabetes. The study involved 145 patients with diabetes of various types: 70 patients with latent autoimmune diabetes in adults (average age 45.0 [38.0;53.0] years, the duration of the disease 5.0 [1.0;10.0] years), 40 patients with classical type 1 diabetes mellitus (average age 33.0 [27.5; 40.5] years, the duration of the disease 18.0 [12.0; 22.0] years), 35 people with type 2 diabetes mellitus (average age 56.0 [47.0; 62.0] years, the duration of the disease 14.0 [5.0; 16.0] years) who were treated at Chernivtsi Regional Endocrinological Center, and 25 practically healthy individuals who made up the control group (average age 45.6 [37.9;56.6] years). Diabetic patients were randomized based on type of diabetes, stage of chronic kidney disease, urinary albumin level and a cause of chronic kidney disease. Anamnesis of the disease was collected from all the subjects, the criteria for inclusion in the study were applied. All the examined patients underwent clinical, laboratory and anthropometric examinations. Statistical processing of the obtained results was carried out with the licensed statistical package "Statistica" using non-parametric estimation methods.

Clinical and diagnostic features of chronic kidney disease, in particular diabetic kidney disease and chronic pyelonephritis, in adult patients with latent autoimmune diabetes have been established for the first time. The diagnosis of CKD in most patients with LADA was made 3 years after the onset of the disease (in case of T1DM – 8 years later, T2DM –

on an average of 2 years, respectively), in case of the LADA1 phenotype – 3 years later, and in case of LADA2 – 1 year later. The obtained data indicate that screening for CKD in patients with LADA should be started immediately after the diagnosis of the disease in order to quickly identify this complication.

For the first time the characteristics of the phenotypes of diabetic kidney disease in latent autoimmune diabetes in adults are provided. It was established that albuminuric (in about half of patients) and nonalbuminuric (about 40% and more than 30%, respectively) are the predominant phenotypes in LADA-diabetes and type 1 diabetes mellitus, and in type 2 diabetes mellitus all three phenotypes were registered with almost the same frequency (about 30-40%). The high frequency of nonalbuminuric phenotype in LADA and type 1 diabetes mellitus compared to type 2 diabetes mellitus is of certain attention. It should be noted that in LADA it was registered more than twice as often as in type 2 diabetes mellitus, which is probably related to the timing of the diagnosis of diabetes and the initiation of appropriate therapy. When analyzing the phenotypes of diabetic kidney disease in patients with different LADA phenotypes, it was found that in LADA1, albuminuric and nonalbuminuric phenotypes occurred in more than 50% and 30% of patients, respectively, and progressive renal impairment was registered much less frequently (in 16% of patients). On the other hand, in patients with LADA2 the nonalbuminuric phenotype was dominant – it occurred in more than half of patients; about 35% have albuminuric phenotype and only 13% – progressive renal impairment which indicates a less progressive decrease in glomerular filtration rate in this LADA phenotype compared to type 2 diabetes mellitus.

For the first time differential differences in the course of chronic kidney disease against the background of latent autoimmune diabetes in adults compared to classical types of diabetes have been clarified. In case of diabetic kidney disease against the background of LADA, the G3 glomerular filtration rate category (in 53.5%) and the A2 albuminuria category predominate in terms of frequency. At the same time, a decrease in glomerular filtration rate (according to cystatin C) in the LADA2 phenotype is associated with an increase of albuminuria ( $r=-0.465$ ;  $p<0.05$ ) and albumin-creatinine ratio ( $r=-0.598$ ;  $p<0.05$ ).

In patients with latent autoimmune diabetes in adults the dependence of the course of chronic kidney disease on compensation of the underlying disease has been confirmed.



The indicator of glycated hemoglobin in patients with chronic kidney disease against the background of LADA1 exceeds that of LADA2, in diabetic kidney disease against the background of LADA1 it is associated with an accelerated manifestation of chronic kidney disease, in LADA2 – with increase in the albumin-creatinine ratio ( $r=0.418$ ;  $p<0,05$ ), and in patients with chronic pyelonephritis – with decrease of glomerular filtration rate ( $r=-0.815$ ;  $p<0.05$ ).

The associations of basic renal parameters in this category of patients with insulin resistance are established. The degree of insulin resistance and abdominal obesity as components of the metabolic syndrome in patients with chronic kidney disease against the background of LADA – diabetes take intermediate positions between the classical types of diabetes and significantly increase in patients with chronic kidney disease against the background of LADA2, which indicates the pathogenetic and clinical proximity of this phenotype to type 2 diabetes. Insulin resistance indicators are high in diabetic kidney disease without probable changes in chronic pyelonephritis. The increase in insulin resistance is registered only in people with available albuminuria with an increase in HOMA-IR in albuminuria categories A2-3. In patients with diabetic kidney disease against the background of LADA1, the growth of albumin-creatinine ratio is associated with increase in insulin resistance ( $r=0.479$ ;  $p<0.05$ ), and with LADA2, the decrease in the filtration function of the kidneys is associated with increase in the body mass index ( $r=-0.485$ ;  $p<0.05$ ) and the degree of abdominal fat deposits ( $r=-0.483$ ;  $p<0.05$ ).

The value of  $\beta$ -cell dysfunction, the role of amylin in the development and advance of diabetic kidney disease in latent autoimmune diabetes in adults is first detected. In patients with chronic kidney disease against the background of LADA diabetes, there is a loss of insulin-producing function with a probable ( $p<0.001$ ) decrease of C-peptide level, which is higher than that in classical type 1 diabetes, but lower than in type 2 diabetes. These changes occur mainly at the expense of patients with chronic kidney disease and LADA1, a progressive decrease in kidney function and is most significant with the glomerular filtration rate of less than 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> (by 32.5% compared to patients with higher kidney function,  $p<0.05$ ) and albuminuria category A3 (reduction of 2.8 times compared to that of control,  $p<0.05$ ). Diabetic kidney disease in patients with LADA1 is accompanied

by a decrease in insulin-caring function, and with LADA2 there is hyperinsulinemia. In persons with chronic pyelonephritis against the background of latent autoimmune diabetes, the decrease of the C-peptide level is associated with higher cystatin C ( $r=-0.537$ ;  $p<0.05$ ) and with a decrease in the glomerular filtration rate by CKD-EPI CysC ( $r=0.594$ ;  $p<0.05$ ). At the same time, CKD in patients with LADA is accompanied by an increase in amylin production on all stages of the disease with a significant predominance in LADA2 (4.4 times compared to the LADA1,  $p<0.05$ ), which in patients with diabetic kidney disease is associated with the increase of the albumin-creatinine ratio ( $r=0.592$ ;  $p<0.05$ ) and decrease of the glomerular filtration rate by CKD-EPI ( $r=-0.612$ ;  $p<0.05$ ), and in the presence of LADA1 phenotype – with increase of cystatin C level ( $r=0.829$ ;  $p<0.05$ ).

The course of chronic kidney disease depends on the indicators of diabetic autoimmune disorders in adult patients with latent autoimmune diabetes. In patients with chronic kidney disease and latent autoimmune diabetes of adults islet antibodies are high, especially in LADA1 phenotype, but antibodies to glutamic acid decarboxylase are lower than in classical type 1 diabetes mellitus ( $p<0.001$ ), indicating a lower degree of autoimmunity in this category of patients. The increase in the concentration of diabetic markers of autoimmunity in chronic kidney disease against the background of latent autoimmune diabetes in adults is associated with decrease in glomerular filtration rate ( $r=-0.327$ ;  $p<0.05$ ).

The degree of dyslipidemia in persons with latent autoimmune diabetes in adults is found to be the largest in LADA2 phenotype and the category of albuminuria A3 and occupy an intermediate position between classical types of diabetes. In this case, the growth of low-density lipoprotein cholesterol and atherogenic index is associated with decrease of the glomerular filtration rate ( $r=-0.428$  and  $r=0.324$  respectively;  $p<0.05$ ). On the contrary, higher levels of high-density lipoprotein cholesterol are associated with improved kidney function and a lower degree of albuminuria ( $r=0.403$ ;  $p<0.05$ ), especially in LADA2. In persons with chronic pyelonephritis and latent autoimmune diabetes in adults, the renal filtration is associated with increasing of the low-density lipoprotein cholesterol ( $GFR_{CKD\ EPI\ CysC}$  ( $r=-0.560$ ;  $p<0.05$ )).

For the first time the value of vitamin D deficiency in the formation of renal disorders in patients with latent autoimmune diabetes in adults was observed. Chronic kidney disease against the background of latent autoimmune diabetes in adults is accompanied by insufficient provision of vitamin D (insufficiency in 33.3%, deficiency – in 47.2% of patients) regardless of the phenotype of the disease and the stage of chronic kidney disease with the lowest level in the case of obvious proteinuria. A low content of vitamin D is associated with higher albuminuria and albumin creatinine ratio ( $r=-0.431$  and  $r=-0.414$ , respectively;  $p<0.05$ ), in LADA2 phenotype – with increasing of cystatin C level ( $r=-0.578$ ;  $p<0.05$ ) and decrease in the filtration function of the kidneys ( $GFR_{CKD-EPI\ CysC}$  ( $r=0.578$ ;  $p<0.05$ )).

The algorithm of chronic kidney disease management in patients with latent autoimmune adult diabetes is suggested, which includes assessment of risk factors, screening, diagnosis, treatment (non-drug, pathogenetic, symptomatic) and subsequent monitoring.

Thus, the study of the frequency of development, clinical-diagnostic features of chronic kidney disease against the background of LADA compared to classical types of diabetes, depending on anthropometric parameters, carbohydrate and lipid metabolism, insulin resistance,  $\beta$ -cellular function, autoimmune markers and vitamin D levels allowed identifying risk factors, mechanisms for development and advance of renal disorders in patients with LADA and improve the management algorithm of patients with chronic kidney disease in this type of diabetes.

**Keywords:** diabetes mellitus, latent autoimmune diabetes in adults, chronic kidney disease, diabetic kidney disease, diabetic nephropathy, chronic pyelonephritis, renal dysfunction,  $\beta$ -cell function, metabolic syndrome, obesity, insulin resistance, dyslipidemia, low-density lipoprotein cholesterol, vitamin D, anxiety and depression disorders.

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	15
ВСТУП.....	17
РОЗДІЛ 1. ХРОНІЧНА ХВОРОБА НИРОК ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТИ РІЗНИХ ТИПІВ: МЕХАНІЗМ РОЗВИТКУ, КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ, ПРИНЦИПИ ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТІВ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	30
1.1. Сучасні відомості про латентний автоімунний діабет дорослих та його ускладнення.....	30
1.2. Епідеміологія, чинники ризику та механізми розвитку хронічної хвороби нирок при цукровому діабеті різних типів .....	37
1.3. Клінічно-діагностичні особливості, лікування та профілактика хронічної хвороби нирок у пацієнтів з цукровим діабетом.....	46
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	57
2.1. Клінічна характеристика дослідних груп.....	57
2.2. Методи досліджень.....	62
2.2.1. Опитувальники для визначення рівня тривожності, депресії, оцінки якості життя.....	62
2.2.2. Антропометричні дані.....	62
2.2.3. Лабораторні методи дослідження.....	64
2.2.4. Методи статистичної обробки даних.....	66
2.3. Забезпечення вимог біоетики.....	67
РОЗДІЛ 3. ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК ПРИ ЛАТЕНТНОМУ АВТОІМУННОМУ ДІАБЕТИ ДОРΟΣЛИХ ПОРІВНЯНО З КЛАСИЧНИМИ ТИПАМИ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ.....	68
3.1. Маніфестація хронічної хвороби нирок при латентному автоімунному діабеті дорослих порівняно з класичними типами цукрового діабету.....	68
3.1.1.Характеристика початкових проявів діабетичної хвороби нирок у пацієнтів з латентним автоімунним діабетом дорослих.....	69
3.1.2. Особливості маніфестації хронічного пієлонефриту при латентному автоімунному діабеті дорослих.....	72
3.2. Клінічно-діагностичні особливості хронічної хвороби нирок при латентному автоімунному діабеті дорослих порівняно з класичними типами цукрового діабету.....	74
3.2.1. Особливості показників функції нирок у пацієнтів з діабетичною хворобою нирок та латентним автоімунним діабетом дорослих.....	74

3.2.2. Особливості показників фільтраційної функції нирок у пацієнтів з латентним автоімунним діабетом дорослих залежно від застосованих розрахункових формул.....	74
3.2.3. Роль альбумінурії у розвитку та прогресуванні діабетичної хвороби нирок при латентному автоімунному діабеті дорослих.....	77
3.2.4. Фенотипові особливості діабетичної хвороби нирок при латентному автоімунному діабеті дорослих.....	80
3.2.5. Особливості перебігу хронічного пієлонефриту у пацієнтів з латентним автоімунним діабетом дорослих.....	82
3.3. Емоційно-особистісні реакції та показники якості життя у пацієнтів з латентним автоімунним діабетом дорослих та хронічною хворобою нирок порівняно з класичними типами цукрового діабету.....	89
3.3.1. Характеристика показників тривожності та депресії у хворих на латентний автоімунний діабет дорослих та хронічну хворобу нирок порівняно з класичними типами цукрового діабету .....	89
3.3.2. Характеристика рівня якості життя у хворих на латентний автоімунний діабет дорослих порівняно з класичними типами цукрового діабету.....	92
<b>РОЗДІЛ 4. РОЛЬ ЗМІН ПОКАЗНИКІВ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ ТА ІНСУЛІНОРЕЗИТЕНТНОСТІ У РОЗВИТКУ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК ПРИ ЛАТЕНТНОМУ АВТОІМУННОМУ ДІАБЕТІ ДОРΟΣЛИХ.....</b>	<b>96</b>
4.1. Характеристика показників вуглеводного обміну та інсулінорезистентності у хворих на хронічну хворобу нирок на тлі LADA-діабету залежно від фенотипу захворювання, стадії хронічної хвороби нирок та категорії альбумінурії.....	96
4.2. Особливості показників вуглеводного обміну та інсулінорезистентності у пацієнтів з латентним автоімунним діабетом дорослих залежно від причини хронічної хвороби нирок.....	102
4.2.1. Особливості перебігу діабетичної хвороби нирок при латентному автоімунному діабеті дорослих залежно від показників вуглеводного обміну та інсулінорезистентності.....	104
4.2.2. Особливості перебігу хронічного пієлонефриту при латентному автоімунному діабеті дорослих залежно від показників вуглеводного обміну та інсулінорезистентності .....	111
<b>РОЗДІЛ 5. ЗНАЧЕННЯ <math>\beta</math>-КЛІТИННОЇ ДИСФУНКЦІЇ ТА ДІАБЕТ-АСОЦІЙОВАНИХ АВТОІМУННИХ ПОРУШЕНЬ У ПАТОГЕНЕЗІ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК ПРИ ЛАТЕНТНОМУ АВТОІМУННОМУ ДІАБЕТІ ДОРΟΣЛИХ.....</b>	<b>117</b>
5.1. Особливості показників $\beta$ -клітинної функції та діабет-асоційованих автоімунних порушень у пацієнтів з хронічною хворобою нирок на тлі LADA-діабету .....	117

5.2. Характеристика показників $\beta$ клітинної функції та діабет-асоційованих автоімунних порушень у пацієнтів з латентним автоімунним діабетом дорослих залежно від причини хронічної хвороби нирок .....	123
5.2.1. Особливості перебігу діабетичної хвороби нирок при латентному автоімунному діабеті дорослих залежно від показників $\beta$ -клітинної дисфункції та діабет-асоційованих автоімунних порушень.....	125
5.2.2. Характеристика перебігу хронічного пієлонефриту на тлі LADA-діабету залежно від показників $\beta$ -клітинної дисфункції та діабет-асоційованих автоімунних порушень .....	132
<b>РОЗДІЛ 6. РОЛЬ ДИСЛІПІДЕМІЇ У РОЗВИТКУ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК ПРИ ЛАТЕНТНОМУ АВТОІМУННОМУ ДІАБЕТИ ДОРΟΣЛИХ.....</b>	<b>140</b>
6.1. Особливості перебігу хронічної хвороби нирок при латентному автоімунному діабеті дорослих залежно від показників ліпідного обміну....	140
6.2. Особливості показників ліпідного обміну у пацієнтів з латентним автоімунним діабетом дорослих залежно від причини хронічної хвороби нирок.....	145
6.2.1. Значення дисліпідемії у розвитку діабетичної хвороби нирок на тлі латентного автоімунного діабету дорослих.....	148
6.2.2. Роль порушень ліпідного обміну у розвитку хронічного пієлонефриту при латентному автоімунному діабеті дорослих .....	154
<b>РОЗДІЛ 7. ЗНАЧЕННЯ СТАТУСУ ЗАБЕЗПЕЧЕНОСТІ ХОЛЕКАЛЬЦИФЕРОЛОМ У МЕХАНІЗМАХ РОЗВИТКУ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК ПРИ ЛАТЕНТНОМУ АВТОІМУННОМУ ДІАБЕТИ ДОРΟΣЛИХ.....</b>	<b>161</b>
7.1. Особливості статусу забезпеченості холекальциферолом у пацієнтів з хронічною хворобою нирок на тлі латентного автоімунного діабету дорослих.....	161
7.2. Характеристика показників статусу забезпеченості холекальциферолом у пацієнтів з латентним автоімунним діабетом дорослих залежно від причини хронічної хвороби нирок .....	164
7.2.1. Роль статусу забезпеченості холекальциферолом у прогресуванні діабетичної хвороби нирок на тлі латентного автоімунного діабету дорослих....	166
7.2.2. Значення статусу забезпеченості холекальциферолом у прогресуванні хронічного пієлонефриту на тлі LADA-діабету.....	170
<b>РОЗДІЛ 8. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....</b>	<b>174</b>
<b>ВИСНОВКИ.....</b>	<b>207</b>
<b>ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....</b>	<b>210</b>
<b>СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....</b>	<b>212</b>
<b>ДОДАТКИ.....</b>	<b>253</b>

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

A-	–	нормоальбумінурія
A+	–	альбумінурія
AGEs	–	кінцеві продукти глікозилювання
antiGAD	–	антитіла до декарбоксилази глютамінової кислоти
HbA1C	–	глікований гемоглобін
HOMA-IR	–	індекс інсулінорезистентності
IA-2 ab	–	антитіла до тирозинфосфатази-2
LADA	–	латентний автоімунний діабет дорослих
VDR	–	рецептор вітаміну D
АГ	–	артеріальна гіпертензія
АКС	–	співвідношення альбумін-креатинін
АТ	–	артеріальний тиск
АФ	–	альбумінурійний фенотип
ДХН	–	діабетична хвороба нирок
ЗХ	–	загальний холестерол
ІА	–	індекс атерогенності
іДППІ-4	–	інгібітори дипептилпептидази-4
ІМТ	–	індекс маси тіла
іНЗКТГ-2	–	інгібітори натрійзалежного котранспортеру глюкози 2-го типу
ІІ ХП	–	ізолюваний перебіг хронічного пієлонефриту
НАПН	–	неальбумінурійне порушення функції нирок
ОС	–	обвід стегон
ОсТ	–	особистісна тривожність
ОТ	–	обвід талії
ОТ/ОС	–	співвідношення обводу талії до обводу стегон
ПЗН	–	прогресуюче зниження функції нирок
ПЦЗ	–	пероральні цукрознижуючі засоби
ПОЛ	–	пероксидне окиснення ліпідів
ПП ХП	–	поєднаний перебіг хронічного пієлонефриту

СТ	–	ситуативна тривожність
ТГ	–	триацилгліцероли
УЗД	–	ультразвукове дослідження
ХП	–	хронічний пієлонефрит
ХС ЛПВГ	–	холестерол ліпопротеїнів високої густини
ХС ЛПНГ	–	холестерол ліпопротеїнів низької густини
ХХН	–	хронічна хвороба нирок
ЦД	–	цукровий діабет
ЦД1	–	цукровий діабет 1-го типу
ЦД2	–	цукровий діабет 2-го типу
ШКФ	–	швидкість клубочкової фільтрації
ЯЖ	–	якість життя



## ВСТУП

### Обґрунтування теми дисертаційного дослідження.

За визначенням експертів ВООЗ цукровий діабет (ЦД) є складною медико-соціальною проблемою будь-якого віку у всіх країнах через невинне зростання захворюваності, інвалідності і смертності. Зокрема, станом на кінець 2022 року у світі нараховувалось близько 537 мільйонів хворих на ЦД [238], а за даними МОЗ України на офіційному обліку по даному захворюванню перебуває майже 1,3 млн українців (близько 190 тис. інсулінозалежних) [301].

Останнім часом все більше науковців приділяють увагу латентному автоімунному діабету дорослих (LADA), що являє собою гетерогенний тип ЦД, який поєднує ознаки цукрового діабету 1-го типу (ЦД1) та цукрового діабету 2-го типу (ЦД2) [123] і діагностується шляхом виявлення в крові антитіл до острівцевих антигенів при маніфестації захворювання у дорослих осіб віком старше 35 років [95,101]. Згідно оновленої класифікації Американської діабетичної асоціації (ADA) (2022) LADA відносять до ЦД1, який розвивається в дорослому віці і має повільно прогресуючий перебіг [12].

Цей різновид діабету є доволі поширеним, водночас недостатньо діагностованим. Зокрема, за результатами відомого проспективного дослідження ЦД у Великобританії UKPDS близько 12% пацієнтів з перебігом захворювання, подібним до ЦД2, мали позитивні антитіла до антигенів  $\beta$ -клітин підшлункової залози [274]. На відміну від класичного ЦД1, в патогенезі LADA важливу роль відіграє спадково детермінована неавтоімунна дисфункція  $\beta$ -клітин та помірна інсулінорезистентність. Отже, LADA уособлює риси як ЦД1, так і ЦД2, внаслідок чого отримав ще одну назву – діабет 1,5 [45].

Хронічна хвороба нирок (ХХН) при ЦД може бути наслідком як специфічних (діабетичної хвороби нирок (ДХН)), так і неспецифічних уражень нирок (пієлонефриту тощо). Поширеність ХХН при ЦД є надзвичайно високою і становить близько 33% у пацієнтів з діагностованим та понад 24% – з недіагностованим захворюванням [179,47].

Відомо, що частота ДХН при діабеті відрізняється у пацієнтів з ЦД1 та ЦД2, залежить від тривалості захворювання, а при ЦД1 ще й від віку, в якому дебютував діабет. У близько 20-30% пацієнтів із ЦД обох типів реєструється ДХН, але серед пацієнтів із ЦД2 значно рідше розвивається хронічна ниркова недостатність (ХНН) із нижчими показниками летальності [90].

Інфекції сечових шляхів (ІСШ) доволі часто розвиваються у хворих на ЦД, зумовлюючи погіршення функціонального стану нирок, особливо за клінічних проявів ДХН. Частота пієлонефриту у хворих на ЦД становить 35%, що в 7-8 разів вище, ніж у загальній популяції [9]. Причини такої високої частоти інфікування сечового тракту полягають у зниженні імунологічної реактивності організму, глюкозурії, яка створює сприятливі умови для розмноження патогенної та умовно патогенної мікрофлори, порушенні уродинаміки внаслідок діабетичної нейропатії, погіршенні кровопостачання інтерстиційної тканини нирки, мисок і чашечок [180]. У свою чергу, інфекції нирок, перебігаючи латентно й не діагностовано, можуть провокувати і підтримувати декомпенсацію вуглеводного обміну. Крім того, хронічний інфекційно-запальний процес у нирках з часом призводить до порушення їх функцій (насамперед концентраційної) або сприяє прогресуванню порушень, зумовлених ДХН [175].

Отже, частота, механізми розвитку, особливості перебігу захворювань нирок відрізняються при ЦД1 і ЦД2, на підставі чого розроблені окремі диференційовані підходи щодо їх ведення. Водночас, не зважаючи на те, що LADA поєднує ознаки обох класичних типів ЦД, алгоритму обстеження нирок при цьому різновиді ЦД не розроблено, що утруднює ранню діагностику ренальних порушень. На сьогодні існують тільки поодинокі роботи, в яких вивчалась нефрологічна патологія при LADA [5,154,314], причому виключно епідеміологічні аспекти, а отримані результати є суперечливими.

Таким чином, питання клінічно-діагностичних особливостей перебігу захворювань нирок при LADA залишається поза увагою дослідників, не розроблені рекомендації щодо ранньої діагностики, лікування та профілактики, що вказує на актуальність проведення досліджень в цьому напрямку.

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

Дисертаційна робота виконувалась у рамках спільних НДР кафедри внутрішньої медицини та кафедри клінічної імунології, алергології та ендокринології Буковинського державного медичного університету «Молекулярно-генетичні та клініко-патогенетичні особливості поєднаної патології внутрішніх органів, роль інфекційних, метаболічних чинників у її розвитку, диференційовані підходи до лікування» (№ державної реєстрації 0117U002353) та «Клінічно-патогенетичне обґрунтування диференційованого лікування хворих з поєднаною патологією внутрішніх органів» (№ державної реєстрації 0122U002209).

**Мета дослідження.** Удосконалити алгоритм ведення пацієнтів з хронічною хворобою нирок при латентному автоімунному діабеті дорослих.

#### **Завдання дослідження:**

1. Оцінити клінічно-діагностичні особливості перебігу діабетичної хвороби нирок і хронічного пієлонефриту при латентному автоімунному діабеті дорослих порівняно з класичними типами цукрового діабету.
2. Встановити характер порушень ниркових функцій у пацієнтів з хронічною хворобою нирок на тлі LADA-діабету залежно від фенотипу останнього.
3. Оцінити показники тривожності, депресії та якості життя при хронічній хворобі нирок у пацієнтів з латентним автоімунним діабетом дорослих.
4. Дослідити залежність основних клінічно-діагностичних проявів хронічної хвороби нирок у пацієнтів з латентним автоімунним діабетом дорослих від компенсації захворювання та показників інсулінорезистентності.
5. Вивчити роль порушень  $\beta$ -клітинної функції, діабет-асоційованого імунітету у розвитку хронічної хвороби нирок при латентному автоімунному діабеті дорослих.
6. Оцінити взаємозалежність клінічно-діагностичних параметрів хронічної хвороби нирок у пацієнтів з латентним автоімунним діабетом від показників ліпідного обміну.

7. Дослідити роль статусу холекальциферолу у розвитку і прогресуванні хронічної хвороби нирок при латентному автоімунному діабеті дорослих.
8. Удосконалити алгоритм ведення пацієнтів з хронічною хворобою нирок при латентному автоімунному діабеті дорослих.

### **Об'єкт дослідження**

Хронічна хвороба нирок I-IV стадії, додіалізна, спричинена діабетичною хворобою нирок та/або хронічним пієлонефритом.

### **Предмет дослідження**

Вуглеводний обмін, інсулінорезистентність,  $\beta$ -клітинна функція, імунологічні маркери автоімунного діабету, статус холекальциферолу, ліпідний спектр крові, функція нирок, ультразвукова картина нирок, показники якості життя та емоційно-особистісних реакцій.

### **Методи дослідження**

Клінічні, антропометричні (ІМТ, обвід талії, обвід стегон, ОТ/ОС), психодіагностичні (оцінка якості життя, тривожності та депресії), лабораторні, у т.ч. імуноферментні (антитіла до декарбоксилази глютамінової кислоти (antiGAD), антитіла до тирозинфосфатази-2 (IA-2 ab), рівень інсуліну крові з обчисленням індексу інсулінорезистентності НОМА (НОМА-IR), С-пептиду) та хемолюмінісцентні (сироватковий амілін, рівень холекальциферолу), спектрофотометричні (ліпідний спектр крові), дослідження функції нирок (рівень креатиніну, сечовини та калію в крові, сироваткового цистатину С; загальний аналіз сечі, аналіз сечі за Нечипоренком, визначення швидкості клубочкової фільтрації та швидкості екскреції альбуміну, альбумін/креатинінове співвідношення (АКС), посів сечі), інструментальні (ультразвукове дослідження нирок (УЗД), офтальмоскопія), статистичні.

### **Наукова новизна отриманих результатів**

Вперше встановлено клінічно-діагностичні особливості хронічної хвороби нирок, зокрема діабетичної хвороби нирок та хронічного пієлонефриту, у хворих на латентний автоімунний діабет.

Вперше надана характеристика фенотипів діабетичної хвороби нирок при латентному автоімунному діабеті дорослих.

Вперше з'ясовано диференційні відмінності перебігу хронічної хвороби нирок на тлі LADA-діабету порівняно з класичними типами діабету.

У пацієнтів з латентним автоімунним діабетом дорослих доведена залежність перебігу хронічної хвороби нирок від компенсації основного захворювання. Встановлені асоціації основних ниркових параметрів у даної категорії пацієнтів із показниками інсулінорезистентності.

Вперше розкриті значення  $\beta$ -клітинної дисфункції, роль аміліну у розвитку і прогресуванні діабетичної хвороби нирок при латентному автоімунному діабеті дорослих. Доведена залежність перебігу хронічної хвороби нирок від показників діабетасоційованих автоімунних порушень за латентного автоімунного діабету дорослих.

Вперше доведене значення дефіциту холекальциферолу у формуванні ниркових порушень у пацієнтів з латентним автоімунним діабетом дорослих.

Встановлено особливості показників якості життя та емоційно-особистісних реакцій у пацієнтів з хронічною хворобою нирок та латентним автоімунним діабетом дорослих.

Запропоновано удосконалений алгоритм менеджменту хронічної хвороби нирок у пацієнтів з латентним автоімунним діабетом дорослих.

### **Практичне значення одержаних результатів**

Поглиблено уявлення про перебіг хронічної хвороби нирок при латентному автоімунному діабеті дорослих.

Встановлені найбільш чутливі діагностичні критерії хронічної хвороби нирок для пацієнтів з латентним автоімунним діабетом дорослих.

Показана діагностична цінність сироваткового цистатину С як раннього маркера ушкодження ниркової паренхіми у пацієнтів з даним різновидом діабету.

Доведена важливість визначення показників діабетасоційованих автоімунних порушень та  $\beta$ -клітинної функції у всіх пацієнтів з маніфестацією

захворювання, подібною до цукрового діабету 2-го типу для покращення діагностики LADA-діабету та визначення прогнозу діабетичної хвороби нирок.

Обґрунтована необхідність модифікації способу життя із нормалізацією маси тіла, компенсації вуглеводного та ліпідного обмінів, нормалізації показників інсулінорезистентності, ранньої ініціації інсулінотерапії, відновлення вмісту холекальциферолу для запобігання розвитку та прогресування хронічної хвороби нирок на тлі латентного автоімунного діабету дорослих.

На основі існуючих рекомендацій та отриманих результатів розроблено удосконалений алгоритм менеджменту хронічної хвороби нирок у пацієнтів з латентним автоімунним діабетом дорослих.

Впровадження результатів дослідження в клінічну практику дозволяють покращити ранню діагностику та прогноз хронічної хвороби нирок при латентному автоімунному діабеті дорослих.

### **Впровадження результатів дослідження.**

Результати дисертаційного дослідження впроваджені у лікувальну роботу Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, КНП «Чернівецький обласний ендокринологічний центр», ОКНП «Чернівецька лікарня швидкої медичної допомоги», КНП «Львівський обласний державний клінічний лікувально-діагностичний ендокринологічний центр», КНП «Вінницький обласний клінічний високоспеціалізований ендокринологічний центр», КНП «Тернопільська обласна клінічна лікарня», КНП «Коломийська центральна районна лікарня», а також у навчальний процес закладу вищої освіти Буковинський державний медичний університет, Вінницького національного медичного університету ім. Миколи Пирогова.

### **Особистий внесок здобувача**

Мета, завдання та методи дослідження визначені автором спільно з науковим керівником. Автором особисто здійснено розробку основних теоретичних і практичних положень роботи, проведено патентно-ліцензійний пошук, аналіз наукової літератури з даної проблеми. Самостійно проведено підбір учасників

дослідження, обстеження пацієнтів дослідної та контрольної груп, статистичне опрацювання результатів досліджень, узагальнення результатів та оформлення дисертації. Практичні рекомендації і висновки створювались автором та науковим керівником.

### **Апробація результатів дисертації**

Основні результати дисертаційного дослідження було представлено на 22-ому (5-9 вересня 2020р.), 23-ому (22-26 травня 2021 р.) та 24-ому (21-24 травня 2022р.) Європейських ендокринологічних конгресах, 57-ій Польській та 15-ій Міжнародній конференції *Juvenes Pro Medicina* (24-25 травня 2019 р., м. Лодзь, Польща), Міжнародній науково-практичній конференції “*Eurasian scientific congress*” (17-19 травня 2020р., м. Барселона), VII Міжнародному медико-фармацевтичному конгресі студентів і молодих учених *ВІМСО 2016* (6-8 квітня 2016 р., м. Чернівці), *ВІМСО 2017* (5-7 квітня 2017 р., м. Чернівці), *ВІМСО 2020 Online* та *ВІМСО 2021* (7-8 квітня 2020р., м. Чернівці; 6-9 квітня 2021р., м.Чернівці), 101-й (10, 12, 17 лютого 2020 р., м.Чернівці), 102-й (8, 10, 15 лютого 2021р., м. Чернівці) та 103-ій (7, 9, 14 лютого 2022 р., м.Чернівці) підсумковій конференції професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету, науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми коморбідності у клініці внутрішньої медицини» (15-16 квітня 2021 р.), IV-му Національному конгресі з клінічної імунології, алергології та імунореабілітації (19-21 травня 2021 р.), науково-практичній інтернет-конференції з міжнародною участю «Пріоритетні напрямки розвитку ендокринології» (23-24 червня 2022 р., м.Чернівці), Міжнародній науково-практичній конференції “*International scientific innovations in human life*” (4-6 серпня 2022р., м. Манчестер).

## Публікації

### *Список праць, у яких опубліковані основні результати дисертації:*

1. Tsaryk I, Pashkovska N. Features of the Course of Chronic Kidney Disease in Patients with Type 1 and Type 2 Diabetes, Depending on the Level of Amylinemia. *Clinical Diabetology*. 2022;11(3):210-1. doi: [10.5603/DK.a2022.0022](https://doi.org/10.5603/DK.a2022.0022) *(Здобувачка провела відбір, клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення статті до друку).*
2. Tsaryk I, Pashkovska N. Relationship between the Level of Amylinemia and Albuminuria Categories in Patients with Latent Autoimmune Diabetes in Adults. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*. 2022;10(B):1479-83. doi: [10.3889/oamjms.2022.9802](https://doi.org/10.3889/oamjms.2022.9802) *(Здобувачка провела відбір, клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення статті до друку).*
3. Tsaryk I, Pashkovska N. The role of markers of renal damage in the diagnosis of early stages of kidney injury in patients with latent autoimmune diabetes in adults. *Journal of Medicine and Life*. 2022;15(6):792-6. doi: [10.25122/jml-2022-0062](https://doi.org/10.25122/jml-2022-0062) *(Здобувачка провела відбір, клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення статті до друку).*
4. Царик Ю, Пашковська НВ. Фенотипи діабетичної хвороби нирок (огляд літератури та власні дані). *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2020;16(3):99-105. doi: [10.22141/2224-0721.16.3.2020.205277](https://doi.org/10.22141/2224-0721.16.3.2020.205277) *(Здобувачка провела відбір, клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення статті до друку).*
5. Царик Ю. Розподіл фенотипів діабетичної хвороби нирок при латентному автоімунному діабеті дорослих. *Буковинський медичний вісник*. 2020;24(2):149-52. doi: [10.24061/2413-0737.XXIV.2.94.2020.56](https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXIV.2.94.2020.56) *(Здобувачка провела відбір, клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення статті до друку).*
6. Царик Ю, Пашковська НВ. Особливості перебігу хронічних ускладнень при латентному автоімунному діабеті дорослих. *Клінічна ендокринологія та ендокринна*



хірургія. 2021;1:45-51. doi: [10.30978/CEES-2021-1-45](https://doi.org/10.30978/CEES-2021-1-45) (Здобувачка провела відбір, клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення статті до друку).

7. Tsaryk IO, Pashkovska NV. Peculiarities of the course of diabetic kidney disease in patients with latent autoimmune diabetes in adults. *International Journal of Endocrinology*. 2021; 17 (2): 26-30. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.17.2.2021.230565> (Здобувачка провела відбір, клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення статті до друку).

8. Tsaryk IO, Pashkovska NV, Plashchuk OI. Prevalence of risk factors of cardiometabolic complications in latent autoimmune diabetes in adults. *Буковинський медичний вісник*. 2021;25(2):125-9. doi: [10.24061/2413-0737.XXV.2.98.2021.20](https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXV.2.98.2021.20) (Здобувачка провела відбір, клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення статті до друку).

***Наукові праці, що засвідчують апробацію матеріалів дисертації:***

9. Tsaryk I. The role of insulin resistance in the development of disturbance of cognitive functions and emotional-personality responses in type 2 diabetes. In: *Proceedings of the 57th Polish and 15th International Conference Juvenes Pro Medicina 2019*; May 24-25; Lodz, Poland. Lodz; 2019, p. 157. (Здобувачка виступила на секційному засіданні, публікація тез).

10. Tsaryk IO. Case report: latent autoimmune diabetes in adults. В: *Матеріали 101-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет»*; 2020 Лют 10, 12, 17; Чернівці. Чернівці; 2020, с. 461-2. (Здобувачка виступила на секційному засіданні, публікація тез).

11. Tsaryk I. Phenotypic features of diabetic kidney disease depending on the type of underlying disease. In: *Proceedings of the Bukovinian International Medical Congress – BIMCO 2020*; 2020 Apr 7th-10th; Chernivtsi, Ukraine. *BIMCO Journal*. 2020;2020:115. (Здобувачка виступила на секційному засіданні, публікація тез).

12. Patel M, Tsaryk I. Peculiarities of cognitive impairment in diabetic kidney disease. In: Proceedings of the Bukovinian International Medical Congress – BIMCO 2020; 2020 Apr 7th-10th; Chernivtsi, Ukraine. BIMCO Journal. 2020;2020:115. *(Здобувачка виступила на секційному засіданні, публікація тез).*

13. Tsaryk IO, Pashkovska NV. The structure of chronic kidney disease in latent autoimmune diabetes in adults. In: Proceedings of the V International Scientific and Practical Conference; 2020 May 17-19; Barcelona, Spain. Barcelona; 2020, p. 81-8. *(Здобувачка виступила на секційному засіданні, публікація тез).*

14. Tsaryk I. Epidemiology of phenotypes of diabetic kidney disease depending on the type of diabetes mellitus. В: Матеріали наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. участю Ожиріння та метаболічний синдром: міждисциплінарні аспекти; 2020 Чер 25-26; Чернівці. Чернівці; 2020, с. 108-10. *(Здобувачка виступила на секційному засіданні, публікація тез).*

15. Пашковська НВ, Царик ІО, Ілашук ОІ. Оцінка ризику метаболічного синдрому при латентному автоімунному діабеті дорослих. В: Матеріали наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. участю Ожиріння та метаболічний синдром: міждисциплінарні аспекти; 2020 Чер 25-26; Чернівці. Чернівці; 2020, с. 73-5. *(Здобувачка виступила на секційному засіданні, публікація тез).*

16. Tsaryk IO. Frequency of phenotypes of diabetic kidney disease in latent autoimmune diabetes in adults. В: Матеріали підсумкової 102-ї наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2021 Лют 08, 10, 15; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2021, с. 453. *(Здобувачка виступила на секційному засіданні, публікація тез).*

17. Ilashchuk O, Tsaryk I. Prevalence of metabolic syndrome in latent autoimmune diabetes in adults depending on the phenotype of the underlying disease. In: Proceedings of the Bukovinian International Medical Congress – BIMCO 2021; 2020 Apr 6th-9th; Chernivtsi, Ukraine. BIMCO Journal. 2021;2021:61. *(Здобувачка виступила на секційному засіданні, публікація тез).*

18. Царик ІО, Пашковська НВ. Особливості вуглеводного обміну у пацієнтів з латентним автоімунним діабетом дорослих залежно від ступеню автоімунітету. В:

Матеріали IV Національного конгресу з клінічної імунології, алергології та імунореабілітації; 2021 Тра 19-21; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2021. *(Здобувачка виступила на секційному засіданні, публікація тез).*

19. Tsaryk I, Pashkovska N, Koval G, Abramova N, Marchuk Yu, Piddubna A, et al. Features of phenotypes of diabetic kidney disease depending on the type of underlying disease. In: Proceedings of the 22nd European Congress of Endocrinology; 2021 May 22-26; Bristol, UK. Endocrine Abstracts. 2020;71:AEP204. doi: [10.1530/endoabs.70.AEP300](https://doi.org/10.1530/endoabs.70.AEP300) *(Здобувачка виступила на секційному засіданні, публікація тез).*

20. Tsaryk I, Pashkovska N. The role of vitamin D deficiency in the development of latent autoimmune diabetes in adults. In: Proceedings of the 23d European Congress of Endocrinology; 2021 May 22-26; Bristol, UK. Endocrine Abstracts. 2021;71:AEP204. doi: [10.1530/endoabs.73.AEP204](https://doi.org/10.1530/endoabs.73.AEP204) *(Здобувачка виступила на секційному засіданні, публікація тез).*

21. Pashkovska N, Tsaryk I, Koval G, Abramova N, Marchuk Yu, Pankiv I, et al. Prevalence of metabolic syndrome in latent autoimmune diabetes in adults depending on the phenotype of the underlying disease. In: Proceedings of the 23d European Congress of Endocrinology; 2021 May 22-26; Bristol, UK. Endocrine Abstracts. 2021;71:AEP313. doi: [10.1530/endoabs.73.EP143](https://doi.org/10.1530/endoabs.73.EP143) *(Здобувачка виступила на секційному засіданні, публікація тез).*

22. Царик ІО, Пашковська НВ. Коморбідність LADA-діабету і метаболічного синдрому. В: Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю Актуальні проблеми коморбідності у клініці внутрішньої медицини; 2021 Чер 15-16; Чернівці. Чернівці; 2021. *(Здобувачка виступила на секційному засіданні, публікація тез).*

23. Tsaryk I, Pashkovska N. The structure of kidney damage in patients with latent autoimmune diabetes in adults. В: Матеріали наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. участю Проблемні питання ендокринології; 2021 Чер 22-23; Чернівці. Чернівці; 2021. *(Здобувачка виступила на секційному засіданні, публікація тез).*

24. Tsaryk ІО. Relationship between amylinemia level and kidney function in patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease. В: Матеріали 103-ї підсумкової наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2022 Лют 07, 09, 14;

Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2022, с. 470-1. *(Здобувачка виступила на секційному засіданні, публікація тез).*

25. Tsaryk IO, Pashkovska NV. Features of the level of amylinemia in patients with latent autoimmune diabetes in adults. In: Proceedings of the 24th European Congress of Endocrinology 2022; 2022 May 21-24; Milan, Italy. Milan; 2022. Endocrine Abstracts (2022) 81 P106 | DOI: 10.1530/endoabs.81.P106 *(Здобувачка виступила на секційному засіданні, постерна доповідь, публікація тез).*

26. Pashkovska NV, Tsaryk IO. Relationship between kidney function and the level of amylinemia in patients with diabetes mellitus. In: Proceedings of the 24th European Congress of Endocrinology 2022; 2022 May 21-24; Milan, Italy. Milan; 2022. Endocrine Abstracts (2022) 81 EP344 | DOI: 10.1530/endoabs.81.EP344 *(Здобувачка виступила на секційному засіданні, постерна доповідь, публікація тез).*

27. Tsaryk I, Pashkovska N. Features of carbohydrate metabolism and  $\beta$ -cells function in patients with diabetes mellitus and chronic pyelonephritis. В: Матеріали наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. участю Пріоритетні напрямки розвитку ендокринології; 2022 Чер 23-24; Чернівці. Чернівці; 2022, с. 100-1. *(Здобувачка виступила на секційному засіданні, публікація тез).*

28. Pashkovska N, Tsaryk I. Characteristics of renal functions in patients with diabetes mellitus and chronic pyelonephritis. В: Матеріали наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. участю Пріоритетні напрямки розвитку ендокринології; 2022 Чер 23-24; Чернівці. Чернівці; 2022, с. 93-4. *(Здобувачка виступила на секційному засіданні, публікація тез).*

29. Tsaryk I, Pashkovska N. Nephrological complications in latent autoimmune diabetes in adults. In: Proceedings of the 14th International scientific and practical conference; 2022 Aug 04-06; Manchester, United Kingdom. Manchester: Cognum; 2022, p. 19-26. *(Здобувачка виступила на секційному засіданні, стаття).*

***Список праць, які додатково відображають наукові результати дисертації:***

30. Tsaryk IO, Ilashchuk OI, Pashkovska NV. Prevalence of metabolic syndrome in latent autoimmune diabetes in adults depending on the level of autoimmunity. В: Матеріали IV Національного конгресу з клінічної імунології, алергології та

імунореабілітації; 2021 Тра 19-21; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2021.  
*(Публікація тез).*

31. Pashkovska NV, Tsaryk IO. Association of autoimmunity and carbohydrate metabolism with vitamin D levels in patients with latent autoimmune diabetes in adults. В: Матеріали IV Національного конгресу з клінічної імунології, алергології та імунореабілітації; 2021 Тра 19-21; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2021.  
*(Публікація тез).*

### **Структура та обсяг дисертації.**

Дисертація викладена на 280 сторінках і складається з анотацій, вступу, семи розділів, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та додатків. Основний текст складає 168 сторінок і містить 62 таблиці та 17 рисунків. Список цитованої літератури складається з 320 джерел (з них 300 латиницею).

## РОЗДІЛ 1

### **ХРОНІЧНА ХВОРОБА НИРОК ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ РІЗНИХ ТИПІВ: МЕХАНІЗМ РОЗВИТКУ, КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ, ПРИНЦИПИ ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТІВ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**

#### **1.1 Сучасні відомості про латентний автоімунний діабет дорослих та його ускладнення**

Латентний автоімунний діабет у дорослих (LADA) є гетерогенним типом цукрового діабету (ЦД), що поєднує ознаки цукрового діабету 1-го (ЦД1) та 2-го типу (ЦД2) [123] і діагностується шляхом виявлення в крові антитіл до острівцевих антигенів при маніфестації захворювання у дорослих осіб віком старше 35 років [95].

Як показали результати епідеміологічних досліджень, проведених у різних країнах, LADA є достатньо поширеним різновидом діабету. На користь цього може свідчити висока частота ЦД1 в осіб старше 30 років. Зокрема, в Італії захворюваність на ЦД1 у пацієнтів віком від 30 до 49 років така сама, як і у підлітків від 15 до 19 років [39].

На сьогодні вважається, що поширеність LADA становить до 14 % серед всіх випадків діабету у дорослого населення, відрізняється в різних країнах і, вочевидь, залежить від етнічної належності, способу життя і методичних підходів, які використовували різні дослідники [212].

Про складний і специфічний механізм розвитку LADA свідчить його виражена гетерогенність за генетичними, фенотиповими та імунологічними ознаками.

Дослідження генетичної природи LADA показало, що він більше подібний до автоімунного ЦД1 (ЦД1a), але при цьому захворюванні також мають місце детермінанти, пов'язані з ЦД2. Зокрема, встановлено, що генетична подібність до ЦД1 пов'язана з HLA, генами INS VNTR (Variable Number Tandem Repeat) і PTPN22 (Protein Tyrosine Phosphatase, Non-Receptor Type 22) [15,48,317]. Показано, що LADA асоціюється з такими генами високого ризику ЦД1, як HLA-DR3, -DR4, та алелями DQB1\*0302 і DQB1\*0201 HLA, водночас частота їх зменшується із віком початку захворювання і є нижчою при LADA порівняно з ЦД1 [15,317]. Схожі відмінності між LADA і ЦД1 встановлено для генів PTPN22 та INS VNTR [15]. Також незалежним

предиктором ризику LADA визнані CTLA-4 +49 GG- або AG-генотипи [59]. З іншого боку, гени DR2 і DQB1\*0602, які вважаються протективними щодо розвитку автоімунного діабету, частіше виявляються при LADA, ніж при ЦД1. Вочевидь саме тому, на відміну від ЦД1, для LADA характерний латентний перебіг [304].

Таким чином, особливості повільної автоімунної деструкції  $\beta$ -клітин при LADA зумовлені генетично. Водночас, на відміну від ЦД1, в патогенезі LADA відіграє роль спадково детермінована неавтоімунна дисфункція  $\beta$ -клітин. Зокрема, показано, що у пацієнтів з LADA підвищена частота генотипів, пов'язаних з ЦД2, а саме асоціація з СТ/ТТ-поліморфним маркером rs7903146 гена TCF7L2 (Transcription Factor 7-Like 2) [112], що впливає на проліферацію, активність і диференціювання  $\beta$ -клітин. З іншого боку, з огляду на те, що для LADA характерна більша маса тіла, ніж при ЦД1, помірне системне запалення, зумовлене надлишком вісцеральної тканини, може спричиняти латентний автоімунний процес, що характеризується позитивністю автоантитіл IA-2 із втратою функції  $\beta$ -клітин та зниженням секреції інсуліну [46,212].

Отже, хворі з LADA можуть поділяти генетичні ознаки як ЦД1, так і ЦД2, з чим пов'язана велика варіабельність швидкості деструкції  $\beta$ -клітин підшлункової залози, інсулінорезистентності та автоімунітету [48]. Останній характеризується позитивністю автоантитіл до острівцевих антигенів підшлункової залози. При цьому лімфоїдна інфільтрація острівців (інсуліт) спричиняє прогресуючу загибель  $\beta$ -клітин, яка відбувається повільніше, ніж при ЦД1 [48,212], на користь чого свідчить більш поступове та менш суттєве зниження рівня С-пептиду [106].

В основі патогенезу LADA лежать імунологічні порушення. Зокрема, зміни вмісту макрофагів, нейтрофілів, NK-клітин та інших вроджених імунних клітин при LADA вказують на те, що вони можуть брати участь у автоімунітеті  $\beta$ -клітин. Експерименти на тваринах показали, що рецептори розпізнавання патерну, такі як Toll-подібний рецептор-2, можуть активувати антигенпрезентуючі клітини, такі як дендритні клітини і макрофаги, щоб активувати автореактивні Т-клітини, викликаючи автоімунність  $\beta$ -клітин [121].

З іншого боку, адаптивні імунні клітини (Т-клітини та В-клітини) відіграють важливу роль у автоімунному діабеті. Перше повногеномне дослідження асоціації

LADA показало, що сигнальні шляхи, пов'язані з цитотоксичними Т-клітинами, які є основними ефекторними клітинами аутоімунітету  $\beta$ -клітин, були аномальними у таких пацієнтів, що підтверджує важливу роль адаптивного імунітету в патогенезі LADA [61].

Результати біопсії підшлункової залози показали, що  $CD8^+$  Т-клітини були одним із основних факторів інфільтрації імунних клітин при інсуліті у разі LADA [4].

Визначальну роль у механізмі розвитку LADA відіграють острівцеві автоантитіла (antiGAD, IA-2A до протеїну тирозинфосфатази, ZnT8) та IAA. Наявність і рівні острівцевих автоантитіл пов'язані з фенотиповими особливостями та потребою в інсуліні у пацієнтів з LADA. Порівняно з ЦД1, у пацієнтів з LADA реєструється більша частота antiGAD, що є маркерами інсуліту [121].

Також доведено, що кишкова мікробіота пов'язана з патогенезом LADA. При цьому виявлено значні відмінності в мікробіоті кишечника між пацієнтами з LADA та здоровими особами, а також пацієнтами з класичним ЦД1 та ЦД2. Показано, що існує кореляція між мікробіотою кишечника та клінічними фенотипами пацієнтів з LADA (включаючи автоантитіла до острівців, метаболізм глюкози, функцію острівців та фактори запалення) [77]. Встановлено, що в осіб з LADA встановлений серйозний дефіцит SCFA-продукуючих бактерій (наприклад, *Faecalibacterium* spp., *Roseburia* spp. і *Blautia* spp.) [77,129].

Для діагностики LADA використовують основні та додаткові критерії відповідно до рекомендацій Immunology of Diabetes Society [84]. До основних відносяться дебют у віці старше 30 років; наявність принаймні одного з наступних видів антитіл – antiGAD, ICA, IAA, IA-2 (незалежно від титру, числа або епітопної специфічності); відсутність потреби в інсуліні протягом перших 6 місяців маніфестації. Додатковими критеріями є: низький базальний і стимульований рівень С-пептиду; поєднання LADA з іншими аутоімунними захворюваннями; присутність HLA алелей високого ризику щодо ЦД1 [95,307].

У 2020 році вперше за більш ніж тридцятирічну історію LADA відбулась міжнародна експертна панель зі створенням консенсусу щодо ведення пацієнтів із цим різновидом діабету, яка запропонувала розширені характеристики LADA, а саме: вік старше 30 років; сімейний/ особистий анамнез аутоімунітету; знижена частота метаболічного синдрому в порівнянні з ЦД2 - нижчі індекси інсулінорезистентності,



маси тіла, артеріального тиску і проявів дисліпідемії порівняно з ЦД2; відсутність різниці в серцево-судинних наслідках для цих пацієнтів з LADA та хворих на ЦД2; більш повільне зниження рівнів С-пептиду, ніж при ЦД1; позитивність щодо antiGAD як найбільш чутливого маркера (рідше інших антитіл - ICA, IA-2A, ZnT8A та до тетраспаніну 7); відсутність потреби в інсулінотерапії на початку діабету [45].

Водночас питання діагностичних критеріїв LADA досі залишається неоднозначним враховуючи генетичну, фенотипову та імунологічну гетерогенність, високу варіабельність швидкості загибелі  $\beta$ -клітин та різні ступені резистентності до інсуліну та автоімунітету [144,212].

Поступова маніфестація LADA на перший погляд більш подібна до ЦД2, тому призначення лікування нерідко відбувається за рекомендаціями ЦД2 без визначення вартісних автоімунних маркерів. Водночас, як показали результати дослідження UKPDS, у близько 12% пацієнтів, яким попередньо був встановлений ЦД2, виявлялися автоімунні маркери ЦД [212,274]. Проте, як показали подальші дослідження, серед осіб певних вікових категорій поширеність LADA може бути набагато більшою [96].

Таким чином, значна частина пацієнтів з LADA залишаються без встановленого діагнозу і, відповідно, без адекватної терапії. Пізніше відносно швидкий розвиток інсулінозалежності примушує замислюватись про правильність встановленого діагнозу, хоча на той час основна маса  $\beta$ -клітин вже загинула [212]. Отже, основою менеджменту LADA повинна стати превенція повної втрати інсулінпродукуючої функції підшлункової залози шляхом вчасної постановки правильного діагнозу.

Водночас, попри свою актуальність, питання механізмів розвитку, особливостей перебігу, діагностики, лікування та профілактики хронічних ускладнень при LADA залишається практично невивченим і безумовно цікавить науковців та практикуючих лікарів, оскільки дозволить попереджувати їх та надавати медичну допомогу впливаючи безпосередньо на механізми їх виникнення.

Існуючі на сьогодні результати досліджень у цьому напрямку стосуються в основному макросудинних ускладнень при LADA. Зокрема M. Hernández et al. (2017) [105] виявили підвищену частоту субклінічного атеросклерозу сонної артерії у пацієнтів із LADA порівняно з пацієнтами з класичним ЦД1 та ЦД2. Висока частота виявлення

каротидних бляшок, незважаючи на часте застосування статинів у пацієнтів з LADA, залишалася такою ж після коригування основних факторів серцево-судинного ризику, включаючи тривалість діабету. Незважаючи на те, що дослідникам не вдалося виявити потенційні причини більшого ступеня атеросклеротичних змін при LADA, подібність деяких компонентів LADA та ЦД2 призводить до гіршого серцево-судинного ризику, включаючи артеріальну гіпертензію, ожиріння та дисліпідемію.

Це підтверджується результатами інших досліджень, які вказують на те, що наявність атеросклеротичних бляшок є важливим провісником майбутніх серцево-судинних подій як при ЦД загалом [22,205], так і при LADA зокрема [105]. Також було показано, що пацієнти, у яких встановлено діагноз LADA, мають дуже подібний до ЦД2 перебіг серцево-судинної патології [101,162,174]. У дослідженні В. Isomaa et al. (1999) [118] у 56% пацієнтів з LADA через 13 років після маніфестації діагностувалась ішемічна хвороба серця, а у 5% розвивались цереброваскулярні захворювання.

У сукупності ці дослідження вказують на те, що пацієнти з LADA мають більш високий ризик розвитку каротидного та коронарного атеросклерозу, ніж пацієнти з класичними типами ЦД. Таку тенденцію важко зрозуміти, враховуючи те, що при автоімунних формах діабету незначна частота метаболічного синдрому та пов'язаних з ним ускладнень [101]. З огляду на це, можна припустити, що LADA починає розвиватись задовго до клінічної маніфестації захворювання за механізмом ЦД2.

Більше того, досягти компенсації у випадку LADA складніше, ніж при класичних типах ЦД. Як показали результати досліджень, пацієнтам з LADA притаманні вищі рівні HbA1c у порівнянні з ЦД1 та ЦД2 [3,14,25,171,184]. Крім того, незадовільний глікемічний контроль незалежним чином пов'язаний з ішемічною хворобою серця як у пацієнтів з LADA [118,154], так і у пацієнтів із ЦД загалом [184,198].

Існує думка, що гіпертрофія міокарда при ЦД2 формується в основному за рахунок гіперінсулінемії, тоді як при LADA основним чинником виникнення серцево-судинної патології виступає декомпенсація вуглеводного обміну [118,320], оскільки у пацієнтів з LADA доведено кореляцію між масою міокарда лівого шлуночка та рівнем HbA1c.

Заслуговують на увагу результати, отримані під час масштабного аналізу потенційного реєстру діабету в Гонконгу, до якого були залучені 1755 пацієнтів з ЦД1,

ЦД2 та LADA [155]. За результатами дослідження нові прояви ССЗ впродовж 14-річного періоду виникли у 11,2% пацієнтів, термінальна стадія ХХН – у 11,3%, а 10,9% пацієнтів померли. Поширеність серцево-судинних захворювань та смертність від усіх причин були найвищими у пацієнтів із ЦД2. Частота термінальної стадії ХХН не відрізнялася між групами ЦД2 та LADA, але була нижчою у групі з ЦД1. У дослідженні також було виявлено, що пацієнти з LADA мали менший ризик розвитку серцево-судинних захворювань, ніж хворі на ЦД2 з урахуванням віку, статі та тривалості діабету. Порівняно з пацієнтами з ЦД1, захворювання у пацієнтів з LADA частіше прогресувало до термінальної стадії ХХН. Не було виявлено різниці між ризиком розвитку ССЗ, смертністю від усіх причин та виникнення важкої гіпоглікемії у пацієнтів із LADA у порівнянні з пацієнтами з ЦД1.

Значно менша кількість досліджень стосується мікросудинних ускладнень LADA. Так, E.Arıkan et al. (2005) встановили, що частота діабетичної хвороби нирок (ДХН) та ретинопатії (ДР) вірогідно вища при LADA порівняно з ЦД2 та обґрунтували доцільність раннього метаболічного контролю [19].

На відміну від цього, за даними інших дослідників [311] ДР і ДН при LADA як і при ЦД2 розвивається через майже однаковий термін після маніфестації захворювань.

Водночас існують дані досліджень, якими встановлено більшу поширеність мікроальбумінурії (МАУ) при ЦД2 і вірогідно більшу частоту мікросудинних ускладнень на етапі маніфестації при ЦД1, ніж при LADA [312]. При цьому встановлено залежність між МАУ і віком пацієнтів при дебюті LADA та розвитком ДР. В той же час, з'ясовано, що у пацієнтів з LADA із термінальною стадією ХХН, частота ДР є нижчою порівняно з ЦД1, а частота серцево-судинних подій меншою, ніж при ЦД2.

Беззаперечним є факт, що основою профілактики та лікування хронічних ускладнень діабету є компенсація вуглеводного обміну.

У консенсусній заяві міжнародної групи експертів 2020 року представлені рекомендації щодо персоніфікованого підходу щодо ведення пацієнтів з LADA залежно від стану інсулінової секреції за рівнями С-пептиду [45]. Спираючись на консенсус Американської діабетичної асоціації (ADA)/Європейської асоціації з вивчення діабету (EASD) 2020 року щодо ЦД2 та гетерогенності автоімунного діабету, було

запропоновано визначення С-пептиду, що є показником функції  $\beta$ -клітин, і рівень якого буде визначальним у виборі терапевтичних стратегій. Експертна група представила три широкі категорії випадкових рівнів С-пептиду: якщо рівень С-пептиду  $<0,3$  нмоль/л – є необхідність у призначенні інсулінотерапії за базисно-болусною схемою; якщо значення С-пептиду  $\geq 0,3$  і  $\leq 0,7$  нмоль/л (визначається панеллю як «сіра зона») – рекомендується модифікований алгоритм ADA/EASD для ЦД2; необхідно розглянути можливість застосування інсуліну в поєднанні з іншими методами лікування, щоб модулювати недостатність  $\beta$ -клітин і обмежити ускладнення діабету; у разі значення С-пептиду  $>0,7$  нмоль/л консенсус пропонує використовувати модифікований алгоритм ADA/EASD для ЦД2, але з урахуванням потенційно прогресуючої природи LADA з необхідністю моніторингу С-пептиду для коригування лікування.

Існують дані літератури, які вказують на перспективність терапевтичних підходів при LADA, які включають протидіабетичні препарати з імунорегуляторними ефектами, зокрема інгібітори дипептилпептидази-4 та імуномодулятори [122,282].

На сьогодні розглядаються можливості імуномодулювальної терапії LADA в аспекті збереження функціональної активності  $\beta$ -клітин протягом тривалого часу. Зокрема, встановлений певний позитивний ефект від застосування аналогів пептиду HSP60 (DiaPer277) та препаратів на основі анти-CD3-моноклональних антитіл [211].

Повідомляється про те, що холекальциферол у поєднанні з інсулінотерапією здатний захистити функцію  $\beta$ -клітин підшлункової залози у пацієнта з LADA [148].

Також показано, що трансплантація фекальної мікробіоти у пацієнтів з вперше виявленим ЦД1 може ефективно підтримувати залишкову функцію  $\beta$ -клітин і супроводжується змінами метаболізму, експресії кишкових генів, автоімунітету Т-клітин і складу фекальної мікробіоти [66].

Водночас дані літератури щодо ведення пацієнтів з хронічними ускладненнями LADA практично відсутні. Таким чином, відомості щодо частоти і структури мікросудинних ускладнень при LADA малочисельні й доволі суперечливі, практично відсутня інформація про особливості їх перебігу, особливо стосовно ДХН, не розроблені алгоритми ведення пацієнтів, що вказує на необхідність проведення досліджень в цьому напрямку.

## 1.2 Епідеміологія, чинники ризику та механізми розвитку хронічної хвороби нирок при цукровому діабеті різних типів

ЦД є однією з провідних причин ХХН у цілому та її термінальної стадії зокрема [181]. У 2018 році ХХН визнано найпоширенішою причиною початку замісної ниркової терапії (47% випадків термінальної стадії ХХН) [276]. Статистичні дані свідчать, що більше 90% з легкою та 48% з тяжкою ХХН не знають про своє захворювання [221]. Як відомо, ЦД2 є основною причиною розвитку ХХН у всьому світі. За даними досліджень, приблизно у 40% пацієнтів із ЦД розвивається ХХН. Крім того, більше 80% випадків термінальної стадії ХХН обумовлені саме діабетичним ураженням нирок. Внаслідок безсимптомного клінічного перебігу дане захворювання, як правило, залишається недіагностованим аж до III–IV стадії ХХН [85]. Так, результати нещодавнього дослідження продемонстрували, що з 54,1% випадків ХХН, асоційованої з ЦД2, понад 47% залишаються недіагностованими [239]. Цей факт вказує на недостатню обізнаність клініцистів про цю проблему, що, відповідно, призводить до недостатнього виявлення захворювання та високої смертності пацієнтів цієї групи.

Таким чином, актуальність проблеми ХХН, асоційованої з ЦД, не викликає сумнівів, оскільки ситуація з поширенням ЦД у всьому світі є загрозливою: щорічно кількість нових виявлених випадків захворювання збільшується суттєво, що надало можливість Всесвітній організації охорони здоров'я (ВООЗ) визнати ЦД «епідемією» XXI століття. Прогресуючий перебіг ЦД з різким погіршенням якості життя через високу інвалідизацію (ускладнення ЦД у структурі інвалідності посідають 3-тє місце після серцево-судинних та онкологічних захворювань) в кінцевому підсумку призводить до суттєвого скорочення тривалості життя (на 10–30%) та високої летальності (12% смертності у світі спричинені ускладненнями ЦД) [238].

Як відомо, класичні типи ЦД мають багато подібних клінічних характеристик, але при цьому залишаються різними захворюваннями з абсолютно відмінною патофізіологією [12]: ЦД1 спричинений автоагресією імунітету щодо  $\beta$ -клітин і, як наслідок, абсолютною інсуліновою недостатністю, у той час як в основі ЦД2 лежить резистентність до інсуліну.

ХХН у пацієнтів з класичними типами ЦД може бути наслідком мікросудинних ускладнень, супутнього захворювання нирок іншого походження або комбінацією обох вищезазначених станів. У переважної більшості пацієнтів з ЦД1 ХХН є вторинним по відношенню до діабету мікросудинним захворюванням, на відміну від ЦД2, при якому ХХН є мультиетіологічним явищем [181,199].

Хоча ХХН при ЦД1 найчастіше є вторинною по відношенню до мікросудинних ускладнень основного захворювання, при ЦД2 існує цілий спектр хронічних захворювань нирок, що виникають через недіабетичні причини. У першу чергу це пояснюється більш старшим віком пацієнтів на момент маніфестації ЦД. Кілька досліджень підтвердили, що захворювання нирок при ЦД2 може мати більш складний перебіг, ніж при ЦД1 [249]. Дослідження проведене у США, яке вивчало результати біопсії нирок у пацієнтів з ЦД2 та ХХН, показало, що типові діабетичні мікросудинні зміни були присутні в 37% випадків, недіабетичні захворювання нирок – у 36% пацієнтів, такі як нефросклероз або імунологічне захворювання нирок, тоді як змішані форми діабетичної та недіабетичної хвороби нирок виявлено в 27% хворих [233]. За даними дослідження Р. Arora et al. (2020) [20], які вивчали поширеність захворювань нирок у пацієнтів з ЦД було встановлено, що у 33,3% випадків поєданого перебігу діабетичної нефропатії та недіабетичного захворювання нирок, причиною виникнення останнього був хронічний пієлонефрит (ХП).

Діабетична нефропатія (ДН) є поширеним і небезпечним хронічним ускладненням, що розвивається у близько 30% пацієнтів з ЦД1 та 40% пацієнтів з ЦД2 [7]. На сьогоднішній день вона є основною причиною ХХН і становить майже половину випадків її уремічної стадії [57].

Генетичний фактор виникнення та прогресування ДХН залишається на сьогодні найбільш визначальним. Загалом, генетична спадковість ХХН оцінюється в діапазоні від 30 до 75% [218] і кілька доказів підтверджують відповідну роль генетичної схильності в ініціації та прогресуванні ниркових ускладнень як у суб'єктів з ЦД1, так і ЦД2. Понад 150 генів були пов'язані з ДХН у хворих на класичні типи ЦД, хоча з різним біологічним значенням, і більшість із них були ідентифіковані за допомогою загальногеномних асоціаційних досліджень [98,214,224,243].

Обстеження та діагностика ДН традиційно ґрунтуються на оцінці альбумінурії. Крім того, альбумінурія вже давно вважається головним прогностичним критерієм як для прогресування ХХН, так і для показників захворюваності та смертності від серцево-судинних захворювань (ССЗ).

Епідеміологічні дослідження останніх років визначили унікальну неоднорідність цього ускладнення, тим самим спонукаючи до використання терміну ДХН для охоплення всіх типів ураження нирок, які виникають у осіб, хворих на ЦД [40,70].

Окрім ДХН, серйозною економічно-соціальною проблемою є інфекції сечової системи (ІСС), зокрема хронічний пієлонефрит (ХП).

За даними обсерваційного дослідження пацієнтів із ЦД2 у Великобританії рівень захворюваності на ІСС становив 46,9 на 1000 людино-років серед пацієнтів з ЦД і 29,9 для пацієнтів без ЦД [111]. Жінки з тривалістю ЦД більше 6 місяців мали вищий ризик розвитку ІСС, ніж пацієнтки із нещодавно діагностованим ЦД (91,9/1000 людино-років; 95% довірчий інтервал (ДІ) 84,3–99,4 проти 70,5/1000 людино-років; 95% ДІ 68,2–72,8). Когортне дослідження за участю понад 6000 пацієнтів, залучених до десяти клінічних досліджень, виявило рівень захворюваності 91,5 на 1000 людино-років у жінок і 28 на 1000 людино-років у чоловіків, а кумулятивну захворюваність становить 2% протягом 6 місяців [100]. Дослідження за участю понад 70 000 пацієнтів з ЦД2, показало, що у 8,2% були діагностовані ІСС протягом 1 року після маніфестації ЦД (12,9% жінок і 3,9% чоловіків, при цьому захворюваність зростає з віком) [298]. Інше американське дослідження показало, що розвиток ІСС був більш поширеним у чоловіків і жінок з ЦД, ніж у осіб без діабету (9,4% проти 5,7% відповідно) серед 89 790 пар пацієнтів із ЦД2 та без нього [86].

Безсимптомна бактеріурія (ББУ) частіше зустрічається у жінок у зв'язку з анатомічними особливостями сечової системи. Її частота зростає з віком, а також асоціюється з аномаліями сечових шляхів або сторонніми тілами (уретральні катетери, стенти тощо) [178]. Індійське проспективне дослідження стаціонарних пацієнтів виявило 30% поширеності ББУ серед хворих на ЦД [21].

ХП може виникати як первинне захворювання, так і розвиватись як ускладнення ЦД. Дана ускладнена інфекція сечових шляхів перебігає ізольовано на початкових термінах після маніфестації діабету, або ж у комбінації з ДХН на більш пізніх стадіях.

Постійна гіперглікемія та глюкозурія на додаток до інших механізмів пошкодження нирок, викликаних безпосередньо основним захворюванням, спонукають до розмноження патогенної та умовнопатогенної мікрофлори і ускладнюють перебіг ЦД.

Профілактика явної протеїнурії необхідна для підтримки функції нирок [64,68,128]. При пошкодженні подоцитів цілісність базальної мембрани клубочка порушується і, відповідно, альбумін, а згодом і білки з більшою молекулярною масою можуть просочуватися в сечу. Точковий аналіз ранкової сечі для визначення альбумін-креатинінового співвідношення (АКС) є кращим тестом для кількісної оцінки протеїнурії, ніж оцінка альбуміну в 24-годинному зборі сечі. АКС поділяють на помірну альбумінурію, яку раніше називали мікроальбумінурією (30–300 мг/г) і явну альбумінурію, яку раніше називали протеїнурією ( $\geq 300$  мг/г) [137].

ХХН у хворих на ЦД1 на початкових етапах характеризується гіперфільтрацією через підвищення тиску у ниркових клубочках [168]. Вона залежна від гіперглікемії, яка опосередковується шляхом посиленого зворотного транспорту натрію та глюкози з ниркових каналців [53].

Натрій-залежний котранспортер глюкози 2-го типу (НЗКТГ-2) сприяє 90% цього транспорту, зменшуючи зворотній потік глюкози та натрію в дистальних каналцях. Через знижений потік натрію в петлі Генле, macula densa сигналізує про розширення тонуусу аферентної артеріоли через тубулогломерулярний механізм зворотного зв'язку, який збільшує потік натрію в каналцях за рахунок підвищення внутрішньоклубочкового тиску та гіперфільтрації на рівні нефрона. Гіперфільтрація в клініці розглядається як збільшення ШКФ [53,168].

Згодом у міру розвитку захворювання нирок виникають альбумінурія та артеріальна гіпертензія. Після початкової фази гіперфільтрації маса нефронів починає зменшуватись, що призводить до стійкого зниження ШКФ у межах 3-6 мл/хв/рік [275]. Ниркова недостатність, яка потребує замісної терапії, може зрештою виникнути протягом 20-25 років. За цей час залишкова маса нефронів знаходиться у фазі постійної гіперфільтрації не тільки за рахунок гіперглікемії, але і у зв'язку зі зменшенням загальної площі фільтраційної поверхні. Це являє собою порочне коло з прогресуючою втратою кількості функціонуючих нефронів.



У своїй першій моделі захворювання С.Е.Могенсен (1997) припустив, що патологічні процеси при ХХН у хворих на ЦД1 були незворотними і що хвороба поступово прогресувала [168]. Пізніше ця модель була поставлена під сумнів дослідженнями, в яких описувалося, що функція нирок може бути знижена без супутньої протеїнурії і що протеїнурія може спонтанно припинитися в ході захворювання [133]. У дослідженнях використовувалася оцінка ШКФ на основі вимірювань цистатину С, яка показала суттєві відмінності у значеннях ШКФ розрахованих за цистатином С та за загальноприйнятими формулами [164].

Відомо, що дисфункція  $\beta$ -клітин у поєднанні з інсулінорезистентністю являються ключовими причинами розвитку ЦД2. Результати багатьох досліджень підтверджують той факт, що показник інсулінорезистентності є вищим у пацієнтів із ХХН, ніж у загальній популяції. У одному з них повідомлялося, що інсулінорезистентність виникає під час ХХН I [28], тоді як в іншому великомасштабному дослідженні за участі понад 17 тисяч пацієнтів виявилось, що знижена ШКФ не була пов'язана зі збільшенням інсулінорезистентності [191]. Інше дослідження повідомило про значний зв'язок між інсулінорезистентністю та ШКФ, але цей зв'язок зник після коригування змінних у багатофакторному аналізі із включенням показника індексу маси тіла (ІМТ) [51]. Оскільки вищезгадані дослідження включали пацієнтів з ХХН на ранній стадії, на зв'язок між інсулінорезистентністю та функцією нирок впливав ІМТ у пацієнтів із нормальною функцією нирок.

У пацієнтів із ХХН III-IV НОМА-ІР був високим, і первинною детермінантою інсулінорезистентності у цій популяції був ІМТ, зокрема маса жирової тканини [250]. НОМА-ІР та метаболічний синдром є факторами ризику прогресування ХХН та зниження ШКФ [158]. В одному дослідженні повідомлялося, що високий рівень НОМА-ІР був пов'язаний з розвитком альбумінурії у відносно здорових осіб без ЦД [120]. Інше дослідження також показало, що АКС пов'язане з НОМА-ІР після коригування функції нирок, ІМТ, АТ та ЦД [99].

Нещодавнє інтервенційне дослідження показало, що багатофакторне лікування, що включає не тільки контроль глікемії, але також і АГ та дисліпідемії за допомогою нефармакологічних та фармакологічних підходів, запобігає виникненню ССЗ у

пацієнтів з ХХН. Це дослідження свідчить про важливість багатофакторного підходу в лікуванні хворих на ХХН [225].

У дослідженні R.Kee et al. (2008) повідомлялося, що інсулінорезистентність корелює з інтерстиціальним фіброзом ниркових каналців та артеріосклерозом ниркових кровоносних судин [116]. Підвищення рівня адипонектину та запальних адипоцитокінів TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$  та IL-6 мають значний вплив на порушення роботи нирок, пов'язані з ожирінням, викликаючи збільшення мезангіального матриксу та запалення епітелію ниркових каналців [114,240]. Вважається, що IRS-PI3K AKT, що знаходиться нижче за зв'язуванням інсуліну з його рецептором, викликає інсулінорезистентність при ХХН.

Уремичні токсини накопичуються в організмі в міру зниження функції нирок, але їх походження відрізняється від ендогенних метаболітів, метаболітів мікробіоти кишечника та екзогенних метаболітів. Останнім часом азот сечовини крові, індоксилсульфат та асиметричний диметиларгінін, привернули увагу як причини ниркової інсулінорезистентності [240].

Існує кілька теорій щодо дисфункції нирок та інсулінорезистентності. По-перше, уремичні токсини збільшують інсулінорезистентність через окислювальний стрес і активність активних форм кисню (АФК) [41]. У пацієнтів із ХХН важливими факторами інсулінорезистентності є кількість інсулінових рецепторів, здатність зчеплення інсуліну та активність тирозинкінази. По-друге, уремичні токсини індують вироблення АФК, викликають інсулінорезистентність та підвищують рівень адипокінів.

Разом з інсуліном  $\beta$ -клітини острівців Лангерганса продукують ще один гормон – амелін або острівцевий амеліодний поліпептид [124,287], який відноситься до сімейства прокальцитоніну, в нормі проникає через гематоенцефалічний бар'єр та шляхом зв'язування з нейронами центру голоду відповідає за насичення [156].

Незважаючи на відкриття специфічних ділянок зв'язування амеліну в мозку [232,291] та корі нирок [291], тривалий пошук специфічних для цього гормону рецепторів виявився марним. Це пояснюється відкриттям трьох RAMP-білків – білків, що модифікують рецепторну активність, які при зв'язуванні з рецепторами кальцитоніну змінюють їх спорідненість до лігандів і таким чином утворюються різні високоафінні рецептори амеліну [210].

В умовах гіперсекреції амелін здатен до агрегації та відкладання у вигляді білка амеліоду, зокрема в тканинах підшлункової залози та мікросудинному руслі [288]. Проте, олігомери амеліну чинять більшу цитотоксичну дію, на відміну від сформованих депозитів [17,167]. У надлишковій кількості амелін викликає апоптоз клітин мезангіуму та збільшує проникність ендотеліальних клітин [186,229]. У численних дослідженнях депозити амеліну було виявлено у нирках [93] та серці [67,152] пацієнтів з ЦД2 [240], а також у тканинах мозку при розвитку дементних порушень [32,78,157,230,281].

Отже, механізм виникнення інсулінорезистентності при LADA запускає ще одну складову патогенезу хронічних ускладнень ЦД – гіперамелінемію, що може відігравати важливу роль у маніфестації ХХН.

Численні дослідження показали взаємозв'язок між дисфункцією нирок і порушеннями метаболізму ліпопротеїнів, що призводить до дисліпідемії та подальшого накопичення атерогенних частинок. Найчастіше при ХХН реєструються підвищені рівні ХС ЛПНГ та тригліцеридів (ТГ), дефіцит ХС ЛПВГ, знижений рівень аполіпопротеїну А-1, накопичення ліпопротеїнів, що містять аполіпопротеїн В, а також більш високе співвідношення аполіпопротеїнів С-III/С-II, які стимулюють прогресування порушення функції нирок [42].

Печінкова продукція ЛПНГ може бути стимульована наявністю інсулінорезистентності у пацієнтів із ХХН як з діабетом, так і без нього [231], що може бути ще одним фактором виникнення гіпертригліцеридемії [272]. У здорових людей ХС ЛПВГ має протизапальні та антиоксидантні властивості та перешкоджає інфільтрації моноцитів в стінках інтими артерій, таким чином перешкоджаючи розвитку атеросклерозу [279]. При ХХН сповільнене дозрівання ХС ЛПВГ пов'язане зі зниженим рівнем апопротеїну А-1. Вільний холестерин накопичується в макрофагах, що призводить до утворення пінистих клітин у судинах і, як наслідок, до розвитку атеросклеротичних бляшок [42]. У пацієнтів із ХХН дисфункція ХС ЛПВГ пов'язана з його ослабленими антиоксидантними властивостями через зниження здатності зменшувати вироблення АФК і моноцитарного хемоаттрактантного протеїну-1, що призводить до зниження здатності обмежувати інфільтрацію моноцитів і перешкоджають експресії молекул ендотеліальної адгезії [172]. Підвищення рівня ацил-

КоА-холестерин-ацилтрансферази призводить до зниження як вивільнення внутрішньоклітинного ХС, так і здатності ХС ЛПВГ обмежувати окислення ХС ЛПНГ як наслідок дефіциту параоксонази та глутатіонпероксидази у пацієнтів із ХХН [279]. Вищезазначені зміни пов'язані з посиленням окисного стресу та підвищеною серцево-судинною смертністю у пацієнтів із ХХН [42].

Також оцінювався вплив паління на розвиток судинних і несудинних наслідків у пацієнтів з ХХН [236]. Паління значно підвищувало ризик судинної та несудинної захворюваності та смертності, але не було пов'язане з прогресуванням захворювання нирок. Асоціації з судинними та неопластичними захворюваннями відповідають тим, які спостерігаються в загальній популяції, і, ймовірно, можуть бути змінені шляхом припинення куріння. Враховуючи те, що нікотин, як було показано, знижує чутливість до інсуліну [24], це підтверджує гіпотезу про те, що вживання тютюну, шляхом підвищення резистентності до інсуліну, сприяє розвитку LADA та його ускладнень. На підтвердження цього, у дослідженнях ESTRID і HUNT був виявлений позитивний зв'язок між пачко-роками куріння та інсулінорезистентністю у пацієнтів з LADA [73].

АГ є не менш важливою глобальною проблемою порівняно з ХХН та залишається однією з найважливіших причин смертності в усьому світі, причому очікується, що до 2025 року поширеність зросте до 1,56 мільярда [126]. Вражаючи 67–92% пацієнтів із ХХН, АГ також є найпоширенішою супутньою патологією, поширеність і тяжкість якої зростає в міру прогресування втрати функції нирок. Патогенез АГ та ХХН тісно взаємопов'язані, причому гіпертензія є як ускладненням, так і рушієм прогресування захворювання нирок [141]. Частота смертей внаслідок серцевої недостатності та раптової серцевої смерті зростає з прогресуванням ХХН, причому на даний час реєструється все менша летальність від атероматозних процесів [166]. Про це також свідчать дослідження, які показують переваги гіполіпідемічної терапії на ранніх стадіях ХХН, але виявляються неефективними у пацієнтів із термінальною стадією ХХН, які знаходяться на замісній терапії [80]. Вважається, що це є результатом розвитку кардіоміопатії, асоційованої з ХХН.

Останнім часом з'явилося чимало відомостей щодо ролі дефіциту холекальциферолу у розвитку інсулінорезистентності, ЦД та його ускладнень

[49,89,273,277]. Холекальциферол є жиророзчинним стероїдним гормоном, який сприяє засвоєнню кальцію і фосфору з їжею через рецептор вітаміну D (VDR) [113]. VDR присутні у кожному органі організму людини, включаючи серце, печінку, нирки, кровоносні судини та центральну нервову систему. Крім того,  $\beta$ -клітини підшлункової залози також мають VDR, що відіграє важливу роль у виникненні дисфункції цих клітин [87]. Повідомлялося про декілька механізмів зв'язку між холекальциферолом та виникненням і прогресуванням інсулінорезистентності. Холекальциферол стимулює інсулінові рецептори і бере участь у транспорті глюкози, підвищуючи реактивність до інсуліну [206]. Оскільки  $\beta$ -клітини підшлункової залози уражені апоптозом, індукованим цитокінами, високий статус запалення спричиняє погіршення глікемічного контролю.

Холекальциферол може зменшити наслідки системного хронічного запалення та захистити від  $\beta$ -клітинного апоптозу, спричиненого цитокінами, безпосередньо модулюючи експресію та активність цитокінів [183,213]. Інше дослідження повідомило, що активація VDR аналогом холекальциферолу зменшує запалення печінки та знижує інсулінорезистентність [69]. Крім того, холекальциферол покращує гіперактивність ефекту альдостерону через ренін-ангіотензинову систему, активує функцію  $\beta$ -клітин у підшлунковій залозі та зменшує інсулінорезистентність [145,278]. Низькі рівні холекальциферолу спрогнозували глікемію та інсулінорезистентність у майбутньому в 10-річному когортному дослідженні [83].

Інші дослідження показали, що низький рівень холекальциферолу пов'язаний з інсулінорезистентністю [10,102,285].

Таким чином, в літературі накопичено достатньо відомостей щодо епідеміології, механізмів розвитку та особливостей перебігу ХХН у пацієнтів з класичними типами ЦД. Водночас дані питання при LADA залишаються відкритими. Потребує додаткових досліджень роль порушень вуглеводного обміну, інсулінорезистентності, аутоімунітету,  $\beta$ -клітинної дисфункції, дефіциту холекальциферолу, дисліпідемії, АГ у розвитку та прогресуванні ХХН при даному різновиді діабету.

### 1.3 Клінічно-діагностичні особливості, лікування та профілактика хронічної хвороби нирок у пацієнтів з цукровим діабетом

Як відомо, в основі розвитку ХХН лежить тривале приховане порушення ниркових функцій і прогресування пошкодження нирок, що може в короткі терміни призвести до термінальної стадії ХХН. Зважаючи на це, актуальним залишається питання щодо ранньої діагностики ниркової патології та її профілактики.

Відповідно до рекомендацій ADA 2022 та консенсусу ADA/KDIGO 2022 скринінг на предмет ДХН повинен здійснюватись через 5 років після маніфестації класичного ЦД1 та одразу на момент постановки діагнозу у разі ЦД2 [55,65]. Оскільки LADA класифіковано як ЦД1, то відповідно скринінг проводиться згідно настанов, що стосуються автоімунного діабету. Проте, беручи до уваги гетерогенність природи LADA та результати багаточисельних досліджень, ці терміни мають бути переглянуті.

Одним з основних методів дослідження ниркової функції залишається ШКФ, визначення якої може проводитись різним чином. По своїй суті, ШКФ являє собою об'єм ультрафільтрату плазми крові через гломерулярний фільтр за хвилину. Найбільш поширеним в клініці методом є розрахунок ШКФ за вмістом ендogenous креатиніну в сироватці крові. Раніше широко використовувались методи розрахунку ШКФ за інуліном та етилендіамінтетраоцтовою кислотою, які ідентично креатиніну фільтруються нирками, не секретуються та не абсорбуються нирковими каналцями [97].

Рівень креатиніну є доволі постійною величиною, хоча на нього впливають деякі екстрауренальні фактори, такі як вік, стать, надвага, м'язова маса, зневоднення, надлишок білків у раціоні. Також цікавим є феномен «сліпої зони» який характеризується диспропорційним підвищенням рівня креатиніну і зниженням ШКФ при її значеннях 40-90 мл/хв/1,73м<sup>2</sup>. Саме в «сліпій зоні» найчастіше можна пропустити початок розвитку ниркової патології [306]. Таким чином, можна зробити висновок, що визначення ШКФ за рівнем креатиніну не завжди достатньо для точної діагностики функції нирок, особливо на ранніх стадіях ХХН.

Варто пам'ятати, що вміст креатиніну починає зростати після зниження ШКФ на 50% та більше, тому гостро постало питання про більш точний метод визначення ШКФ.

Цистатин С являється високочутливим і точним маркером фільтраційної функції нирок. Цей неглікозильований білок синтезується всіма ядерними клітинами з константною швидкістю, не секретується проксимальними каналцями нирок, вільно фільтрується через клубочкову мембрану та повністю метаболізується в нирках [65].

Цистатин С є необхідним в регуляції нормальних фізіологічних процесів як інгібітор цистеїнових протеаз, які здійснюють деградацію позаклітинного матриксу. Цистатин С стимулює синтез або розпад позаклітинних структур в стінках судин (атеросклероз), при ремоделюванні міокарду (серцева недостатність, гострий коронарний синдром), при інвазії злоякісних пухлин, на ранніх стадіях преєкламписі, при хворобі Альцгеймера [140,295].

В нормі рівні цистатину С в сироватці крові обумовлені постійними швидкостями його синтезу та виведення з організму (переважно через нирки). При патології його рівень збільшується. Чим тяжча патологія нирок, тим повільніше цистатин С фільтрується, і тим більш високі рівні визначаються в сироватці крові. Тобто, його рівень у крові практично залежить тільки від ШКФ, жодні метаболічні процеси не мають на нього впливу [31].

Отже, цистатин С є найбільш точним ендogenous маркером рівня ШКФ у хворих з прихованими ушкодженнями ниркової тканини у порівнянні з традиційним маркером – креатиніном. Визначення рівня цистатину С видається перспективним для оцінки функціонального стану нирок та швидкості прогресування ушкодження ниркової тканини при різних патологіях нирок (хвороби нирок, ЦД, АГ, трансплантація нирок).

Як правило, у пацієнтів із встановленим ЦД діагностується захворювання нирок, коли альбумінурія виявлена у двох із трьох точкових аналізів сечі, що відповідає АКС на рівні 30 мг/г або вище та/або постійному порушенні функції нирок (ШКФ нижче 60 мл/1,73 м<sup>2</sup>).

ДХН відрізняється діагностичною гетерогенністю. Так, у 2014 році на додаток до класичного альбумінурійного фенотипу (АФ) ДХН, з'явилися два нові фенотипи: неальбумінурійне порушення функції нирок (НАПН) та прогресуюче зниження функції нирок (ПЗН), які дозволяють припустити, що прогресування ДХН до уремичної стадії ХХН як при ЦД1, так і при ЦД2 може відбуватися двома шляхами: за механізмами

прогресуючого зростання альбумінурії та зниження ШКФ відповідно [216]. Крім того, за останні 20 років антигіперглікемічна терапія пацієнтів з ЦД2 з порушенням функції нирок суттєво змінилася у зв'язку з появою нових класів препаратів [13].

Однак, як показали результати дослідження NHANES (США), незважаючи на те, що поширеність альбумінурії з 1988 по 2014 рр. у пацієнтів з ЦД знизилася на 24%, число випадків зниження ШКФ нижче  $60 \text{ мл/хв/1,73 м}^2$  і особливо нижче  $30 \text{ мл/хв/1,73 м}^2$  навпаки різко збільшилося [2]. Ці дані підтверджують той факт, що ремісія або регресія альбумінурії стає дуже поширеним явищем при всіх типах ЦД і за частотою перевершує випадки її прогресування до протеїнурії, тоді як початкове зниження ШКФ продовжує неминуче прогресувати до ХНН, хоча й з дуже різними темпами.

Стало загальноновизнаним, що як альбумінурія, так і ШКФ є важливими факторами для діагностики ДХН, причому неальбумінуричний фенотип більш поширений у жінок з ЦД, а альбумінуричний у чоловіків [92].

Таким чином, зростаюча розбіжність між поширеністю альбумінурії та ізольованим зниженням ШКФ кидає виклик традиційним уявленням, що альбумінурія обов'язково передуює та сприяє зниженню ШКФ. Вочевидь, розвиток і прогресування зниження функції нирок можуть також відбуватися незалежно від розвитку та прогресування альбумінурії. Саме цю концепцію підтримує поява двох нових фенотипів: НАПН та ПЗН.

Аналіз дорослих хворих на ЦД у США (NHANES 1988–1994 рр.) показав, що 35% осіб із ШКФ нижче  $60 \text{ мл/хв/1,73 м}^2$ , яку було обчислено за формулою MDRD, виявились нормоальбумінурійними, а альбумінурія та ретинопатія були відсутні у близько 30% пацієнтів із зниженою ШКФ [132]. Подальший аналіз даних NHANES показав ще вищі скориговані показники поширеності (~50%) неальбумінуричного фенотипу серед осіб із зниженою ШКФ, що було обчислено за допомогою формули СКД-ЕРІ, а саме у близько 46% у 1988–1994 рр., 48% – у 1999–2012 рр., 52% – у 2001–2008 рр. і 48% – у 2005–2008 рр. відповідно. Ці дані асоціюються зі зменшенням частоти альбумінурії та зростаючою поширеністю зниженої ШКФ серед пацієнтів із діабетом, зокрема у США [2] та Японії [138].



Аналогічні дані з'явилися в результаті досліджень у когорті хворих на ЦД2 в інших країнах. Так, R.J.MacIsaac et al. (2004) [159] повідомили, що серед 301 пацієнта з ЦД2, які відвідували амбулаторію в Австралії у 1990–2001 рр., близько 40% пацієнтів із ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, виміряної ізотопним методом, були нормаальбумінуричними.

Дослідження наступних років встановили тенденцію до зростання поширеності (приблизно з 40 до 70%) неальбумінуричного фенотипу серед пацієнтів з ЦД2 із зниженою ШКФ, з певними відмінностями залежно від їх географії та формули, що використовувалась для обчислення ШКФ. Так, поширеність становила понад 40% – у дослідженні DEMAND (багатонаціональне, MDRD, 2003) [72]; близько 52% – у дослідженні JDDM (Японія, MDRD, 2004–2005) [297]; 54% – у дослідженні NEFRON (Австралія, MDRD, 2005) [245]; 57% - в італійському багатоцентровому дослідженні ниркової недостатності та серцево-судинних подій (RIACE) (Італія, MDRD, 2006–2008) [200]; 62% – в аналізі Шведського національного реєстру діабету (Швеція, MDRD, 2007) [1]; 64% – у Національному аудиті діабету у Великобританії (Великобританія, СКД-ЕРІ, 2007–2008) [109]; майже 70% – у китайській когорті (Китай, СКД-ЕРІ, 2008–2009) [88] та 68% – у DPV та DIVE (Німеччина, MDRD, 2010–2017) [35]. Про нижчі показники поширеності повідомлялося в двох епідеміологічних обстеженнях з Кореї – 24% [142] та США (CRIC) – 28% [131], але при їх проведенні не враховувались пацієнти, статус альбумінурії яких міг бути пов'язаний з терапією блокаторами ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) [26,29,90,161]. В цілому зазначені результати підтверджують думку, що поширеність НАПН при ЦД2 зросла протягом останніх десятиліть і на сьогодні є домінуючим фенотипом серед пацієнтів із зниженою ШКФ. В даний час можна обчислити, що серед пацієнтів з ЦД2 близько 50-65% не мають ДХН, 20-30% мають лише альбумінурію (тобто АФ ДХН зі збереженою ШКФ), а 15-25% – зниження ШКФ, більшість з них (8-16%) – з нормаальбумінурією, а решта – з мікро- або макроальбумінурією (тобто АФ ДХН зі зниженою ШКФ).

Висока поширеність НАПН спостерігалася також в осіб з ЦД1. Аналіз результатів, отриманих групою фінських вчених по вивченню ДН (FinnDiane) виявив, що близько 16% з 502 пацієнтів з ЦД1 із зниженою ШКФ були нормаальбумінуричними (Фінляндія, СКД-ЕРІ, 1998–2005) [142,247]. Однак

нещодавні дослідження з Італії та Великобританії повідомили про набагато більшу поширеність (приблизно 50-60%) неальбумінурийного фенотипу серед пацієнтів із ЦД1 із зниженою ШКФ, зокрема близько 60% у тосканському когортному дослідженні (Італія, MDRD, 2001–2009) [200]; біля 50% та 52% за Ініціативою AMD-Annals (Італія, СКD-EPI, 2004–2011) [188]; та 54% у Національному аудиті діабету у Великобританії (Великобританія, СКD-EPI, 2007–2008) [109]. Ці дані, схоже, вказують на те, що поширеність НАПН зростає й при ЦД1, і на сьогоднішній день цей фенотип зустрічається з такою ж частотою, як альбумінурийний.

Отримані дані пацієнтів з ЦД2 у дослідженні UKPDS та пацієнтів з ЦД1 у дослідженні DCCT/EDIC дозволили отримати інформацію про перебіг альбумінурії та зменшення ШКФ у цих осіб. За даними UKPDS із 1132 осіб (28% від загальної когорти), у яких протягом 15 років спостерігалось зменшення ШКФ, 51% мали нормоальбумінурію, у 33% розвиток мікроальбумінурії передував зменшенню ШКФ, у той час як тільки у 16% випадків мікроальбумінурія розвинулась лише після зниження ШКФ (Великобританія, Crockcroft-Gault) [219]. Аналогічно, у дослідженні DCCT/EDIC з 89 осіб (6,2% від загальної когорти), у яких знижувалась ШКФ під час спостереження протягом 19 років, 23,6% були нормоальбумінуричними (Північна Америка, MDRD) [170]. Ці дані свідчать не тільки про те, що ШКФ може знижуватись ще до прогресування альбумінурії, але й про те, що знижена ШКФ може залишатися єдиною патологією нирок у значної частки пацієнтів з ДХН або асоціюватись з альбумінурією лише на більш пізніх стадіях.

У 2015 році A.S. Krolewski описав фенотип ПЗН шляхом аналізу відхилення ШКФ [136]. Цей фенотип спостерігався у 19% пацієнтів з ЦД1 та 28% при ЦД2 [134]. За даними J. Skurien et. al. (2016) [235], він реєструється у більшості випадків термінальної стадії ХНН при ЦД1.

ПЗН характеризується втратою ШКФ, яка настає на будь-якій стадії ДН. Його можна діагностувати за допомогою серійного вимірювання креатиніну в сироватці крові та/або цистатину С, що дозволяє оцінити відхилення ШКФ, коли вона ще знаходиться в межах норми [134,136]. Швидка прогресія визначається як втрата ШКФ $\geq$ 5 мл/хв/рік (KDIGO) [215]. Слід зазначити, що і початок, і прогресування зниження ШКФ можуть

бути незалежними від альбумінурії. ПЗН спостерігалось серед пацієнтів із будь-яким рівнем альбумінурії, хоча воно було рідше зафіксоване серед осіб з нормоальбумінурією (9% при ЦД1 та 20% при ЦД2), ніж у осіб з мікроальбумінурією (22% при ЦД1 та 33% при ЦД2) та макроальбумінурією (51% при ЦД1 та 68% при ЦД2) [134,136].

Варто зазначити, що більшість пацієнтів з нормоальбумінурією зберігали стабільну функцію нирок протягом більш тривалого часу, але у значної частини розвивалась протеїнурія, хоча і без погіршення функції нирок [134]. Крім того, у пацієнтів як зі зниженням функції нирок, так і без нього альбумінурія може як прогресувати, так і залишатися стабільною або регресувати, хоча прогресування частіше спостерігається серед осіб зі зниженою функцією нирок, а регресія – серед пацієнтів з відсутністю порушень. Зокрема, у когорті пацієнтів з мікроальбумінурією та ЦД1 мікроальбумінурія прогресувала до макроальбумінурії у 50% серед осіб з порушенням функції нирок та у 22% без нього, тоді як у близько 13% осіб з порушенням функції нирок та 53% пацієнтів без порушення функції вона регресувала [136].

Аналіз зазначених результатів дозволяє дійти висновку, що альбумінурія та ізольоване зниження ШКФ можуть виникати і перебігати разом або окремо як взаємодоповнюючі або «близнюкові» прояви ДХН, і існують два основні шляхи виникнення та прогресування ДХН: альбумінурійний і неальбумінурійний [215].

Фенотипові особливості ДНХ вимагають особливих підходів до діагностики. Згідно останніх рекомендацій Американської діабетичної асоціації (ADA) для скринінгу ДХН повинна оцінюватись як альбумінурія, так і ШКФ [55]. Альбумінурію слід визначати переважно як співвідношення альбуміну до креатиніну (АКС) у точковому зразку або у добовій сечі [65]. Для встановлення АФ ДХН необхідно підтвердити альбумінурію у 2 з 3 аналізів, проведених протягом 3-6 місяців. ШКФ слід розраховувати за креатиніном в сироватці крові за допомогою затвердженої формули СКД-ЕРІ [65].

У свою чергу, ПЗН як новий фенотип ДХН потребує тривалого моніторингу ШКФ у пацієнтів, коли їх ниркова функція все ще залишається в межах норми. З цією метою більш коректним є визначення ШКФ за рівнем цистатину С [135] або цистатину С та креатиніну [190]. Серійних вимірювань креатиніну в сироватці крові може бути

достатньо, за умови, що вони є частими (принаймні один раз на рік) і триватимуть протягом 3-5 років [134].

Хронічний пієлонефрит підозрюють у пацієнтів з рецидивуючими ІСС і гострим пієлонефритом в анамнезі. Однак більшість пацієнтів, за винятком дітей з міхурово-сечовідним рефлюксом, не мають такого анамнезу. Іноді можна запідозрити даний діагноз шляхом виявлення типових знахідок під час проведення візуалізаційних методів обстеження. Клінічні симптоми, оскільки вони нечіткі та неспецифічні, можуть не вказувати на діагноз.

Загальноклінічні симптоми ХП можуть включати підвищення температури тіла до субфебрильних або фебрильних цифр, пропасницю, проливний піт, артралгії та міалгії, головний біль, нудоту та блювання. Місцеві симптоми – біль та напруга м'язів у поперековій ділянці, дизурія, ніктурія, полакіурія, імперативні сечовипускання [309].

В основі діагностики ХП лежить проведення загального аналізу сечі (ЗАС) та посіву сечі, а також залучення візуалізаційних методів обстеження. При бактеріологічному дослідженні сечі рівень бактеріурії повинен становити  $\geq 10^5$  КУО/мл; якщо рівень менший – даний стан розцінюється як безсимптомна бактеріурія (ББУ). Початкова візуалізація зазвичай здійснюється за допомогою ультразвукового дослідження нирок, спіральної КТ або внутрішньовенної урографії. Під час УЗД нирок хворих з ХП у стадії ремісії спостерігаються ознаки хронічного запального процесу нирок, а у разі загострення – збільшення в об'ємі ураженої нирки, потовщення та зниження ехогеності паренхіми за рахунок її набряку та гіперемії, збільшення кортико-медулярного індексу, розширення чашково-мискової системи.

Відмінною ознакою ХП (зазвичай з рефлюксом або обструкцією) при візуалізації класично є великий, глибокий, сегментарний, грубий кортикальний рубець, який зазвичай поширюється на одну або більше ниркових чашечок, найчастіше у верхньому полюсі. Кіркова речовина нирок втрачається, паренхіма нирок стоншується. Неуражена ниркова тканина може локально гіпертрофуватися з сегментарним розширенням. Може спостерігатися розширення сечоводу, що відображає зміни, спричинені хронічним тяжким рефлюксом.

Лікування хворих на ДХН включає три стратегії, спрямовані на ренопротекцію: лікування пошкодження нирок, контроль глікемії та інгібіція ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), кожна з яких передбачає застосування різних класів лікарських засобів.

Перша стратегія, спрямована на зменшення пошкоджуючого впливу на нирки і покликана досягти цільового рівня АТ. У рекомендаціях KDIGO робоча група визначила цільові показники АТ, які перебувають в межах 125/75-140/80 мм рт. ст., залежно від групи ризику самого пацієнта та наявності в нього супутніх захворювань.

Блокування РААС є особливо ефективним для зниження протеїнурії та збереження функції нирок, незалежно від АТ, що вперше було продемонстровано для каптоприлу у пацієнтів з ЦД1 та нефропатією [146], а пізніше для лозартану та ірбесартану при ЦД2 [36,146]. Інгібітори ангіотензинперетворювального фермента (іАПФ) та блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА) знижують тиск внутрішньоклубочкової фільтрації шляхом розширення еферентної клубочкової артеріоли, і клінічні ефекти цих двох класів препаратів вважаються еквівалентними [27]. Якщо білки присутні в сечі, дуже важливо знизити рівень протеїнурії, щоб зменшити ризик прогресування захворювання нирок [119]. Для досягнення зниження протеїнурії необхідні більш високі дози блокаторів РААС ніж для зниження АТ до цільового рівня. Для відстеження ефективності лікування необхідно визначати АКС у точкових пробах ранкової сечі [237]. Для більшості пацієнтів цільовий рівень систолічного АТ становить <120 мм рт. ст., тоді як для реципієнтів ниркового трансплантанта <80 мм рт. ст. [65].

Контроль глікемії є другою стратегією лікування хворих з ДХН та полягає у досягненні цільового рівня HbA1c <7%.

Третя стратегія спрямована на інгібування РААС, що передбачає застосування іАПФ та БРА. За даними багатьох досліджень ренопротекторні властивості БРА дозволяють не тільки зупинити прогресування альбумінурії, але й ініціюють її регрес з однієї стадії в іншу [222]. Даним препаратам надається дуже важливе значення, оскільки впродовж тривалого періоду вважалося, що орієнтація на альбумінурію у хворих на ЦД є єдиною передумовою до збереження функції нирок та профілактики ССЗ.

Сучасні рекомендації щодо менеджменту пацієнтів з ДХН стосуються управління факторами ризику розвитку цієї патології. Пацієнти повинні застосовувати комплексну терапію, спрямовану на зниження ризику прогресування захворювання нирок та ССЗ, яка включає модифікацію способу життя та фармакотерапію.

Незалежно від етіології ХХН, суворий глікемічний контроль є найважливішим заходом для запобігання розвитку захворювання нирок у пацієнтів з класичними типами ЦД [94,199,217]. Нормалізація рівня глюкози в крові може мати ренопротекторний ефект за рахунок зниження гіперфільтрації на рівні нефрона [53], зменшення утворення токсичних проміжних продуктів, таких як АФК [91,244] і зниження активності патогенетичних сигнальних шляхів, включаючи поліоловий, гексазаміновий, активацію протеїнази С і утворення кінцевих продуктів глікації [110]. Проте в міру прогресування ХХН ШКФ знижується через втрату маси функціонуючих нефронів, а гіперфільтрація тільки погіршує функціональний стан нирок [300].

Більшість рекомендацій схиляються до необхідності підтримки рівня HbA1c у межах 7%, за умови модифікації способу життя (фізична активність протягом щонайменше 150 хвилин на тиждень, відмова від куріння, нормалізація ІМТ, обмеження солі, дотримання дієти зі зниженим вмістом білка) без важких епізодів гіпоглікемії [13].

За даними KDIGO 2022 іНЗКТГ-2 визнані препаратами вибору і повинні застосовуватись усім пацієнтам з ЦД2 та ШКФ $\geq$ 30мл/хв/1,73м<sup>2</sup> (рівень доказовості 1А, тоді як блокатори РААС – рівень доказовості 1В) [65].

іНЗКТГ-2 зробили революцію в лікуванні пацієнтів із ЦД2 із наявними атеросклеротичним ССЗ та ХХН, а також у разі високого ризику виникнення даних патологій [52,290,296] і стали основними конкурентами блокаторів РААС у плані нефропротекції [227]. На основі нових доказів, іНЗКТГ-2 є ефективними в лікуванні серцевої недостатності та ХХН у пацієнтів як із ЦД2, так і без нього [18,104,165].

Протягом тривалого часу у пацієнтів із ЦД для запобігання ураженням нирок застосовувалися лише блокатори АПФ, які були золотим стандартом нефропротекції. іНЗКТГ-2 також мають значний нефропротекторний ефект, і в комбінації з інгібіторами АПФ повинні використовуватися для кращого захисту нирок.

Рандомізовані контрольовані дослідження, в ході яких оцінювався вплив іНЗКТГ-2 на ниркову функцію, довели беззаперечну перевагу для використання даних препаратів у пацієнтів з ХХН [33,54,103,289].

Зокрема, за результатами дослідження CREDENCE, призначення іНЗКТГ-2 канагліфлозину 63-річному пацієнту з ШКФ 56 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> призведе до затримки прогресування ХХН до термінальної стадії на цілих 15 років [203]. У дослідженні CANVAS канагліфлозин знижував серцево-судинну смертність або частоту госпіталізації з приводу СН у широкому діапазоні різних груп пацієнтів [79].

Дослідження EMPA-REG OUTCOME довело, що використання емплагліфлозину в пацієнтів із ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> призводить до зміни часу до настання серцево-судинної смертності (на 29%) та зменшення госпіталізацій із приводу серцевої недостатності [283]. Дослідження EMPA-KIDNEY показало ефективність і безпеку емплагліфлозину в широко узагальненій популяції людей із ХХН із ризиком прогресування захворювання нирок. Результати опубліковані у 2022 році [76].

Безпека впливу дапагліфлозину на серцево-судинні наслідки у пацієнтів із ЦД2 оцінювалася у дослідженні DECLARE-TIMI 58 [187], яке показало зниження частоти серцево-судинної смертності. Результати дослідження DAPA-СКД свідчать, що серед пацієнтів із ХХН незалежно від наявності ЦД2 знижується ризик ускладнень, пов'язаних із ХХН на 50% на фоні прийому препарату [82].

Дисліпідемія, будучи одним з найважливіших модифікованих факторів ризику, пов'язаних із ХХН, є однією з мішеней впливу задля зменшення ризику розвитку серцево-судинних подій [209]. У пацієнтів із ХХН KDIGO рекомендує використовувати значення ХС ЛПНГ для розрахунку серцево-судинного ризику, але не для прийняття рішення про застосування гіполіпідемічних препаратів. Ця рекомендація підтверджується, оскільки у пацієнтів із ХХН зв'язок між рівнями ХС ЛПНГ та серцево-судинними подіями відрізняється від такого в загальній популяції [80].

На основі результатів рандомізованого подвійного сліпого дослідження SHARP було встановлено, що оптимальний контроль ліпідів за допомогою статинів з езетимібом або без нього пов'язаний із покращенням серцево-судинних результатів у пацієнтів із ХХН [23]. Рекомендується, щоб усі пацієнти починаючи від ХХН III

отримували гіполіпідемічну терапію для досягнення цільового значення ЛПНГ < 70 мг/дл за допомогою статинів або комбінації статин/ezetиміб.

Основними принципами лікування ХП є усунення обструкції сечовивідних шляхів та нормалізація пасажу сечі, нормалізація ниркового кровообігу, етіотропність антибактеріальної терапії з урахуванням даних бактеріологічних досліджень, усунення вогнищ хронічної інфекції, корекція ускладнень пієлонефриту, корекція імунного статусу, а також супутніх захворювань.

Згідно із сучасними поглядами найчастіше застосовують консервативне лікування ХП. Антибактеріальну терапію проводять за тими самими принципами, що і при гострому пієлонефриті – відповідно до виду мікрофлори сечі та її чутливості до антибактеріальних препаратів. При ХП частіше застосовують хіміопрепарати (сульфаметоксазол/триметоприм, сульфаметоксазол). У випадку загострення ХП антибактеріальна терапія призначається емпірично; після посіву сечі з визначенням чутливості до антибіотиків або неефективності раніше призначеного препарату останній слід замінити на ефективний [302].

Водночас алгоритм ведення пацієнтів з ХХН при LADA наразі не розроблений і потребує подальшого вивчення.

#### *Висновки по розділу*

- Накопичено багато відомостей щодо особливостей перебігу ХХН при ЦД різних типів, водночас дані стосовно пацієнтів з LADA обмежені та потребують подальшого вивчення.
- Відкритими залишаються питання стосовно механізмів розвитку ускладнень у пацієнтів з LADA, їх діагностики та менеджменту.
- Чинники ризику, частота розвитку, клінічні та діагностичні особливості перебігу ХХН при LADA значно відрізняються залежно від фенотипу даного захворювання, що ускладнює ведення таких пацієнтів.
- Алгоритм діагностики ХХН при LADA досі залишається неоднозначним, що вказує на необхідність його уніфікації для оптимізації профілактики та раннього виявлення даного ускладнення задля збереження ниркової функції, подовження тривалості та покращення якості життя пацієнтів.



## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1 Клінічна характеристика обстежених хворих

Дисертаційна робота виконувалась з 2019 по 2022 рік на кафедрі клінічної імунології, алергології та ендокринології Буковинського державного медичного університету (БДМУ) та ОКНП «Чернівецький обласний ендокринологічний центр» (ЧОЕЦ). Робота є фрагментами спільної НДР кафедри внутрішньої медицини та кафедри клінічної імунології, алергології та ендокринології БДМУ «Молекулярно-генетичні та клініко-патогенетичні особливості поєднаної патології внутрішніх органів, роль інфекційних, метаболічних чинників у її розвитку, диференційовані підходи до лікування» (№ державної реєстрації 0117U002353) та «Клінічно-патогенетичне обґрунтування диференційованого лікування хворих з поєднаною патологією внутрішніх органів» (№ державної реєстрації 0122U002209).

Здійснено скринінгове обстеження 288 пацієнтів з ЦД, які зверталися на консультацію та лікування у поліклінічне відділення ЧОЕЦ, а також проходили стаціонарне лікування; з них у дослідження включено 145 пацієнтів з ЦД та ХХН (71 чоловіка та 74 жінки віком від 19 до 74 років).

Пацієнти були поділені на три групи, до двох з яких увійшли 110 пацієнтів із ЦД1– 40 з класичним ЦД1 (17 чоловіків і 23 жінки віком від 20 до 63 років) та 70 осіб з LADA (40 чоловіків та 30 жінок віком від 35 до 67 років). Третю групу склали 35 хворих із ЦД2 (15 чоловіків та 20 жінок віком від 34 до 74 років). Контрольна група включала 25 практично здорових осіб (12 чоловіків та 13 жінок віком від 23 до 69 років).

Відповідно до Міжнародної класифікації хвороб 10-ого перегляду (МКХ-10) ЦД відповідає шифрам E10 (ЦД1) та E11 (ЦД2). Відповідно до оновленої класифікації ADA (2022), LADA відносять до ЦД1 [12].

Діагноз ЦД встановлювався згідно із Стандартами медичної допомоги при цукровому діабеті Американської діабетичної асоціації (ADA) [12], консенсусним звітом Американської діабетичної асоціації (ADA) та Європейської асоціації з

вивчення діабету (EASD) щодо ведення ЦД1 у дорослих [220], діагноз LADA – згідно з рекомендаціями Товариства імунології цукрового діабету (Immunology of Diabetes Society (IDS), 2005) [84] та консенсусом R. Buzzetti et al. (2020) [45]. Останнім запропоновані розширені характеристики LADA, які включають вік маніфестації ЦД – старше 30 років; сімейний/особистий анамнез аутоімунітету; нижчу частоту метаболічного синдрому порівняно з ЦД2; водночас відсутність різниці в серцево-судинних наслідках для пацієнтів з LADA та хворих на ЦД2; більш повільне зниження рівнів С-пептиду, ніж при ЦД1; позитивність щодо antiGAD як найбільш чутливого маркера (рідше інших антитіл – ICA, IA-2A ab, ZnT8A та до тетраспаніну 7); відсутність потреби в інсулінотерапії на початку діабету.

Пацієнтів з LADA відповідно до основних фенотипів було поділено на 2 групи: LADA1 – фенотип із високими титрами antiGAD  $\geq 180$  Од/мл та LADA2 – із низькими титрами антитіл – від 18 до 180 Од/мл [154].

Діагноз ХХН встановлювали згідно рекомендацій KDIGO (2022) [65].

**Критерії включення у дослідження:** підтверджений діагноз ЦД та ХХН I-IV стадій, яка спричинена ДХН та/або ХП; вік пацієнтів старше 18 років, письмова інформована згода на участь у дослідженні.

**Критерії виключення із дослідження:** ХХН, спричинена іншими причинами, термінальна стадія ХХН, пацієнти, що перебувають на гемодіалізі або перитонеальному діалізі, ожиріння третього ступеня, пацієнти з нирковим трансплантатом, загострення ХП, нефротичний синдром, гостра інфекційна, запальна та хірургічна патологія, злоякісні новоутворення, клінічно значуща серцева та печінкова недостатність, тяжкі нервові та психічні захворювання, інші некомпенсовані хронічні захворювання, прийом антибактеріальних препаратів, глюкокортикоїдів, нестероїдних протизапальних, рентгеноконтрастних та інших засобів, що могли вплинути на ниркову функцію щонайменше за 8 тижнів до включення пацієнта у дослідження, вагітність та лактація.

Всі хворі з ХХН на тлі ЦД були розподілені на 3 групи залежно від основного діагнозу: LADA – I група (70 хворих); класичний ЦД1 – II група (40 хворих); ЦД2 – III група (35 хворих). Група LADA була розподілена на дві підгрупи залежно від фенотипу захворювання: LADA1 (38 хворих) та LADA2 (32 хворих).

Усім пацієнтам проводили клінічне, лабораторне та інструментальне обстеження. Детально збирали скарги пацієнта, анамнез захворювання, анамнез життя, спадковий анамнез. Пацієнтам було виконано ряд загальноклінічних лабораторних обстежень: загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, ліпідограма, загальний аналіз сечі, аналіз сечі за Нечипоренком. Інструментальні обстеження включали ультразвукове обстеження нирок, а також офтальмоскопію для підтвердження факту наявності діабетичних мікрovasкулярних порушень.

Серед супутніх захворювань найбільш часто реєстрували гіпертонічну хворобу (66,9%), хронічний некалькульозний холецистит (52,4%), ожиріння (31,7%), надлишкову масу тіла (33,1%), хронічний панкреатит (29,0%), ІХС (27,6%), дифузний кардіосклероз (27,6%), варикозне розширення вен нижніх кінцівок (17,9%), остеохондроз хребта (13,8%), хронічний гепатит змішаної етіології (9,7%), зоб (9,7%), хронічний гастродуоденіт (4,1%), церебральний атеросклероз (4,1%), виразову хворобу шлунка та ДПК (1,4%), ревматоїдний артрит (1,4%), бронхіальну астму (1,4%). На час дослідження супутня патологія була у фазі компенсації.

У таблиці 2.1.1 продемонстровано розподіл хворих, розподілених за віком та статтю. Середній вік пацієнтів групи контролю становив 45,6 року, тоді як у групі LADA – 45 років, у пацієнтів з ЦД1 – 33 роки та 56 років при ЦД2. У всіх групах, окрім LADA, превалювала жіноча стать.

Таблиця 2.1.1

### Розподіл обстежених за нозологією, статтю та віком

Групи обстежених	Вік Середній вік, роки	Стать			
		Чоловіки		Жінки	
		Абсолютне число	%	Абсолютне число	%
Контроль	45,6 [37,9;56,6]	12	48,0	13	52,0
LADA	45,0 [38,0;53,0]	40	57,1	30	42,9
ЦД1	33,0 [27,5;40,5]	17	42,5	23	57,5
ЦД2	56,0 [47,0;62,0]	15	42,9	20	57,1

Вік манифестації LADA становив 38,5 року, тоді як класичного ЦД1 – 13 років, а ЦД2 – 43 роки. На момент дослідження тривалість захворювання у хворих на LADA

становила 5 років, ЦД1 – 18 років, ЦД2 – 14 років. Діагноз ХХН у більшості пацієнтів із LADA був встановлений за 3 роки від початку захворювання (при ЦД1 – через 8 років, ЦД2 – в середньому через 2 роки відповідно).

Усі пацієнти групи ЦД1 перебували на базис-болусній схемі інсулінотерапії. Хворі на ЦД2 приймали ПЦП, а також комбіновані схеми терапії. Так, монотерапія сенситайзерами інсуліну (метформіном) проводилась 37,1% пацієнтів, комбінація метформін+препарати сульфонілсечовини – 11,4%, комбінація метформін +іНЗКТГ-2 – 14,3%, монотерапія іНЗКТГ-2 – 5,7%, комбінація метформін +інсулін тривалої дії – 14,3%, комбінація інсулін тривалої дії+антагоністи ГПП-1 – 5,7%, комбінація метформін+інсулін тривалої дії+антагоністи ГПП-1 – 2,9%, комбінація метформін+інсулін тривалої дії+іНЗКТГ-2 – 5,7%, складні схеми інсулінотерапії – 2,9%.

Переважає більшість пацієнтів з LADA (54,3%) перебували на пероральній цукрознижувачій терапії: монотерапія метформіном проводилась 21,4% пацієнтів, комбінація метформін+препарати сульфонілсечовини – 11,4%, комбінація метформін+іНЗКТГ-2 – 15,7%, монотерапія іНЗКТГ-2 – 5,8%; решта хворих отримували комбінацію препаратів інсуліну та ПЦЗ: комбінація метформін+інсулін тривалої дії – 21,4%, комбінація інсулін тривалої дії+антагоністи ГПП-1 – 12,9%, комбінація метформін+інсулін тривалої дії+антагоністи ГПП-1 – 4,3%, комбінація метформін+інсулін тривалої дії+іНЗКТГ-2 – 7,1%.

Серед пацієнтів, включених у дослідження, ХП реєструвався у 61 пацієнта – 28 представників групи LADA, 19 хворих з ЦД1 та 14 осіб з ЦД2 (рис. 2.1.1).



Рис. 2.1.1. Розподіл пацієнтів з хронічним пієлонефритом за типами цукрового діабету, компенсацією та перебігом захворювання.

При розподілі пацієнтів за варіантами перебігу ХП було з'ясовано, що ізольований перебіг (ІП ХП) спостерігався у 25 пацієнтів (41,0%), а поєднаний перебіг ХП та ДХН (ПП ХП) – у 36 пацієнтів (59,0%). У всіх пацієнтів з ЦД1 спостерігався ІП, тоді як при LADA та ЦД2 переважав ІП ХП (у 57,1% та 64,3% відповідно).

Абсолютну кількість та відсоткове співвідношення за різними параметрами пацієнтів з ХП представлено в таблиці 2.1.2.

Таблиця 2.1.2

**Характеристика групи пацієнтів з цукровим діабетом та хронічним пієлонефритом**

	LADA, n=28				ЦД1, n=19				ЦД2, n=14			
	ІП		ПП		ІП	ПП		ІП		ПП		
	n	%	n	%		n	%	n	%	n	%	
Кількість пацієнтів	16	57,1	12	42,9	-	19	100	9	64,3	5	35,7	
Ремісія	10	35,7	4	14,3	-	10	52,6	9	64,3	2	14,3	
Безсимптомна бактеріурія	6	21,4	8	28,6	-	9	47,4	-	-	3	21,4	
Рецидивуючий перебіг	8	28,6	9	32,1	-	12	63,2	1	7,1	3	21,4	
Спорадичний перебіг	8	28,6	3	10,7	-	7	36,8	8	57,1	2	14,3	

Примітки: 1. ІП – ізольований перебіг хронічного пієлонефриту; 2. ПП – поєднаний перебіг хронічного пієлонефриту та діабетичної хвороби нирок.

Як показало дослідження, 19 пацієнтів (73,1%) з ББУ є жінками, що пояснюється анатомічними особливостями сечової системи в осіб жіночої статі. При цьому у пацієнтів найчастіше виявлялися два збудники, рідше – три. За результатами посівів сечі з'ясовано, що найчастішою причиною ХП у пацієнтів з ЦД була бактеріальна інфекція, спричинена *E. coli*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Enterococcus*, *Pseudomonas*, а також грибкова мікрофлора, представлена грибами роду *Candida*. Варто зазначити, що *Klebsiella* та *Proteus* висівались у пацієнтів більш похилого віку.

Таким чином, на момент обстеження більшість пацієнтів перебували в стадії ремісії щодо ХП, у хворих на LADA та ЦД2 переважав ІП ХП, тоді як при ЦД1 реєструвався виключно ПП ХП. Згідно з результатами посіву сечі, переважна більшість випадків ББУ була спричинена умовнопатогенною мікрофлорою.

## **2.2 Методи дослідження**

У роботі використані такі методи дослідження: анкетування (для визначення рівнів тривожності та депресії, оцінки якості життя), загальноклінічні, інструментальні (обстеження нирок, офтальмоскопія), лабораторні (клінічний аналіз крові та сечі, біохімічні аналізи), спектрофотометричні (ліпідний спектр крові), імуноферментні (визначення antiGAD та IA-2 ab, цистатину С), імунохемилюмінесцентні (холекальциферол, амільн).

Дослідження проводилися на базі проблемної навчально-наукової лабораторії БДМУ, лабораторії ОКНП «Чернівецька обласна клінічна дитяча лікарня», ОКНП «Чернівецький обласний ендокринологічний центр».

### **2.2.1. Опитувальники для визначення рівня тривожності, депресії, оцінки якості життя**

Для оцінки особистісної та реактивної тривожності застосовували шкалу Спілберга Ч.Д., адаптовану Ханіним Ю.Л., що складається з 40 питань, 20 з яких характеризують реактивну тривожність (опитувальник «А»), інші – особистісну тривожність (опитувальник «Б») [305].

Показник у кожній категорії шкали депресії Бека розраховується по наростанню тяжкості симптому – від 0 до 3 балів. Сумарний бал становить від 0 до 63 та інтерпретується наступним чином: 0-13 – нормальні варіації, 14-19 – легка депресія, 20-28 – помірна депресія, 29-63 – важка депресія.

Для оцінки якості життя (ЯЖ) ми використовували короткий опитувальник SF-12 [43].

### **2.2.2 Антропометричні дані**

Усім пацієнтам проводили оцінку антропометричних даних: росту (в положенні стоячи без верхнього одягу та взуття на стандартному ростомірі), маси тіла (визначали на апараті «SECA-711 РП» («SECA», Німеччина). Вимірювання обводу талії (ОТ) проводили на рівні середини відстані між реберними дугами і гребнями здухвинної кістки. Обвід стегон (ОС) вимірювали на рівні вертелів стегнових кісток. Співвідношення ОТ та ОС виражали в сантиметрах.

Метаболічний синдром (МС) встановлювали на підставі критеріїв міжнародної діабетологічної федерації (IDF) 2005 року у модифікації 2009 року [6].

Наявність ожиріння оцінювали за показником індексу маси тіла (ІМТ) згідно класифікації ВООЗ (WHO: Global Database on Body Mass Index) [182].

Дані щодо розподілу пацієнтів дослідних та контрольної груп за ІМТ наведені у таблиці 2.2.1.

Таблиця 2.2.1

## Розподіл пацієнтів дослідних груп за індексом маси тіла

Показник	Контроль, n=25		LADA, n=70		ЦД1, n=40		ЦД2, n=35	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Недостатня маса тіла	3	12	2	2,9	-	-	-	-
Нормальна маса тіла	20	80	31	44,3	23	57,5	2	5,7
Надвага	2	8	21	30	14	35	6	17,2
Ожиріння I ступеня	-	-	15	21,4	3	7,5	25	71,4
Ожиріння II ступеня	-	-	1	1,4	-	-	2	5,7

Тип ожиріння визначали за показником ОТ та його відношенням до ОС (ОТ/ОС). Абдомінальним ожирінням вважався показник співвідношення ОТ/ОС вище 0,90 для чоловіків та 0,85 для жінок [176]. Дані стосовно типів ожиріння наведені у таблиці 2.2.2.

Таблиця 2.2.2

## Характеристика пацієнтів за типом розподілу жирової тканини

Показник	Контроль, n=25		LADA, n=70		ЦД1, n=40		ЦД2, n=35	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Нормальний розподіл жирової тканини								
- Чоловіки	12	48	17	24,3	15	37,5	2	5,7
- Жінки	11	44	15	21,4	16	40	6	17,1
Абдомінальне ожиріння								
- Чоловіки	-	-	23	32,9	2	5	13	37,2
- Жінки	2	8	15	21,4	7	17,5	14	40
Метаболічно нездоровий фенотип								
- Чоловіки	-	-	21	30,0	3	7,5	13	37,2
- Жінки	2	8	15	21,4	7	17,5	14	40

Показники АГ у пацієнтів з LADA та класичними типами ЦД наведені у таблиці 2.2.3. АГ реєструвалась у 64,3% пацієнтів з LADA, 57,5% хворих з ЦД1 та 82,9% представників групи ЦД2. На момент включення у дослідження 57,1%

пацієнтів з LADA приймали антигіпертензивну терапію, а також 52,5% хворих з ЦД1 та 71,4% представників групи ЦД2.

Частині пацієнтів, переважно на пізніх стадіях ХХН, проводилась терапія статинами (у 41,4% пацієнтів з LADA, 27,5% хворих з ЦД1 та 68,6% при ЦД2).

Таблиця 2.2.3

Показники артеріального тиску у пацієнтів дослідних та контрольної груп

Показник	Контроль, n=25		LADA, n=70		ЦД1, n=40		ЦД2, n=35	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Систолічний артеріальний тиск								
<130 мм рт.ст.	25	100	25	35,7	17	42,5	6	17,1
≥130 мм рт.ст.	-	-	45	64,3	23	57,5	29	82,9
Діастолічний артеріальний тиск								
<85 мм рт.ст.	25	100	53	75,7	35	87,5	25	71,4
≥85 мм рт.ст.	-	-	17	24,3	5	12,5	10	28,6

### 2.2.3. Лабораторні методи дослідження

Кров для біохімічного дослідження брали з ліктьової вени у кількості 15 мл вранці натще після 12-годинного голодування.

Окрім загальноприйнятих загальних (клінічних) аналізів крові і сечі визначали показники вуглеводного обміну і β-клітинної функції (глікемію натще, глікований гемоглобін (HbA1c), інсулін, С-пептид, амелін), титр антитіл до острівцевих антигенів (antiGAD, IA-2 ab), показники функції печінки (білірубін, печінкові трансамінази), ліпідного обміну (ЗХ, ЛПНГ, ЛПВГ, ТГ, ІА), вміст холекальциферолу. Для оцінки функції нирок визначали сироваткові рівні креатиніну, цистатину С, вміст калію.

У сечі проводили визначення рівня альбумінурії та вмісту креатиніну з наступним обчисленням альбумін-креатинінового співвідношення (АКС). Кількість формених елементів у сечі визначали за допомогою аналізу за Нечипоренко. Для підтвердження ХП проводили посів сечі з подальшою ідентифікацією збудника.

Рівень глікемії досліджували глюкозооксидазним методом із використанням наборів "Філісит діагностика" (Україна). HbA1c визначали методом рідинної іонообмінної хроматографії на аналізаторі D10 фірми «Bio-Rad Laboratories Inc.» (Франція) із використанням реактивів фірми «Біомедінвест» (Україна). Для оцінки



$\beta$ -клітинної функції підшлункової залози в сироватці крові визначали рівні інсуліну, С-пептиду та аміліну. Рівень інсуліну та С-пептиду встановлювали імуноферментним методом із використанням реактивів DRG International Inc. (США).

Ступінь діабетасоційованого автоімунітету встановлювали шляхом визначення титрів антитіл до острівцевих антигенів. Титри antiGAD та IA-2 аб визначали за допомогою наборів «DiaМетра С.л.р.» (Італія) імуноферментним методом на аналізаторі AutoPlex ELISA&CLIA Analyzer (2980) (IN006, виробник Monobind Inc., США). Негативними значеннями вважали показники менше 5.

Визначення аміліну сироватки крові проводили за допомогою набору Snibe Diagnostics (КНР) імунохемілюмінесцентним методом (ІХЛІА) на аналізаторі Maglumi 1000 (WN-63106350, виробник Snibe, КНР).

Ступінь інсулінорезистентності встановлювали за величиною індексу маси тіла (ІМТ): маса тіла (кг)/зріст<sup>2</sup> (м), показником обводу талії; а також індексом інсулінорезистентності НОМА (НОМА-ІR), який обчислювали за формулою:

$$\text{НОМА} - \text{IR} = \frac{\text{глюкоза крові натще (ммоль/л)} \times \text{інсулін крові (мкОД/л)}}{22,5}$$

Критичним вважалось значення цього показника вище 3,0.

Визначення НОМА-ІR не проводилось у разі наявності інсулінотерапії у схемі лікування пацієнтів.

Ліпідний спектр крові вивчали за вмістом в крові загального холестеролу (ЗХ), триацилгліцеролів (ТГ), холестеролу ліпопротеїнів низької (ХС ЛПНГ) та високої густини (ХС ЛПВГ) за допомогою стандартних наборів фірми „Simko Ltd” (м.Львів).

Індекс атерогенності (ІА) обчислювали за формулою:

$$\text{ІА} = \frac{\text{ЗХ} - \text{ЛПВГ}}{\text{ЛПВГ}}$$

Вміст холекальциферолу визначали в сироватці крові за допомогою набору Snibe Diagnostics (КНР) імунохемілюмінесцентним методом (ІХЛІА) на аналізаторі Maglumi 1000 (WN-63106350, виробник Snibe, КНР). Нормальними вважали значення 30,0–100,0 нг/мл.

Сироватковий рівень креатиніну визначали кінетичним методом на біохімічному аналізаторі Accent 200 (“Cormay”, Польща).

Концентрацію цистатину С встановлювали за допомогою набору Elabscience (США) імуноферментним методом на аналізаторі AutoPlex ELISA&CLIA Analyzer (2980) (IN006, виробник Monobind Inc., США). Нормальними вважали значення 0,63-1,33 мг/л у пацієнтів віком до 50 років та 0,74-1,55 мг/л для осіб старше 50 років.

Для визначення калію в сироватці крові ( $K^+$ ) користувалися біохімічним методом згідно інструкції на аналізаторі біохімічному Accent 200 (“Cormay”, Польща).

ШКФ оцінювали за допомогою шести формул [177]:

- 1) ШКФ<sub>CKD-EPI</sub> (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration);
- 2) ШКФ<sub>MDRD</sub> (Modification of Diet in Renal Disease Study);
- 3) ШКФ<sub>cys C</sub> – за цистатином С;
- 4) ШКФ<sub>CKD-EPI cys C (2012)</sub> – за цистатином С з урахуванням статі;
- 5) ШКФ<sub>CKD EPI creat-cys C (2021)</sub> – за креатиніном та цистатином;
- 6) ШКФ<sub>C-G</sub> – за формулою Конкрофта-Голта.

Категорію ШКФ встановлювали за критеріями KDIGO (2022) [65].

Рівні альбуміну і креатиніну сечі визначали методом імуноферментного аналізу.

Категорію альбумінурії встановлювали за критеріями KDIGO 2022 – A1<3мг/ммоль, A2 – 3-30 мг/ммоль, A3>30 мг/ммоль [65].

ХХН діагностували відповідно до критеріїв діагностики ХХН (KDIGO 2022) [65].

#### **2.2.4. Статистичні методи**

Комп’ютерний реєстр (база даних) отриманих показників був створений в системі Microsoft Excel 2016.

Математичну обробку отриманих даних проводили за допомогою програм Statistica 13.3 StatSoft Inc., Microsoft Excel 2016. Кількісні дані представлені у вигляді медіани (Me) та міжквартильного інтервалу (Q25–Q75). Перед перевіркою статистичних гіпотез визначалися коефіцієнти асиметрії та ексцесу за допомогою критерію Хана-Шапіро-Уїлкі для аналізу нормальності розподілу величин у рандомізованих вибірках. У більшості груп було встановлено ненормальний розподіл

даних, тому для подальших підрахунків використовували непараметричний U-критерій Манна-Уїтні. Для оцінки вірогідної різниці між 3 і більше групами використовували дисперсійний аналіз з застосуванням критерію Краскела-Уолліса. Аналіз якісних ознак проводився з використанням одно- та двостороннього точного критерію Фішера. Відмінності вважали достовірними при рівні значущості  $p < 0,05$  (з урахуванням поправки Bonferroni).

Для проведення кореляційного аналізу при ненормальному розподілі вибірки використовували непараметричний коефіцієнт кореляції рангів Спірмена у програмі Statistica 13.3 StatSoft Inc.. Силу кореляційного зв'язку інтерпретували за наступними градаціями:  $|r| < 0,3$  – слабкий кореляційний зв'язок;  $0,3 \leq |r| < 0,7$  – зв'язок середнього ступеня вираженості;  $|r| \geq 0,7$  – сильний зв'язок. Різниця між групами вважалася вірогідною у випадку, коли рівень значущості ( $p$ ) складав менше, ніж 0,05.

### **2.3. Забезпечення вимог біоетики**

При виконанні роботи використовували загальноприйняті світові та вітчизняні нормативно-правові директивні документи: стандарти GCP (Good Clinical Practice, Належна клінічна практика, 1996); Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997); Гельсінська декларація світової медичної асоціації щодо етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2004 рр.); Міжнародне керівництво щодо етики для біомедичних досліджень за участі людей в якості досліджуваних Ради міжнародних організацій медичних наук (Council for International Organizations of Medical Sciences — CIOMS); Накази МОЗ України №281 від 01.11.2000р., № 66 від 13.02.2006р. та №690 від 23.09.2009р.

Формуляр інформованої згоди та протокол обстеження пацієнтів затверджені комісією з питань біомедичної етики Буковинського державного медичного університету МОЗ України (м.Чернівці), яка запропоноване дослідження рекомендувала до планування (Протокол №2 від 17.10.2019 року) та захисту (Протокол №2 від 20.10.2022 року).

### РОЗДІЛ 3

## ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК ПРИ ЛАТЕНТНОМУ АВТОІМУННОМУ ДІАБЕТІ ДОРΟΣЛИХ ПОРІВНЯНО З КЛАСИЧНИМИ ТИПАМИ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

Як показав аналіз літературних джерел, питання ураження з боку нирок при LADA-діабеті залишається практично поза увагою науковців.

Тому ми вирішили дослідити особливості перебігу хронічної хвороби нирок при латентному автоімунному діабеті дорослих порівняно з класичними типами ЦД.

Оскільки рекомендації щодо скринінгу ренальних ускладнень при ЦД різних типів ґрунтуються на особливостях маніфестації ХХН, метою першого етапу нашого дослідження було встановлення термінів діагностики ХХН у пацієнтів з LADA порівняно з класичними типами діабету.

### 3.1. Маніфестація хронічної хвороби нирок на тлі LADA-діабету порівняно з класичними типами цукрового діабету

При оцінці даних анамнезу пацієнтів з ЦД та ХХН було встановлено, що середній вік маніфестації LADA становив 45 років, тоді як класичного ЦД1 – 33 роки, а ЦД2 – 56 років (табл. 3.1.1).

*Таблиця 3.1.1*

Тривалість цукрового діабету та терміни встановлення хронічної хвороби нирок у пацієнтів на тлі LADA-діабету порівняно з класичними типами цукрового діабету, роки

Показник	LADA, n=70	ЦД1, n=40	ЦД2, n=35
Вік пацієнтів	45,0 [38,0;53,0]	33,0 [27,5;40,5]	56,0 [47,0;62,0]
Вік маніфестації ЦД	38,5 [36,0;46,0]	13,0 [11,5;18,0]	43,0 [41,0;49,0]
Тривалість ЦД	5,0 [1,0;10,0]	18,0 [12,0;22,0]	14,0 [5,0;16,0]
Терміни встановлення діагнозу ХХН від початку ЦД	3,0 [0,0;5,0]	8,0 [7,0;8,0]	2,0 [0,0;3,0]

Примітки: n – кількість спостережень.

На момент дослідження тривалість захворювання у пацієнтів з LADA становила 5 років, у хворих на ЦД1 – 18 років, при ЦД2 – 14 років.

Діагноз ХХН у більшості пацієнтів із LADA був встановлений в середньому через 3 роки від початку захворювання (при ЦД1 – через 8 років, ЦД2 – в середньому через 2 роки відповідно).

Таким чином, особи з LADA потребують більш раннього ренального скринінгу порівняно з пацієнтами з класичним ЦД1.

Наступним етапом нашого дослідження було вивчення особливостей маніфестації ХХН при LADA залежно від етіології захворювання, зокрема у пацієнтів з ДХН і ХП.

### *3.1.1. Характеристика початкових проявів діабетичної хвороби нирок у пацієнтів з латентним автоімунним діабетом дорослих*

Відповідно до сучасних рекомендацій ADA (2022), LADA класифікується як ЦД1, який виникає у дорослому віці, має латентний перебіг та не вимагає ініціації інсулінотерапії у перші 6 місяців після маніфестації. Відповідно, скринінг на предмет ДХН проводиться за рекомендаціями ЦД1. Однак, оскільки LADA патогенетично є комбінацією ЦД1 та ЦД2, при цьому типі ЦД необхідно переглянути терміни проведення скринінгу на предмет хронічних ускладнень.

Водночас даних щодо цього питання в осіб з LADA немає. Тому завданням нашого дослідження було з'ясувати терміни виникнення ДХН та встановлення діагнозу ХХН у пацієнтів з LADA та порівняти отримані результати з відповідними при класичних типах ЦД.

Дані анамнезу щодо тривалості ЦД і термінів встановлення ХХН у пацієнтів з LADA та ДХН порівняно з класичними типами діабету у поєднанні з ДХН наведена в таблиці 3.1.2. Як видно з наведених даних, діагноз ДХН у пацієнтів з LADA було встановлено у середньому через 3 роки після маніфестації ЦД.

Цей період є значно коротшим (з різницею у 5 років) порівняно із таким при ЦД1 (8 років), водночас на 1 рік довшим, ніж при ЦД2 (2 роки відповідно).

Таблиця 3.1.2

Тривалість цукрового діабету та терміни встановлення діабетичної хвороби нирок у пацієнтів з латентним автоімунним діабетом дорослих порівняно з класичними типами захворювання, роки

Показник	LADA, n=42	ЦД1, n=21	ЦД2, n=21
Вік	46,0 [38,0;53,0]	36,0 [29,0;44,0] p <sub>1</sub> =0,016	56,0 [43,5;62,5] p <sub>1</sub> =0,014 p <sub>2</sub> =0,000
Вік маніфестації ЦД	39,0 [37,0;45,0]	13,0 [11,0;16,0] p <sub>1</sub> =0,000	42,5 [40,5;51,5] p <sub>1</sub> =0,043 p <sub>2</sub> =0,000
Тривалість ЦД	6,0 [1,0;12,0]	20,0 [16,0;24,0] p <sub>1</sub> =0,000	14,0 [4,0;16,5] p <sub>1</sub> =0,033 p <sub>2</sub> =0,004
Терміни встановлення діагнозу ДХН від початку ЦД	3,0 [0,0;5,0]	8,0 [8,0;9,0] p <sub>1</sub> =0,000	2,0 [0,0;3,0] p <sub>1</sub> =0,249 p <sub>2</sub> =0,000

Примітки: 1. n – кількість спостережень; 2. p<sub>1</sub> – вірогідність змін щодо LADA; 3. p<sub>2</sub> – вірогідність змін щодо ЦД1.

Оскільки LADA притаманна значна фенотипова гетерогенність, наступним етапом нашого дослідження було вивчення особливостей маніфестації ДХН залежно від фенотипу LADA (табл. 3.1.3).

Як видно з отриманих результатів, вік хворих та вік маніфестації практично відповідали один одному у обох групах, тривалість ЦД при фенотипі LADA1, що більш подібний до класичного ЦД1, була нижчою на 2,5 року, а термін встановлення діагнозу ДХН – на 2 роки довшим, ніж при LADA2, який більш наближений до ЦД2.

Як відомо, у пацієнтів з ЦД2 більш короткий, на відміну від ЦД1, термін розвитку ДХН від початку діабету, зумовлений несвоєчасним встановленням діагнозу основного захворювання через стерту клінічну симптоматику. Саме з цієї причини відповідно до стандартів ADA 2022 року рекомендується здійснювати скринінг ДХН одразу після діагностики ЦД2, у той час як при ЦД1 – через 5 років від маніфестації [12].

Таблиця 3.1.3

Тривалість цукрового діабету та терміни встановлення діабетичної хвороби нирок у пацієнтів на тлі LADA-діабету залежно від його фенотипу, роки

Показник	LADA1, n=19	LADA2, n=23
Вік	46,0 [37,5;51,5]	45,0 [38,0;56,0] p=0,652
Вік маніфестації ЦД	38,0 [36,5;48,5]	39,5 [37,0;45,0] p=0,688
Тривалість ЦД	4,5 [1,0;11,0]	7,0 [1,0;12,0] p=0,449
Терміни встановлення діагнозу ХХН від початку ЦД	3,0 [0,5;6,0]	1,0 [0,0;4,0] p=0,253

Примітки: 1. n – кількість спостережень; 2. p – вірогідність змін щодо LADA1.

Водночас, як показав аналіз всіх випадків LADA, у 25,6% осіб з LADA ХХН було діагностовано вже на момент встановлення діагнозу діабету, у 14% – через 1 рік від початку, у 41,8% – у період від 2 до 5 років, у 14% – через 5-10 років і тільки у 4,6% більш, ніж через 10 років (табл. 3.1.4).

Таблиця 3.1.4

Терміни встановлення діагнозу хронічної хвороби нирок залежно від тривалості цукрового діабету у пацієнтів з діабетичною хворобою нирок

Термін встановлення діагнозу ХХН	LADA, n=42		ЦД1, n=21		ЦД2, n=21	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
На момент встановлення діагнозу ЦД	11	25,6	1	4,8	6	28,6
Через 1 рік від початку ЦД	6	14,0	1	4,8	2	9,5
Через 2-5 років від початку ЦД	18	41,8	2	9,5	12	57,1
Через 6-10 років від початку ЦД	6	14,0	15	71,4	1	4,8
Більше, ніж через 10 років від початку ЦД	2	4,6	2	9,5	-	-

Примітки: n – кількість спостережень.

При ЦД1 термін маніфестації ХХН у основної частки пацієнтів складав від 6 до 10 років, що тотожно загальновідомій інформації. Натомість майже у третини пацієнтів з ЦД2 ХХН діагностовано при маніфестації основного захворювання, а більш ніж у половини дане ускладнення розвивалось через 2-5 років від початку діабету.

Таким чином, ХХН при LADA діагностується після маніфестації захворювання значно раніше, ніж при ЦД1.

### 3.1.2. Особливості маніфестації хронічного піелонефриту при латентному автоімунному діабеті дорослих

На наступному етапі здійснено співставлення даних анамнезу та фізикального обстеження пацієнтів з LADA та ХП порівняно з класичними типами ЦД (табл. 3.1.5). Діагноз ХХН у групі LADA було встановлено на 7 років раніше, ніж у пацієнтів з ЦД1 ( $p < 0,001$ ) та на 1 рік раніше, ніж при ЦД2.

Таблиця 3.1.5

Дані анамнезу пацієнтів з хронічним піелонефритом на тлі LADA-діабету та класичними типами цукрового діабету, роки

Показник	LADA, n=28	ЦД1, n=19	ЦД2, n=14
Вік	44,5 [38,5;52,5]	30,0 [27,0;36,0] $p_1=0,000$	57,0 [53,0;62,0] $p_1=0,001$ $p_2=0,000$
Вік маніфестації ЦД	41,0 [37,0;46,5]	14,0 [12,0;18,0] $p_1=0,000$	44,0 [41,0;46,0] $p_1=0,189$ $p_2=0,000$
Тривалість ЦД	2,0 [1,0;7,5]	13,0 [10,0;21,0] $p_1=0,000$	12,0 [8,0;14,0] $p_1=0,000$ $p_2=0,163$
Терміни встановлення ХХН після маніфестації ЦД	1,0 [0,5;4,0]	8,0 [7,0;8,0] $p_1=0,000$	2,0 [1,0;3,0] $p_1=0,843$ $p_2=0,000$

Примітки: 1. n – кількість спостережень; 2.  $p_1$  – вірогідність змін щодо LADA; 3.  $p_2$  – вірогідність змін щодо ЦД1.

Далі вивчалися зазначені показники у пацієнтів з ХП та LADA залежно від фенотипу захворювання (табл. 3.1.6). Як видно з наведених даних, вірогідних відмінностей між групами пацієнтів з LADA1 і LADA2 щодо термінів маніфестації ХХН встановлено не було.

Наступним етапом було вивчення даних анамнезу та фізикального обстеження пацієнтів з LADA та ХП залежно від варіанту перебігу останнього (табл. 3.1.7). Як видно з наведених даних, у групі ПП ХП маніфестація ЦД відбулась в середньому у віці 44,5 року, що незначно відрізнялось від показника групи ПП ХП – 39,5 року.



Таблиця 3.1.6

Дані анамнезу пацієнтів з латентним автоімунним діабетом дорослих та хронічним пієлонефритом залежно від його фенотипу, роки

Показник	LADA1, n=19	LADA2, n=9
Вік	44,00 [40,00;58,00]	45,00 [38,00;49,00] $p_1=0,332$
Вік маніфестації ЦД	41,00 [37,00;47,00]	41,00 [39,00;46,00] $p_1=0,410$
Тривалість ЦД	3,00 [1,00;10,00]	2,00 [1,00;3,00] $p_1=0,629$
Терміни встановлення ХХН після маніфестації ЦД	2,00 [1,00;7,00]	1,00 [0,00;2,00] $p_1=0,223$

Примітки: 1. n – кількість спостережень; 2.  $p_1$  – вірогідність змін щодо LADA1.

Таблиця 3.1.7

Дані анамнезу пацієнтів з латентним автоімунним діабетом дорослих та хронічним пієлонефритом залежно від перебігу останнього, роки

Показник	Ізольований перебіг, n=16	Поєднаний перебіг, n=12
Вік	42,0 [38,5;49,0]	48,5 [42,5;58,0] $p=0,031$
Вік маніфестації ЦД	39,5 [38,0;45,5]	44,5 [39,0;50,0] $p=0,133$
Тривалість ЦД	2,0 [1,0;5,0]	2,5 [1,5;9,0] $p=0,478$
Терміни встановлення ХХН після маніфестації ЦД	1,0 [0,0;3,0]	2,5 [1,0;5,5] $p=0,041$

Примітки: 1. n – кількість спостережень; 2. p – вірогідність змін щодо ІІ ХП.

Тривалість ЦД у групі ПП ХП вірогідно не відрізнялась від такої при ІІ ХП. Діагноз ХХН пацієнтам з ПП ХП в середньому було встановлено через 2,5 року після маніфестації ЦД, вірогідно пізніше, ніж при ІІ ХП (1 рік) ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, діагноз ХХН у пацієнтів з ХП та LADA встановлювався в середньому через рік після маніфестації ЦД, що більш подібно до результатів отриманих у групі ЦД2 (2 роки), тоді як при ЦД1 цей термін становив 8 років.

### **3.2. Клінічно-діагностичні особливості хронічної хвороби нирок при латентному автоімунному діабеті дорослих порівняно з класичними типами цукрового діабету**

#### *3.2.1. Особливості показників функції нирок у пацієнтів з діабетичною хворобою нирок та латентним автоімунним діабетом дорослих*

Наступним етапом нашого дослідження було проведення аналізу стадій ХХН та категорій ШКФ у групах пацієнтів з LADA, ЦД1 та ЦД2.

Як показали результати дослідження, при LADA найбільш часто (у 54,7%) реєструвалась ХХН ІІІ. Решта обстежених мали ХХН І (9,5%) та ХХН ІІ (31%) і тільки у 4,8% пацієнтів виявлено ХХН ІV. При ЦД1 переважна більшість пацієнтів мали ХХН ІІ (57,1%) та ХХН ІІІ (33,4%). Водночас лише 19,1% хворих на ЦД2 мали початкові стадії ХХН (І-ІІ), у той час як у 80,9% пацієнтів встановлено ХХН ІІІ і ХХН ІV.

Аналіз показників ШКФ за категоріями показав, що при LADA найбільш часто (у 54,7%) реєструвалась категорія G3 (G3a – у 42,9%, G3b – у 11,8%). Решта обстежених мали G1 (9,5%), G2 (31%) і тільки у 4,8% пацієнтів виявлено стадію G4. При ЦД1 переважна більшість пацієнтів мали стадію G2 (57,1%) та G3 (33,4%). 19,1% хворих на ЦД2 мали початкові стадії (G1-G2), у той час як у 71,4% пацієнтів встановлено порушення ШКФ стадії G3 (G3a – у 65%, G3b – у 10%) та у 9,5% - G4.

#### *3.2.2. Особливості показників фільтраційної функції нирок у пацієнтів з латентним автоімунним діабетом дорослих залежно від застосованих формул*

Відомо, що показники функції нирок суттєво різняться залежно від застосованих формул для розрахунку ШКФ. Як показали результати досліджень, найбільш

інформативною та загальноприйнятою формулою для визначення ШКФ та встановлення ХХН на ранніх стадіях у пацієнтів з ЦД1 та ЦД2 є ШКФ<sub>CKD-EPI</sub> (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) [65]. Також рекомендовано використання формули з урахуванням показника цистатину С (ШКФ<sub>CKD-EPI CysC</sub>) та поєднаної за креатиніном та цистатином С (ШКФ<sub>CKD-EPI creat-cysC</sub>). Водночас немає даних щодо особливостей обчислення ШКФ при LADA залежно від застосованих формул. Тому ми вирішили перевірити як відрізняється показник ШКФ, обчислений за різними формулами.

Стадії ХХН та категорії ШКФ визначали за допомогою формули ШКФ<sub>CKD-EPI</sub> відповідно до рекомендацій KDIGO 2022. Проте, з метою оцінки інформативності різних методик ми вирішили порівняти зміни показника ШКФ залежно від інших існуючих, зокрема за цистатином С (ШКФ<sub>CKD-EPI CysC</sub> та ШКФ<sub>CysC</sub>), за показником сироваткового креатиніну та цистатину С (ШКФ<sub>CKD-EPI creat-cysC</sub>), а також за класичними формулами Modification of Diet in Renal Disease Study (ШКФ<sub>MDRD</sub>) та Кокрофта-Голта (ШКФ<sub>C-G</sub>).

Як видно з даних таблиці 3.2.1, різниці між показниками ШКФ, обчисленими за різними формулами у групі контролю не спостерігалось.

Показник ШКФ за формулою ШКФ<sub>CKD-EPI</sub> у пацієнтів з LADA та ДХН не відрізнявся порівняно з таким за формулами ШКФ<sub>CKD-EPI CysC</sub>, ШКФ<sub>CKD-EPI creat-cysC</sub> та ШКФ<sub>CysC</sub>, але виявився на 5,2% вищим порівняно з формулою ШКФ<sub>MDRD</sub> ( $p < 0,001$ ) та на 23,7% нижчим у порівнянні з ШКФ<sub>C-G</sub> ( $p < 0,001$ ).

При ЦД1 ШКФ<sub>CKD-EPI</sub> виявилась вірогідно вищою за відповідний показник, обчислений за формулою ШКФ<sub>MDRD</sub> на 5,0% ( $p < 0,001$ ).

У групі пацієнтів з ЦД2 ШКФ<sub>CKD-EPI</sub> була вищою на 8,1% від показника, обчисленого за ШКФ<sub>MDRD</sub> ( $p < 0,01$ ), але меншою порівняно з ШКФ<sub>C-G</sub> на 41,1% ( $p < 0,001$ ).

Залежно від стадії ХХН встановленої за ШКФ<sub>CKD-EPI</sub>, показник ШКФ у пацієнтів з LADA зазнавав наступних змін (табл. 3.2.2).

Група пацієнтів зі встановленою ХХН I-II відповідала цим стадіям при обчисленні показника ШКФ за всіма формулами, крім ШКФ<sub>CKD-EPI CysC</sub> – за даною формулою ШКФ дорівнювала такій при ХХН III. ШКФ<sub>MDRD</sub> була нижчою на 10,1% порівняно з ШКФ<sub>CKD-EPI</sub> ( $p < 0,001$ ), а ШКФ<sub>C-G</sub> – вищою на 29,7% ( $p < 0,01$ ).

Таблиця 3.2.1

Зміна показника швидкості клубочкової фільтрації у пацієнтів з різними типами цукрового діабету у поєднанні з діабетичною хворобою нирок залежно від застосованих формул

Формула	Контроль, n=25	LADA, n=42	ЦД1, n=21	ЦД2, n=21
ШКФ <sub>СКД-ЕРІ</sub> , мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>	102,87 [93,61;123,02]	59,77 [55,29;73,08]	72,84 [59,18;79,57]	57,38 [50,36;59,53]
ШКФ <sub>СКД-ЕРІ CysC</sub> (2012), мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>	97,00 [73,00;107,00] p=1,000	50,00 [32,00;6,00] p=0,135	59,00 [31,50;81,50] p=0,308	46,00 [31,00;57,00] p=0,064
ШКФ <sub>СКД-ЕРІ creat-cysC</sub> (2021), мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>	100,00 [92,00;105,00] p=0,612	58,00 [47,00;74,00] p=0,714	64,00 [57,00;71,5] p=0,308	52,00 [42,00;67,00] p=0,422
ШКФ <sub>CysC</sub> , мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>	109,47 [92,34;129,05] p=0,237	59,63 [55,29;73,08] p=0,766	68,23 [38,68;94,65] p=0,530	51,26 [35,80;62,2] p=0,272
ШКФ <sub>MDRD</sub> , мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>	112,07 [95,32;119,42] p=0,223	56,65 [45,43;64,54] p=0,000	69,19 [51,71;74,75] p=0,000	52,74 [47,92;60,97] p=0,006
ШКФ <sub>C-G</sub> , мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>	104,12 [91,97;113,52] p=0,619	73,92 [63,02;99,26] p=0,000	77,05 [66,23;84,64] p=0,058	80,94 [66,55;86,29] p=0,000

Примітки: 1. n – кількість спостережень; 2. p – вірогідність змін показника ШКФ щодо формули СКД-ЕРІ.

Таблиця 3.2.2

Зміна показника швидкості клубочкової фільтрації за стадіями хронічної хвороби нирок залежно від застосованих формул у пацієнтів з діабетичною хворобою нирок на тлі LADA-діабету

Формула	LADA+XXH I-II, n=17	LADA+XXH III-IV, n=25
ШКФ <sub>СКД-ЕРІ</sub> , мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>	74,04 [69,23;87,40]	55,36 [43,59;59,32]
ШКФ <sub>СКД-ЕРІ CysC</sub> (2012), мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>	57,50 [42,00;120,00] p=0,423	41,00 [27,00;61,00] p=1,000
ШКФ <sub>СКД-ЕРІ creat-cysC</sub> (2021), мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>	64,50 [56,50;104,00] p=0,803	49,00 [42,50;58,00] p=0,803
ШКФ <sub>CysC</sub> , мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>	68,23 [57,07; 94,65] p=1,000	42,49 [36,45;71,81] p=0,803
ШКФ <sub>MDRD</sub> , мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>	66,55 [64,01;72,83] p=0,000	48,64 [42,24;56,32] p=0,110
ШКФ <sub>C-G</sub> , мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>	96,02 [81,39;115,29] p=0,004	66,32 [60,13;84,35] p=0,000

Примітки: 1. n – кількість спостережень; 2. p – вірогідність змін показника ШКФ щодо формули ШКФ<sub>СКД-ЕРІ</sub>.

При ХХН III-IV всі формули, крім ШКФ<sub>C-G</sub>, підтвердили належність пацієнтів до цієї групи, проте деякі – з великою розбіжністю показника ШКФ. ШКФ<sub>C-G</sub> була вищою на 19,8% порівняно з ШКФ<sub>CKD-EPI</sub> ( $p < 0,001$ ) без вірогідних змін при порівнянні з результатами, обчисленими за іншими формулами.

Таким чином, найбільш наближеними до рекомендованої формули для визначення ШКФ ШКФ<sub>CKD-EPI</sub> у пацієнтів з LADA є результати, обчислені за формулами з урахуванням показника сироваткового цистатину С (ШКФ<sub>CKD-EPI CysC</sub>, ШКФ<sub>CysC</sub>, ШКФ<sub>CKD-EPI creat-cysC</sub>), у зв'язку з чим нами використані саме ці формули на подальших етапах дослідження.

### *3.2.3. Роль альбумінурії у розвитку та прогресуванні діабетичної хвороби нирок при латентному автоімунному діабеті дорослих*

Відомо, що альбумінурія часто буває першим проявом ураження нирок у пацієнтів з ЦД. Проте, на даний час існує безліч робіт, які доводять існування фенотипів ДХН, що перебігають без альбумінурії. Тому ми вирішили проаналізувати категорії альбумінурії у пацієнтів з LADA та класичними типами ЦД.

За результатами нашого дослідження у пацієнтів всіх груп переважали категорії альбумінурії A2 (у 50% пацієнтів з LADA, 57,1% – з ЦД1 та ЦД2) та A1 (у близько третини пацієнтів з LADA та ЦД1 та у 28,6% пацієнтів з ЦД2). Слід зазначити, що категорія A3 зустрічалась доволі рідко (11,9% при LADA, 9,6% при ЦД1 і 14,3% при ЦД2).

Наступним етапом нашого дослідження було визначення ролі альбумінурії у розвитку та прогресуванні ДХН при LADA. Встановлено, що функція нирок у даній категорії пацієнтів достовірно змінювалась залежно від наявності альбумінурії – рівень альбуміну в сечі зростає, і, як наслідок, відбувалось збільшення показника альбумін-креатинінового співвідношення (табл. 3.2.3).

Зокрема, у пацієнтів з LADA вміст альбуміну в сечі у групі з нормоальбумінурією (A-) вірогідно відрізнявся у 14,3 рази від такого у пацієнтів з альбумінурією (A+) ( $p < 0,001$ ), при ЦД1 – у 14,6 рази ( $p < 0,001$ ), а при ЦД2 – у 10,9 рази ( $p < 0,001$ ). Рівень креатиніну в сечі не зазнавав статистично значущих змін при всіх типах ЦД. АКС у групі LADA було у 8,2 рази вищим при A+ порівняно з A- ( $p < 0,001$ ), у 9,7 рази при ЦД1 ( $p < 0,001$ ) та у 8,9 рази при ЦД2 ( $p = 0,001$ ).

Таблиця 3.2.3

Зв'язок ступеню альбумінурії з маркерами ниркового ушкодження та показниками функції нирок у хворих на цукровий діабет та діабетичну хворобу нирок

Розподільча ознака	LADA, n=42		ЦД1, n=21		ЦД2, n=21	
	Категорія альбумінурії		Категорія альбумінурії		Категорія альбумінурії	
	A-, n=16	A+, n=26	A-, n=7	A+, n=14	A-, n=6	A+, n=15
Сироватковий креатинін, мкмоль/л	119,40 [101,10;133,00]	98,13 [80,70;140,00] p <sub>1</sub> =0,127	130,00 [109,10;135,18]	95,79 [82,00;106,40] p <sub>2</sub> =0,012	108,87 [105,58;111,33]	98,58 [97,18;119,78] p <sub>3</sub> =0,570
Цистатин С, мг/л	1,60 [1,20;2,00]	1,30 [0,90;1,70] p <sub>1</sub> =0,234	1,20 [1,00;1,40]	1,30 [1,00;2,10] p <sub>2</sub> =0,830	1,40 [0,50;2,00]	1,50 [1,40;1,80] p <sub>3</sub> =0,463
ШКФ <sub>СКД-EPI</sub> , мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>	59,57 [55,84;59,80]	68,28 [44,90;76,84] p <sub>1</sub> =0,109	49,08 [41,02;59,18]	78,78 [72,84;89,85] p <sub>2</sub> =0,000	57,38 [57,06;59,08]	57,38 [48,43;65,71] p <sub>3</sub> =0,896
ШКФ <sub>СКД-EPI cysC</sub> , мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>	48,00 [26,00;61,00]	50,00 [34,00;96,00] p <sub>1</sub> =0,318	62,00 [46,00;78,00]	59,00 [30,00;85,00] p <sub>2</sub> =0,914	47,00 [45,00;57,00]	37,00 [24,00-48,00] p <sub>3</sub> =0,549
ШКФ <sub>cysC</sub> , мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>	45,46 [37,5;75,4]	62,20 [39,86;75,39] p <sub>1</sub> =0,519	78,43 [62,20;94,65]	68,23 [37,50;94,65] p <sub>2</sub> =0,830	39,86 [31,75;62,20]	57,07 [45,46;62,20] p <sub>3</sub> =0,644
ШКФ <sub>СКД-EPI creat-cysC</sub> , мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>	57,00 [45,00;63,00]	59,50 [49,00;79,00] p <sub>1</sub> =0,229	58,00 [54,00;62,00]	64,00 [58,00;76,00] p <sub>2</sub> =0,162	68,00 [44,00;84,00]	50,00 [42,00;62,00] p <sub>3</sub> =0,440
Альбумін сечі, мг	11,00 [8,00;13,00]	157,00 [90,00;247,00] p <sub>1</sub> =0,000	11,00 [8,00;14,00]	160,50 [112,00;197,00] p <sub>2</sub> =0,000	18,00 [18,00;18,00]	196,00 [126,00;298,00] p <sub>3</sub> =0,001
Креатинін сечі, ммоль/л	16,00 [11,00;20,00]	20,00 [16,00;30,00] p <sub>1</sub> =0,059	12,00 [10,00;30,00]	19,00 [16,00;22,00] p <sub>2</sub> =0,156	9,00 [9,00;15,00]	10,00 [8,00;18,00] p <sub>3</sub> =0,631
Альбумін-креатинінове співвідношення, мг/ммоль	0,69 [0,37;0,80]	5,66 [4,53;12,10] p <sub>1</sub> =0,000	0,73 [0,37;1,08]	7,11 [4,67;10,28] p <sub>2</sub> =0,000	2,00 [1,20;2,00]	17,83 [16,00;25,86] p <sub>3</sub> =0,001

Примітки: 1. n – кількість спостережень; 2. p<sub>1</sub> – вірогідність при порівнянні групи нормоальбумінурії щодо групи альбумінурії при LADA; 3. p<sub>2</sub> – вірогідність при порівнянні групи нормоальбумінурії щодо групи альбумінурії при ЦД1; 4. p<sub>3</sub> – вірогідність при порівнянні групи нормоальбумінурії щодо групи альбумінурії при ЦД2; 5. A+ – альбумінурія; 6. A- – нормоальбумінурія.

Рівень сироваткового креатиніну зменшувався при А+ на 26,3% у порівнянні з групою А- у хворих на ЦД1 ( $p<0,01$ ). Показник цистатину С та ШКФ не зазнавали достовірних змін за всіма формулами при LADA та ЦД2. Натомість, у пацієнтів з ЦД1 ШКФ<sub>СКД-ЕРІ</sub> реєструвалась на 60,5% нижчою у групі А-, ніж при А+ ( $p<0,001$ ).

При порівнянні зазначених вище показників у групах А- та А+ пацієнтів з різними фенотипами LADA (табл. 3.2.4), було встановлено, що у категорії А+ рівень альбумінурії вірогідно зростав у 17,3 раза ( $p<0,001$ ) та 11,2 раза ( $p<0,001$ ) при LADA1 та LADA2 відповідно.

Таблиця 3.2.4

Зв'язок ступеню альбумінурії у хворих на LADA-діабет та діабетичну хворобу нирок з маркерами ниркового ушкодження та показниками функції нирок залежно від його фенотипу

Розподільча ознака	LADA1, n=19		LADA2, n=23	
	Рівень альбумінурії		Рівень альбумінурії	
	А-, n=8	А+, n=11	А-, n=8	А+, n=15
Альбумін, мг	10,50 [6,50;12,50]	181,50 [127,50;251,50] $p_1=0,000$	10,00 [7,00;12,50]	112,00 [83,00;273,00] $p_2=0,000$
Креатинін сечі, ммоль/л	22,50 [16,50;35,00]	21,50 [17,00;35,50] $p_1=0,817$	11,00 [8,50;16,00]	20,00 [10,00;24,00] $p_2=0,049$
Альбумін-креатинінове співвідношення, мг/ммоль	0,35 [0,33;0,49]	5,66 [4,32;10,32] $p_1=0,000$	0,78 [0,74;1,00]	5,60 [4,53;12,10] $p_2=0,000$
Креатинін крові, мкмоль/л	103,00 [95,65;134,50]	122,10 [83,71;148,82] $p_1=0,969$	125,70 [117,00;135,90]	96,05 [80,47;111,40] $p_2=0,036$
Цистатин С, мг/л	1,65 [1,10;2,10]	1,20 [0,70;2,10] $p_1=0,556$	1,55 [1,20;1,90]	1,30 [1,00;1,50] $p_2=0,357$
ШКФ <sub>СКД-ЕРІ</sub> , мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>	59,65 [56,29;58,80]	58,67 [43,67;74,96] $p_1=0,908$	59,39 [56,12;59,70]	69,23 [55,29;79,76] $p_2=0,100$
ШКФ <sub>СКД-ЕРІ cysC</sub> , мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>	38,00 [20,00;61,00]	56,00 [32,00;110,00] $p_1=0,935$	59,00 [35,00;66,00]	50,00 [42,00;82,00] $p_2=0,964$
ШКФ <sub>cysC</sub> , мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>	42,49 [37,50;84,04]	48,82 [37,50;75,39] $p_1=0,935$	56,84 [42,49;75,40]	65,21 [54,86;85,02] $p_2=0,482$
ШКФ <sub>СКД-ЕРІ creat-cysC</sub> , мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>	48,50 [45,00;63,00]	62,00 [49,00;91,00] $p_1=0,346$	58,00 [57,00;59,00]	59,00 [52,00;74,00] $p_2=0,622$

Примітки: 1. n – кількість спостережень; 2.  $p_1$  – вірогідність при порівнянні групи нормоальбумінурії щодо групи альбумінурії при LADA1; 3.  $p_2$  – вірогідність при порівнянні групи нормоальбумінурії щодо групи альбумінурії при LADA2; 4. А+ – альбумінурія; 5. А- – нормоальбумінурія.

Рівень креатиніну в сечі вірогідно зростав майже вдвічі у пацієнтів з LADA2 групи A+ ( $p < 0,05$ ), не зазнаючи змін при LADA1. АКС збільшувалось у 16,2 раза при LADA1 ( $p < 0,001$ ) та у 7,2 раза при LADA2 ( $p < 0,001$ ) прямо пропорційно зростанню альбумінурії. Рівень креатиніну крові був меншим на 23,6% у пацієнтів з A+ проти групи A- при LADA2 ( $p < 0,05$ ). Показники ШКФ достовірно не відрізнялись між собою у пацієнтів усіх груп.

Отже, у пацієнтів з LADA та ЦД2 показники ниркових функцій вірогідно не відрізнялися між групами A- та A+, тоді як при ЦД1 більш суттєве погіршення функції нирок спостерігалось у групі A-, ніж у пацієнтів з A+.

За даними лінійно-регресійного аналізу кореляцій між показниками ниркових функцій у пацієнтів з ХХН на тлі LADA негативні слабкі зв'язки було встановлено між показником ШКФ<sub>C-G</sub> та рівнем альбумінурії ( $r = -0,267$ ;  $p < 0,05$ ); при фенотипі LADA2 реєструвалися зворотні зв'язки середньої сили між даними АКС та ШКФ<sub>CKD-EPI</sub> ( $r = -0,379$ ;  $p < 0,05$ ), ШКФ<sub>CKD-EPI creat-cysC</sub> ( $r = -0,466$ ;  $p < 0,05$ ), ШКФ<sub>MDRD</sub> ( $r = -0,350$ ;  $p < 0,05$ ), ШКФ<sub>C-G</sub> ( $r = -0,598$ ;  $p < 0,05$ ); альбумінурією та ШКФ<sub>C-G</sub> ( $r = -0,465$ ;  $p < 0,05$ ). Варто зазначити, що при LADA2 позитивні кореляційні зв'язки середньої сили реєструвалися між показниками САТ та даними альбумінурії ( $r = 0,547$ ;  $p < 0,05$ ), а також показником АКС ( $r = 0,499$ ;  $p < 0,05$ ).

#### *3.2.4. Фенотипові особливості діабетичної хвороби нирок при латентному автоімунному діабеті дорослих*

Як відомо, на сьогоднішній день ДХН є основною причиною ХХН і становить левову частку випадків її термінальної стадії. Нові епідеміологічні дослідження визначили унікальну неоднорідність ДХН: на додаток до класичного альбумінурійного фенотипу (АФ), з'явилися два нові фенотипи: неальбумінурійне порушення функції нирок (НАПН) та прогресуюче зниження функції нирок (ПЗН) [136,200,235].

Тому, наступним етапом нашого дослідження було визначити фенотипові особливості ДХН у пацієнтів з LADA. Аналізуючи перебіг ДХН у групах пацієнтів з різними типами ЦД (рис. 3.2.1) було виявлено, що при LADA та ЦД1 переважаючими фенотипами є АФ (47,6% та 52,4% відповідно) та НАПН (38,1% та



33,3% відповідно), а при ЦД2 – всі три фенотипи реєструвалися майже з однаковою частотою (АФ – у 33,3%, НАПН – у 28,6%, ПЗН – у 38,1%).

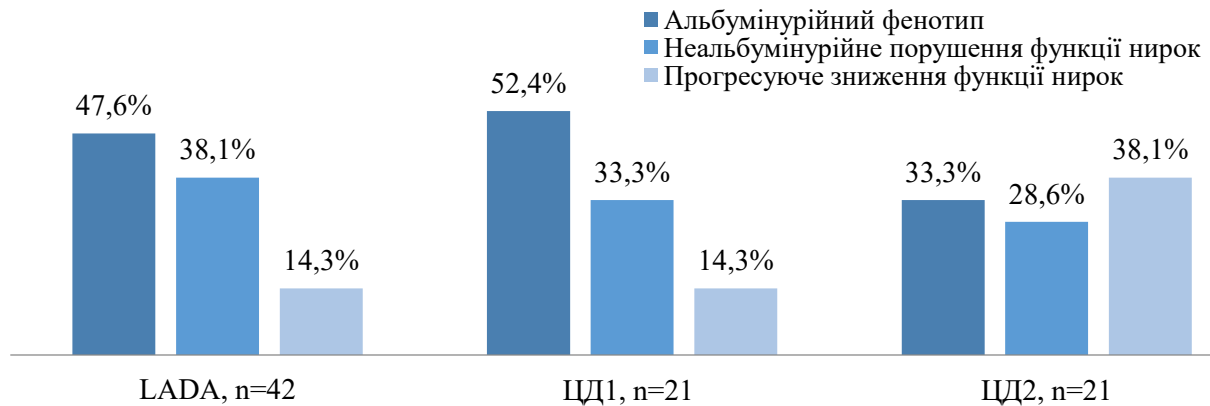


Рис. 3.2.1. Розподіл пацієнтів з різними типами цукрового діабету за фенотипами діабетичної хвороби нирок.

Привертає увагу висока частота НАПН при LADA і ЦД1 порівняно з ЦД2. Також слід відзначити, що ПЗН при LADA реєструвалось більш ніж удвічі рідше, ніж при ЦД2, що ймовірно пов'язано з термінами встановлення діагнозу ЦД та початку відповідної терапії.

При аналізі фенотипів ДХН у пацієнтів з різними фенотипами LADA (рис. 3.2.2) виявилось, що при LADA1 АФ та НАПН зустрічались у 52,6% та 31,6% пацієнтів відповідно, а ПЗН реєструвалось значно рідше (у 15,8% пацієнтів).

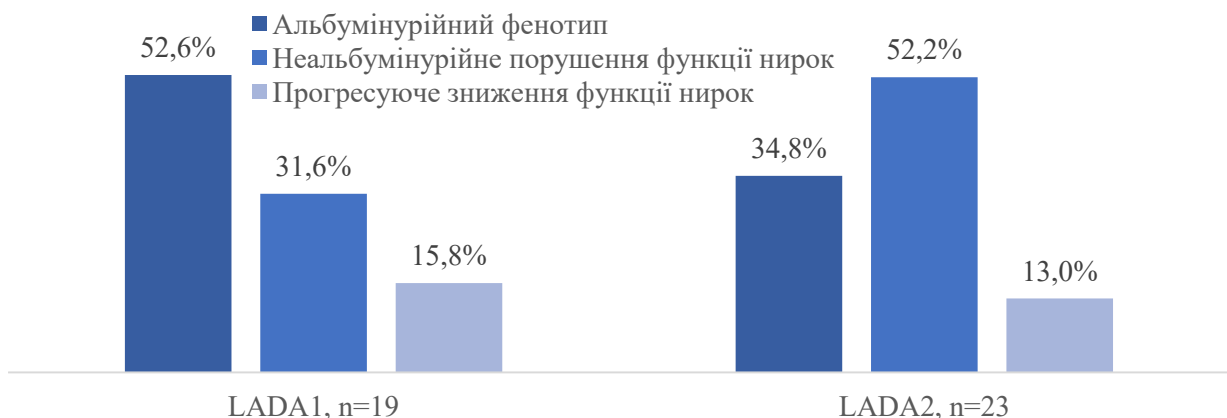


Рис. 3.2.2. Розподіл пацієнтів з різними фенотипами LADA-діабету за фенотипами діабетичної хвороби нирок.

Натомість, при LADA2 домінуючим виявився фенотип НАПН – він зустрічався у більшій половині пацієнтів; у 34,8% реєструвався АФ, а ПЗН лише у 13%, що вказує на менш прогресуюче зниження ШКФ у даного фенотипу LADA порівняно з класичним ЦД2.

### 3.2.5. Особливості перебігу хронічного пієлонефриту у пацієнтів з латентним автоімунним діабетом дорослих

На наступному етапі дослідження ми оцінили показники функції нирок у пацієнтів з ХП залежно від типу ЦД (табл. 3.2.5).

Таблиця 3.2.5

Показники функції нирок у пацієнтів з хронічним пієлонефритом залежно від типу цукрового діабету

Показник	Контроль, n=25	LADA, n=28	ЦД1, n=19	ЦД2, n=14
Креатинін, мкмоль/л	71,00 [63,00;75,00]	96,50 [90,85;110,15] p <sub>1</sub> =0,000	95,70 [84,60;140,20] p <sub>1</sub> =0,000 p <sub>2</sub> =0,739	96,33 [90,80;115,00] p <sub>1</sub> =0,000 p <sub>2</sub> =0,864 p <sub>3</sub> =0,815
Сечовина, ммоль/л	4,68 [3,56;6,83]	5,40 [4,70;6,00] p <sub>1</sub> =0,476	5,00 [4,00;8,60] p <sub>1</sub> =0,098 p <sub>2</sub> =0,656	5,81 [5,56;6,15] p <sub>1</sub> =0,435 p <sub>2</sub> =0,151 p <sub>3</sub> =0,641
Цистатин С, мг/л	0,89 [0,78;1,02]	1,75 [1,10;2,60] p <sub>1</sub> =0,002	1,95 [0,90;3,10] p <sub>1</sub> =0,025 p <sub>2</sub> =0,764	1,80 [1,00;2,20] p <sub>1</sub> =0,069 p <sub>2</sub> =0,665 p <sub>3</sub> =0,705
Калій, ммоль/л	3,75 [3,10;4,05]	5,35 [4,86;6,24] p <sub>1</sub> =0,000	6,75 [5,12;7,28] p <sub>1</sub> =0,000 p <sub>2</sub> =0,076	6,10 [5,20;6,67] p <sub>1</sub> =0,000 p <sub>2</sub> =0,176 p <sub>3</sub> =0,650
ШКФ <sub>СКД-EPI</sub> , мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>	102,87 [93,61;123,02]	72,18 [56,69;87,15] p <sub>1</sub> =0,000	70,81 [42,49;103,95] p <sub>1</sub> =0,004 p <sub>2</sub> =0,991	74,29 [44,66;81,67] p <sub>1</sub> =0,000 p <sub>2</sub> =0,518 p <sub>3</sub> =0,733
ШКФ <sub>СКД-EPI cysC</sub> , мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>	97,00 [73,00;107,00]	55,00 [18,00;89,00] p <sub>1</sub> =0,016	37,00 [28,00;97,00] p <sub>1</sub> =0,014 p <sub>2</sub> =0,911	30,50 [20,00;60,00] p <sub>1</sub> =0,001 p <sub>2</sub> =0,537 p <sub>3</sub> =0,338
ШКФ <sub>cysC</sub> , мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>	109,47 [92,34;129,05]	45,46 [28,73;84,04] p <sub>1</sub> =0,001	41,17 [23,07;107,95] p <sub>1</sub> =0,025 p <sub>2</sub> =0,917	42,66 [35,39;94,65] p <sub>1</sub> =0,019 p <sub>2</sub> =0,787 p <sub>3</sub> =0,971
ШКФ <sub>СКД-EPI creat-cysC</sub> , мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>	100,00 [92,00;105,00]	47,00 [33,00;76,00] p <sub>1</sub> =0,001	52,00 [40,00;76,00] p <sub>1</sub> =0,014 p <sub>2</sub> =0,617	48,00 [44,00;76,00] p <sub>1</sub> =0,000 p <sub>2</sub> =0,949 p <sub>3</sub> =0,905

Примітки: 1. n – кількість спостережень; 2. p<sub>1</sub> – вірогідність змін щодо контролю; 3. p<sub>2</sub> - вірогідність змін щодо LADA; 4. p<sub>3</sub> - вірогідність змін щодо ЦД1.

Як видно з отриманих даних, рівень сироваткового креатиніну при LADA виявився на 35,9% вищим, ніж у контрольній групі (p<0,001), при ЦД1 – на 34,8%

( $p < 0,001$ ) та на 35,7% – у пацієнтів з ЦД2 ( $p < 0,001$ ) відповідно. Вміст сечовини не зазнавав змін при порівнянні дослідних груп між собою та з контролем.

Показник сироваткового цистатину С був вищим майже удвічі у групі LADA порівняно з контрольною групою ( $p < 0,01$ ) та у 2,2 раза при порівнянні груп ЦД1/контроль ( $p < 0,05$ ).

Концентрація сироваткового калію була вищою на 42,7% у групі пацієнтів з LADA відносно контролю ( $p < 0,001$ ); при ЦД1 – на 80% вищою ( $p < 0,001$ ) та при ЦД2 – на 62,7% ( $p < 0,001$ ) відповідно.

При обчисленні ШКФ за різними формулами вірогідні зміни спостерігались тільки у разі порівняння дослідних груп з контролем. Так, ШКФ<sub>СКД-ЕРІ</sub> реєструвалась на 29,8% нижчою у пацієнтів з LADA порівняно з контролем ( $p < 0,001$ ), на 31,2% при ЦД1 ( $p < 0,001$ ) та на 27,8% при ЦД2 відповідно ( $p < 0,001$ ). За формулою ШКФ<sub>СКД-ЕРІ cysC</sub>, ШКФ була нижчою на 43,3% у групі пацієнтів з LADA щодо контрольної ( $p < 0,05$ ), у 2,6 раза – при ЦД1 ( $p < 0,05$ ) та у 3,2 раза при ЦД2 ( $p = 0,001$ ). За ШКФ<sub>CysC</sub> показник був нижчим за контрольний у 2,4 раза у групі LADA ( $p = 0,001$ ), у 2,7 раза у пацієнтів з ЦД1 ( $p < 0,05$ ) та у 2,6 раза при ЦД2 ( $p < 0,05$ ). За формулою ШКФ<sub>СКД-ЕРІ creat-cysC</sub> ШКФ реєструвалась у 2,1 раза нижчою при порівнянні груп LADA/контроль ( $p = 0,001$ ) та ЦД2/контроль ( $p < 0,001$ ), а також у 1,9 раза нижчою при співставленні результатів групи ЦД1 та контролю ( $p < 0,05$ ).

Далі ми провели аналіз показників функції нирок у пацієнтів з ХП залежно від фенотипу LADA (табл. 3.2.6).

Рівень сироваткового креатиніну при LADA1 та LADA2 виявився на 35,2% та 36,6% вищим, ніж у контрольній групі відповідно ( $p < 0,001$ ). Вміст сечовини не зазнавав змін при порівнянні дослідних груп між собою та з контролем.

Сироватковий цистатин С був удвічі вищим у групі LADA1 порівняно з контрольною групою ( $p < 0,05$ ).

Концентрація сироваткового калію була вищою на 64% у групи пацієнтів з LADA1 ( $p < 0,001$ ) та на 29,6% при LADA2 ( $p < 0,05$ ) відносно контролю відповідно.

ШКФ<sub>СКД-ЕРІ</sub> реєструвалась на 31,4% нижчою у групі LADA1 порівняно з контролем ( $p < 0,001$ ) та на 15,7% — при порівнянні груп LADA2/контроль ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 3.2.6

## Показники функції нирок у пацієнтів з LADA-діабетом та хронічним піелонефритом залежно від фенотипу основного захворювання

Показник	Контроль, n=25	LADA1, n=19	LADA2, n=9
Креатинін, мкмоль/л	71,00 [63,00;75,00]	96,00 [91,10;109,30] p <sub>1</sub> =0,000	97,00 [90,60;111,00] p <sub>1</sub> =0,000 p <sub>2</sub> =1,000
Сечовина, ммоль/л	4,68 [3,56;6,83]	5,22 [4,30;6,10] p <sub>1</sub> =0,502	5,40 [4,70;6,00] p <sub>1</sub> =0,688 p <sub>2</sub> =0,790
Цистатин С, мг/л	0,89 [0,78;1,02]	1,80 [1,30;2,60] p <sub>1</sub> =0,033	1,05 [0,90;2,45] p <sub>1</sub> =0,189 p <sub>2</sub> =0,127
Калій, ммоль/л	3,75 [3,10;4,05]	6,15 [5,03;6,30] p <sub>1</sub> =0,000	4,86 [4,42;5,20] p <sub>1</sub> =0,030 p <sub>2</sub> =0,112
ШКФ <sub>СКД-ЕРІ</sub> , мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>	102,87 [93,61;123,02]	70,59 [56,63;82,83] p <sub>1</sub> =0,000	86,69 [56,75;97,60] p <sub>1</sub> =0,027 p <sub>2</sub> =0,285
ШКФ <sub>СКД-ЕРІ cysC</sub> , мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>	97,00 [73,00;107,00]	24,00 [17,00;69,00] p <sub>1</sub> =0,006	79,50 [64,00;101,00] p <sub>1</sub> =0,295 p <sub>2</sub> =0,078
ШКФ <sub>cysC</sub> , мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>	109,47 [92,34;129,05]	45,46 [28,73;68,23] p <sub>1</sub> =0,000	75,39 [27,41;107,95] p <sub>1</sub> =0,053 p <sub>2</sub> =0,255
ШКФ <sub>СКД-ЕРІ creat-cysC</sub> , мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>	100,00 [92,00;105,00]	45,00 [33,00;63,00] p <sub>1</sub> =0,000	86,50 [36,00;99,00] p <sub>1</sub> =0,189 p <sub>2</sub> =0,188

Примітки: 1. n – кількість спостережень; 2. p<sub>1</sub> – вірогідність змін щодо контролю; 3. p<sub>2</sub> - вірогідність змін щодо LADA1.

При обчисленні ШКФ<sub>СКД-ЕРІ cysC</sub>, ШКФ<sub>CysC</sub> та ШКФ<sub>СКД-ЕРІ creat-cysC</sub> вірогідні зміни спостерігались тільки у разі порівняння групи LADA1 з контролем. Так, ШКФ була нижчою у 4 рази за формулою ШКФ<sub>СКД-ЕРІ cysC</sub> у групі LADA1 щодо контрольної (p<0,01), у 2,4 раза при обчисленні за ШКФ<sub>CysC</sub> (p<0,001) та у 2,2 раза за ШКФ<sub>СКД-ЕРІ creat-cysC</sub> (p<0,001).

На наступному етапі дослідження ми оцінили показники функції нирок у пацієнтів з LADA та ХП залежно від перебігу останнього (табл. 3.2.7). Встановлено, що рівень сироваткового креатиніну при ІІІ ХП виявився на 29,6% вищим, ніж у

контрольній групі ( $p < 0,001$ ), при ІІІ ХП – на 53,6% за контрольний показник ( $p < 0,001$ ) та на 18,6% – за такий у групі ІІІ ХП ( $p = 0,001$ ) відповідно.

Таблиця 3.2.7

Показники функції нирок у пацієнтів з LADA-діабетом залежно від перебігу хронічного пієлонефриту

Показник	Контроль, n=25	Ізольований перебіг, n=16	Поєднаний перебіг, n=12
Креатинін, мкмоль/л	71,00 [63,00;75,00]	92,00 [83,50;97,70] $p_1=0,000$	109,07 [98,85;135,16] $p_1=0,000$ $p_2=0,001$
Сечовина, ммоль/л	4,68 [3,56;6,83]	5,40 [4,80;6,00] $p_1=0,699$	5,05 [4,30;6,60] $p_1=0,418$ $p_2=0,978$
Цистатин С, мг/л	0,89 [0,78;1,02]	1,05 [0,90;1,30] $p_1=0,033$	2,00 [1,70;2,80] $p_1=0,000$ $p_2=0,014$
Калій, ммоль/л	3,75 [3,10;4,05]	4,91 [4,47;5,12] $p_1=0,003$	6,27 [6,20;6,78] $p_1=0,001$ $p_2=0,001$
ШКФ <sub>СКД-ЕРІ</sub> , мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>	102,87 [93,61;123,02]	85,28 [77,48;96,44] $p_1=0,001$	55,23 [42,91;58,16] $p_1=0,000$ $p_2=0,000$
ШКФ <sub>СКД-ЕРІ cysC</sub> , мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>	97,00 [73,00;107,00]	69,00 [55,00;93,00] $p_1=0,021$	19,50 [17,50;50,00] $p_1=0,009$ $p_2=0,139$
ШКФ <sub>cysC</sub> , мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>	109,47 [92,34;129,05]	84,04 [68,23;107,95] $p_1=0,042$	34,43 [25,72;47,14] $p_1=0,000$ $p_2=0,018$
ШКФ <sub>СКД-ЕРІ creat-cysC</sub> , мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>	100,00 [92,00;105,00]	84,00 [66,00;99,00] $p_1=0,014$	42,00 [31,00;47,00] $p_1=0,000$ $p_2=0,001$

Примітки: 1. n – кількість спостережень; 2.  $p_1$  – вірогідність змін щодо контролю; 3.  $p_2$  - вірогідність змін щодо ІІІ ХП.

Вміст сечовини в сироватці крові не зазнавав вірогідних змін при порівнянні дослідних груп між собою та з групою контролю.

Показник сироваткового цистатину С був вищим на 18% у групі ІІІ ХП порівняно з контрольною групою ( $p < 0,05$ ), у 2,2 раза при порівнянні ІІІ ХП та контролю ( $p < 0,001$ ) і був майже удвічі більшим у групі ІІІ ХП, ніж при ІІ ХП ( $p < 0,05$ ).

Концентрація сироваткового калію була вищою на 30,9% у групі пацієнтів з ІІ відносно контролю ( $p < 0,01$ ); при ІІІ ХП – на 67,2% вищою щодо контролю ( $p = 0,001$ ) та на 27,7% порівняно з ІІ ХП ( $p = 0,001$ ) відповідно.

ШКФ<sub>СКD-EPI</sub> реєструвалась на 17,1% нижчою у групі ІІ ХП порівняно з контролем ( $p = 0,001$ ). При ІІІ ХП даний показник був нижчим на 46,3% щодо контрольного ( $p < 0,001$ ) та на 35,2% щодо ІІ ХП ( $p < 0,001$ ).

При обчисленні ШКФ<sub>СКD-EPI cysC</sub> вірогідні зміни спостерігались тільки у разі порівняння дослідних груп з контролем. Так, ШКФ<sub>СКD-EPI cysC</sub> була нижчою на 28,9% у групі ІІ ХП щодо контрольної ( $p < 0,05$ ) та у 5 разів – при ІІІ ХП ( $p < 0,01$ ).

ШКФ<sub>CysC</sub> реєструвалась нижчою за контрольний рівень на 23,2% у групі ІІ ХП ( $p < 0,05$ ) та у 3,2 раза у пацієнтів з ІІІ ХП ( $p < 0,05$ ), а також була нижчою у групі ІІІ ХП у 2,4 раза при співставленні з результатами ІІ ХП ( $p < 0,05$ ).

Показник ШКФ<sub>СКD-EPI creat-cysC</sub> реєструвався на 16% нижчим щодо груп ІІ ХП/контроль ( $p < 0,05$ ), у 2,4 раза – при співставленні даних групи ІІІ ХП та контролю ( $p < 0,001$ ) і була нижчою на 50% у випадку ІІІ ХП, ніж при ІІ ХП ( $p < 0,01$ ).

Отже, у пацієнтів з ІІІ ХП спостерігається вищий ступінь втрати ниркових функцій порівняно з показниками при ІІ ХП, що вказує на важкість коморбідного перебігу ДХН та ХП, незалежно від того чи останній є ускладненням ЦД чи самостійним захворюванням на час його маніфестації.

Наступне завдання нашого дослідження полягало у порівнянні особливостей змін показників сечі у пацієнтів з ЦД та ХП залежно від типу основного захворювання (табл. 3.2.8).

Як видно з наведених даних, показник альбуміну сечі у пацієнтів дослідних груп вірогідно відрізнялися від результату, отриманого у контролі: були вищими у 4,8 раза при LADA ( $p < 0,001$ ), у 4 рази при ЦД1 ( $p < 0,001$ ) та у 5,2 раза при ЦД2 ( $p < 0,001$ ). Вміст креатиніну сечі був на 66,7% вищим у пацієнтів групи LADA порівняно з контролем ( $p < 0,001$ ), за наявності ЦД1 – у 2,8 раза щодо контролю, а при ЦД2 – був нижчим на 20% при порівнянні з показником групи LADA ( $p < 0,01$ ) та у 2,1 раза щодо ЦД2 ( $p < 0,001$ ). АКС було вищим у 1,7 раза при LADA ( $p < 0,001$ ) та у 2,9 раза при ЦД2 ( $p < 0,001$ ) порівняно з контролем. При ЦД2 показник реєструвався вищим у 1,7 раза та 2,6 раза, ніж при LADA ( $p < 0,05$ ) та ЦД1 ( $p < 0,01$ ) відповідно.

Таблиця 3.2.8

Показники сечі у пацієнтів з LADA-діабетом та хронічним піелонефритом порівняно з класичними типами цукрового діабету

Показник	Контроль, n=25	LADA, n=28	ЦД1, n=19	ЦД2, n=14
Альбумін, мг/мл	3,00 [2,00;5,00]	14,50 [8,00;19,00] p <sub>1</sub> =0,000	12,00 [8,00;19,00] p <sub>1</sub> =0,000 p <sub>2</sub> =0,629	15,50 [12,00;45,00] p <sub>1</sub> =0,000 p <sub>2</sub> =0,501 p <sub>3</sub> =0,287
Креатинін, ммоль/мл	6,00 [3,00;9,00]	10,00 [9,00;18,00] p <sub>1</sub> =0,000	17,00 [10,00;20,00] p <sub>1</sub> =0,000 p <sub>2</sub> =0,127	8,00 [7,00;9,00] p <sub>1</sub> =0,176 p <sub>2</sub> =0,005 p <sub>3</sub> =0,000
АКС, мг/ммоль	0,71 [0,36;1,00]	1,20 [0,83;2,00] p <sub>1</sub> =0,000	0,81 [0,48;1,83] p <sub>1</sub> =0,290 p <sub>2</sub> =0,098	2,07 [1,70;6,43] p <sub>1</sub> =0,000 p <sub>2</sub> =0,021 p <sub>3</sub> =0,008
Лейкоцити, x10 <sup>6</sup>	0,20 [0,10;0,50]	2,75 [1,00;5,00] p <sub>1</sub> =0,000	3,00 [0,75;10,65] p <sub>1</sub> =0,000 p <sub>2</sub> =0,698	32,75 [1,85;81,25] p <sub>1</sub> =0,000 p <sub>2</sub> =0,385 p <sub>3</sub> =0,599
Еритроцити, x10 <sup>6</sup>	0,10 [0,05;0,20]	0,25 [0,20;0,50] p <sub>1</sub> =0,000	0,75 [0,55;1,00] p <sub>1</sub> =0,000 p <sub>2</sub> =0,060	0,50 [0,40;0,60] p <sub>1</sub> =0,000 p <sub>2</sub> =0,000 p <sub>3</sub> =0,000

Примітки: 1. n – кількість спостережень; 2. p<sub>1</sub> – вірогідність змін щодо контролю; 3. p<sub>2</sub> – вірогідність змін щодо LADA; 4. p<sub>3</sub> – вірогідність змін щодо ЦД1.

Вміст лейкоцитів у сечі пацієнтів контрольної групи був нижчим у 13,75 раза, 15 разів та більш ніж 150 разів, а еритроцитів – у 2,5 раза, 7,5 раз та 5 разів порівняно із пацієнтами груп LADA, ЦД1 та ЦД2 відповідно (p<0,001).

Натомість у дослідних групах реєструвалися високі показники лейкоцитурії та еритроцитурії без вірогідної міжгрупової різниці щодо лейкоцитів у сечі. Рівень еритроцитурії реєструвався удвічі вищим у групі ЦД2 за такий при LADA, але у 1,5 раза нижчим, ніж при класичному ЦД1 (p<0,001).

Далі ми порівняли особливості змін показників сечі у пацієнтів з ХП залежно від типу фенотипу LADA (табл. 3.2.9).

Рівень альбуміну сечі у пацієнтів дослідних груп вірогідно відрізнявся лише від такого у контролі: був вищим у 5,3 раза при LADA1 (p<0,001) та у 3,3 раза при LADA2 (p<0,001). Вміст креатиніну сечі реєструвався удвічі більшим у пацієнтів групи LADA1 порівняно з контролем (p<0,001) та у 1,5 раза вищим при порівнянні груп

LADA2/контроль ( $p<0,05$ ). АКС зросло на 59,2% при LADA1 ( $p<0,01$ ) та на 87,3% при LADA2 ( $p<0,05$ ) порівняно з контролем без вірогідної міжгрупової різниці.

Таблиця 3.2.9

Показники сечі у пацієнтів з LADA-діабетом та хронічним пієлонефритом залежно від його фенотипу

Показник	Контроль, n=25	LADA1, n=19	LADA2, n=9
Альбумін, мг/мл	3,00 [2,00;5,00]	16,00 [12,00;20,00] $p_1=0,000$	10,00 [6,00;14,00] $p_1=0,000$ $p_2=0,129$
Креатинін, ммоль/мл	6,00 [3,00;9,00]	12,00 [9,00;18,00] $p_1=0,000$	9,00 [8,00;9,00] $p_1=0,049$ $p_2=0,085$
АКС, мг/ммоль	0,71 [0,36;1,00]	1,13 [0,86;2,00] $p_1=0,002$	1,33 [0,61;4,69] $p_1=0,025$ $p_2=0,735$
Лейкоцити, $\times 10^6$	0,20 [0,10;0,50]	3,00 [1,25;5,00] $p_1=0,000$	1,00 [1,00;1,50] $p_1=0,001$ $p_2=0,146$
Еритроцити, $\times 10^6$	0,10 [0,05;0,20]	0,25 [0,10;0,50] $p_1=0,000$	0,05 [0,00;0,10] $p_1=0,000$ $p_2=0,000$

Примітки: 1. n – кількість спостережень; 2.  $p_1$  – вірогідність змін щодо контролю; 3.  $p_2$  – вірогідність змін щодо LADA1.

Вміст лейкоцитів у сечі пацієнтів контрольної групи був нижчим за такий при LADA1 та LADA2 у 15 разів ( $p<0,001$ ) та 5 разів відповідно ( $p=0,001$ ), а еритроцитів було у 2,5 раза більше, ніж у контролі при LADA1, але удвічі менше порівняно з LADA2 ( $p<0,001$ ).

Показники лейкоцитурії вірогідно не відрізнялися при порівнянні дослідних груп між собою, натомість кількість еритроцитів у сечі була вищою у 5 разів у групі LADA1 порівняно з LADA2 ( $p<0,001$ ).

У подальшому ми вирішили порівняти особливості змін показників сечі у пацієнтів з LADA та ХП залежно від перебігу останнього. Як видно з таблиці 3.2.10, рівень альбуміну сечі у пацієнтів з ІІ та ІІІ ХП був вищим у 4,2 раза та 5,8 раза відповідно у порівнянні з контролем ( $p<0,001$ ) без вірогідної міжгрупової різниці. Показник креатиніну сечі зростав у 1,5 раза та 2,5 раза при ІІ ХП та ІІІ ХП відповідно при співставленні з контрольним показником ( $p<0,001$ ), а також був вищим при ІІІ ХП на 66,7% порівняно з ІІ ХП ( $p<0,01$ ).



АКС було вищим на 59,2% у групі ІІІ ХП порівняно з групою контролю ( $p < 0,001$ ) та у 2,6 раза у пацієнтів з ІІІ ХП ( $p < 0,001$ ) без різниці при міжгруповому порівнянні.

Таблиця 3.2.10

Показники сечі у пацієнтів з LADA-діабетом та хронічним пієлонефритом залежно від перебігу останнього

Показник	Контроль, n=25	Ізольований перебіг, n=16	Поєднаний перебіг, n=12
Альбумін, мг/мл	3,00 [2,00;5,00]	12,50 [7,00;17,50] $p_1=0,000$	17,50 [12,50;720;50] $p_1=0,000$ $p_2=0,066$
Креатинін, ммоль/мл	6,00 [3,00;9,00]	9,00 [8,00;10,00] $p_1=0,000$	15,00 [10,00;29,00] $p_1=0,000$ $p_2=0,003$
АКС, мг/ммоль	0,71 [0,36;1,00]	1,13 [0,86;1,71] $p_1=0,000$	1,84 [0,82;19,46] $p_1=0,000$ $p_2=0,280$
Лейкоцити, $\times 10^6$	0,20 [0,10;0,50]	1,25 [0,85,00;5,00] $p_1=0,000$	3,00 [1,50;5,00] $p_1=0,000$ $p_2=0,408$
Еритроцити, $\times 10^6$	0,10 [0,05;0,20]	0,50 [0,25;0,75] $p_1=0,000$	0,25 [0,20;0,35] $p_1=0,000$ $p_2=0,286$

Примітки: 1. n – кількість спостережень; 2.  $p_1$  – вірогідність змін щодо контролю; 3.  $p_2$  – вірогідність змін щодо ІІІ ХП.

У пацієнтів групи контролю лейкоцитів у сечі було менше у 6,3 раза у порівнянні з ІІІ ХП та у 15 разів менше порівняно з ІІІ ХП ( $p < 0,001$ ) без вірогідної різниці між дослідними групами.

Рівень еритроцитів у сечі пацієнтів з ІІІ ХП реєструвався у 5 разів вищим, ніж у контролі, а при ІІІ ХП – у 2,5 раза ( $p < 0,001$ ) без вірогідної міжгрупової різниці.

### 3.3. Емоційно-особистісні реакції та показники якості життя у пацієнтів з LADA-діабетом та хронічною хворобою нирок

*3.3.1. Характеристика показників тривожності та депресії у хворих на латентний автоімунний діабет дорослих та хронічну хворобу нирок порівняно з класичними типами цукрового діабету*

Відомо, що хворі на ЦД, особливо із ускладненнями, входять до групи значно підвищеного ризику розвитку психічних розладів, особливо тривожності і депресії, причому більшість дослідників вказують на двобічні зв'язки між цими станами [303].

Тому наступний етап нашого дослідження полягав у встановленні особливостей емоційно-особистісних розладів у хворих на ЦД та ХХН залежно від типу основного

захворювання. Слід зауважити, що більшість обстежуваних хворих скаржилися на зниження працездатності, розсіяну увагу, втрату сну або апетиту, періодичну появу страху, переляку, невпевненість в своїх здібностях, силах, боязнь зіткнення з труднощами, погану переносимість очікування майбутніх подій.

Рівень СТ у пацієнтів з ХХН на тлі LADA та ЦД1 був вищим на 65,2%, ніж у групі контролю ( $p < 0,001$ ). При ЦД2 даний показник реєструвався на 30,4% вищим за контрольний ( $p < 0,01$ ), але на 22,1% нижчим, ніж при LADA та ЦД1 ( $p < 0,05$  та  $p < 0,01$  відповідно) (табл. 3.3.1). При цьому Показник ОсТ не зазнавав вірогідних змін при порівнянні дослідних груп між собою та з групою контролю.

Рівень депресії у пацієнтів з ХХН на тлі LADA та ЦД1 реєструвався вищим за контрольний у 3 рази та 3,4 рази відповідно ( $p < 0,001$ ). При ЦД2 він був вищим на 50% за такий у групі контролю, але нижчим у 2 рази та 2,3 рази, ніж при LADA та ЦД1 відповідно ( $p < 0,001$ ).

Таким чином, рівень СТ та депресії був нижчим у пацієнтів з ХХН та ЦД2, ніж при LADA і класичному ЦД1, що може бути пов'язано з важчим перебігом автоімунного діабету, необхідністю та неминучістю застосування препаратів інсуліну і вимушеною кардинальною модифікацією способу життя.

Далі ми вирішили порівняти показники тривожності та депресії у хворих на LADA залежно від стадії ХХН (табл. 3.3.2). Рівень СТ був вищим на 87% при ХХН I-II ( $p < 0,001$ ) та на 34,8% при ХХН III-IV ( $p < 0,01$ ) у порівнянні з контролем відповідно. Також даний показник реєструвався вищим на 38,7% у пацієнтів з початковими стадіями ХХН порівняно з групою ХХН III-IV ( $p < 0,05$ ). Показник ОсТ не відрізнявся при порівнянні усіх груп між собою.

Ступінь депресивних розладів був вищим у пацієнтів з ХХН I-II та ХХН III-IV у 3 рази ( $p < 0,001$ ) без різниці при міжгруповому порівнянні.

Отже, рівень СТ є вірогідно вищим у пацієнтів з початковими стадіями ХХН на тлі LADA.

Таким чином, раптова маніфестація та швидка інтенсифікація схеми лікування у хворих на LADA, що є різновидом ЦД1, спричиняє виникнення емоційно-

особистісних розладів вищого ступеня, ніж при ЦД2, що може свідчити про необхідність включення психотерапії у процес ведення таких пацієнтів.

Таблиця 3.3.1

**Показники тривожності та депресії у пацієнтів з хронічною хворобою нирок на тлі LADA-діабету порівняно з класичними типами цукрового діабету**

Групи	Контроль, n=25	LADA, n=70	ЦД1, n=40	ЦД2, n=35
Рівень СТ, бали	23,00 [16,00;34,00]	38,00 [28,00;51,00] p <sub>1</sub> =0,000	38,50 [32,00;43,50] p <sub>1</sub> =0,000 p <sub>2</sub> =0,919	30,00 [27,00;33,00] p <sub>1</sub> =0,003 p <sub>2</sub> =0,012 p <sub>3</sub> =0,002
Рівень ОсТ, бали	23,00 [20,00;34,00]	28,00 [21,00;40,00] p <sub>1</sub> =0,531	31,00 [22,00;40,00] p <sub>1</sub> =0,152 p <sub>2</sub> =0,245	25,00 [22,00;34,00] p <sub>1</sub> =0,379 p <sub>2</sub> =0,906 p <sub>3</sub> =0,184
Рівень депресії, бали	4,00 [3,00;5,00]	12,00 [8,00;17,00] p <sub>1</sub> =0,000	13,50 [10,00;21,00] p <sub>1</sub> =0,000 p <sub>2</sub> =0,081	6,00 [5,00;8,00] p <sub>1</sub> =0,000 p <sub>2</sub> =0,000 p <sub>2</sub> =0,000

Примітка: 1. n – кількість спостережень; 2. p<sub>1</sub> – вірогідність змін щодо контролю; 3. p<sub>2</sub> – вірогідність змін щодо LADA; 4. p<sub>3</sub> – вірогідність змін щодо ЦД1.

Таблиця 3.3.2

**Рівні тривожності та депресії у пацієнтів з LADA-діабетом залежно від стадії хронічної хвороби нирок**

Групи	Контроль, n=25	ХХН I-II, n=33	ХХН III-IV, n=37
Рівень СТ, бали	23,00 [16,00;34,00]	43,00 [33,00;57,00] p <sub>1</sub> =0,000	31,00 [21,00;45,00] p <sub>1</sub> =0,006 p <sub>2</sub> =0,017
Рівень ОсТ, бали	23,00 [20,00;34,00]	28,00 [18,00;40,00] p <sub>1</sub> =0,674	26,00 [21,00;35,00] p <sub>1</sub> =0,503 p <sub>2</sub> =0,916
Рівень депресії, бали	4,00 [3,00;5,00]	12,00 [8,00;20,00] p <sub>1</sub> =0,000	12,00 [8,00;15,00] p <sub>1</sub> =0,000 p <sub>2</sub> =0,241

Примітка: 1. n – кількість спостережень; 2. p<sub>1</sub> – вірогідність змін щодо контролю; 3. p<sub>2</sub> – вірогідність змін щодо ХХН I-II.

### *3.3.2. Характеристика рівня якості життя у хворих на латентний автоімунний діабет дорослих порівняно з класичними типами цукрового діабету*

Як відомо, хронічні захворювання призводять до вагомого зниження якості життя (ЯЖ) пацієнтів. Тому ми вирішили порівняти як змінюється ЯЖ пацієнтів з ХХН на тлі ЦД різних типів (табл. 3.3.4).

ЯЖ пацієнтів з LADA реєструвалась нижчою у 2,3 раза, ніж у групі контролю ( $p < 0,001$ ), при ЦД1 – у 2,2 раза ( $p < 0,001$ ) та при ЦД2 – у 2,4 раза ( $p < 0,001$ ). Стан власного здоров'я пацієнти з усіма типами ЦД оцінили утричі нижче, ніж представники контрольної групи ( $p < 0,001$ ). Далі пацієнти дослідних груп відмітили, що стан їхнього здоров'я значно обмежує помірні фізичні навантаження, такі як переміщення столу, штовхання пирососа, боулінг або гра в гольф, сходження на кілька сходових маршів, не дозволяють досягати поставлених цілей, спричиняють обмеження у роботі та інших видах регулярної діяльності, а також викликають почуття депресії та тривоги ( $p < 0,001$ ).

Больовий синдром заважав виконанню повсякденної роботи пацієнтів з LADA удвічі частіше, ніж представникам групи контролю, у 2,7 раза частіше при ЦД1 та у 4 рази у групі пацієнтів з ЦД2 ( $p < 0,001$ ).

Тривалість почуття спокою у представників усіх груп не відрізнялось та за даними опитувальника реєструвалось достатньо часу або більшу частину часу за останні чотири тижні. У групі контролю представники почувались сповненими енергії більшу частину часу, тоді як у дослідних – достатньо часу. Почуття пригнічення виникало у хворих на ЦД достатньо часто, тоді як у групі контролю – не реєструвалось ( $p < 0,001$ ). Стан фізичного здоров'я та емоційні проблеми заважали представникам дослідних груп у соціальному житті більше часу, ніж практично здоровим індивідуумам ( $p < 0,001$ ).

Таким чином, показники ЯЖ вірогідно не відрізнялися залежно від типу ЦД, що зумовлено погіршенням усіх сфер життя при даному захворюванні будь-якого типу.

Таблиця 3.3.4

Оцінка якості життя пацієнтів з LADA-діабетом порівняно із класичними типами цукрового діабету, %

Номер запитання	Контроль, n=25	LADA, n=70	ЦД1, n=40	ЦД2, n=35
Середній відсоток по всіх запитаннях	90,00 [82,50;92,92]	39,79 [30,42;49,58] p <sub>1</sub> =0,000	40,63 [28,33;47,50] p <sub>1</sub> =0,000 p <sub>2</sub> =0,636	37,08 [27,08;45,83] p <sub>1</sub> =0,000 p <sub>2</sub> =0,196 p <sub>3</sub> =0,425
Питання №1	75,00 [50,00;75,00]	25,00 [0;50,00] p <sub>1</sub> =0,000	25,00 [0;50,00] p <sub>1</sub> =0,000 p <sub>2</sub> =0,894	25,00 [0;50,00] p <sub>1</sub> =0,000 p <sub>2</sub> =0,728 p <sub>3</sub> =0,853
Питання №2	100,00 [100,00;100,00]	0 [0;50,00] p <sub>1</sub> =0,000	0 [0;50,00] p <sub>1</sub> =0,000 p <sub>2</sub> =0,875	0 [0;50,00] p <sub>1</sub> =0,000 p <sub>2</sub> =0,987 p <sub>3</sub> =0,903
Питання №3	100,00 [50,00;100,00]	0 [0;50,00] p <sub>1</sub> =0,000	0 [0;50,00] p <sub>1</sub> =0,000 p <sub>2</sub> =0,841	0 [0;50,00] p <sub>1</sub> =0,000 p <sub>2</sub> =0,605 p <sub>3</sub> =0,772
Питання №4	100,00 [100,00;100,00]	0 [0;100,00] p <sub>1</sub> =0,000	0 [0;100,00] p <sub>1</sub> =0,000 p <sub>2</sub> =1,000	0 [0;100,00] p <sub>1</sub> =0,000 p <sub>2</sub> =0,906 p <sub>3</sub> =0,920
Питання №5	100,00 [100,00;100,00]	0 [0;100,00] p <sub>1</sub> =0,000	0 [0;100,00] p <sub>1</sub> =0,000 p <sub>2</sub> =0,807	0 [0;100,00] p <sub>1</sub> =0,000 p <sub>2</sub> =0,906 p <sub>3</sub> =0,920
Питання №6	100,00 [100,00;100,00]	0 [0;100,00] p <sub>1</sub> =0,000	0 [0;0] p <sub>1</sub> =0,000 p <sub>2</sub> =0,690	0 [0;0] p <sub>1</sub> =0,000 p <sub>2</sub> =0,407 p <sub>3</sub> =0,692
Питання №7	100,00 [100,00;100,00]	0 [0;100,00] p <sub>1</sub> =0,000	0 [0;0] p <sub>1</sub> =0,000 p <sub>2</sub> =0,690	0 [0;0] p <sub>1</sub> =0,000 p <sub>2</sub> =0,407 p <sub>3</sub> =0,692
Питання №8	100,00 [100,00;100,00]	50 [25,00;75,00] p <sub>1</sub> =0,000	37,50 [12,50;75,00] p <sub>1</sub> =0,000 p <sub>2</sub> =0,649	25,00 [0;50,00] p <sub>1</sub> =0,000 p <sub>2</sub> =0,224 p <sub>3</sub> =0,502
Питання №9	80,00 [60,00;80,00]	80,00 [60,00;80,00] p <sub>1</sub> =0,187	60,00 [60,00;80,00] p <sub>1</sub> =0,127 p <sub>2</sub> =0,672	60,00 [60,00;80,00] p <sub>1</sub> =0,099 p <sub>2</sub> =0,563 p <sub>3</sub> =0,887
Питання №10	80,00 [60,00;80,00]	60,00 [60,00;80,00] p <sub>1</sub> =0,344	60,00 [60,00;80,00] p <sub>1</sub> =0,156 p <sub>2</sub> =0,490	60,00 [60,00;80,00] p <sub>1</sub> =0,109 p <sub>2</sub> =0,341 p <sub>3</sub> =0,788
Питання №11	100,00 [80,00;100,00]	40,00 [40,00;60,00] p <sub>1</sub> =0,000	40,00 [40,00;60,00] p <sub>1</sub> =0,000 p <sub>2</sub> =0,741	40,00 [40,00;60,00] p <sub>1</sub> =0,000 p <sub>2</sub> =0,863 p <sub>3</sub> =0,878
Питання №12	80,00 [80,00;100,00]	60,00 [40,00;80,00] p <sub>1</sub> =0,000	60,00 [50,00;80,00] p <sub>1</sub> =0,000 p <sub>2</sub> =0,441	60,00 [60,00;80,00] p <sub>1</sub> =0,000 p <sub>2</sub> =0,763 p <sub>3</sub> =0,661

Примітка: 1. n – кількість спостережень; 2. p<sub>1</sub> – вірогідність змін щодо контролю; 3. p<sub>2</sub> – вірогідність змін щодо LADA; 4. p<sub>3</sub> – вірогідність змін щодо ЦД1.

За даними лінійно-регресійного аналізу кореляцій між показниками емоційно-особистісних реакцій та вуглеводного обміну у пацієнтів з ЦД було встановлено позитивні кореляційні зв'язки слабого ступеня між рівнем СТ та глікемією натще ( $r=0,205$ ;  $p<0,05$ ),  $HbA_{1c}$  ( $r=0,278$ ;  $p<0,05$ ), індексом НОМА-IR та рівнем депресії ( $r=0,208$ ;  $p<0,05$ ), позитивні середньої сили – між рівнем депресії та глікемією натще ( $r=0,320$ ;  $p<0,05$ ),  $HbA_{1c}$  ( $r=0,402$ ;  $p<0,05$ ); слабкі негативні – між амілінемією та рівнем ОТ ( $r=-0,244$ ;  $p<0,05$ ), ступенем депресії ( $r=-0,241$ ;  $p<0,05$ ); глікемією натще та рівнем ЯЖ ( $r=-0,244$ ;  $p<0,05$ ), негативні середньої сили – між  $HbA_{1c}$  та ЯЖ ( $r=-0,401$ ;  $p<0,05$ ).

Аналізуючи кореляційні зв'язки між показниками емоційно-особистісних реакцій та діабетасоційованих автоімунних порушень було встановлено позитивні слабкі зв'язки між титрами antiGAD та СТ ( $r=0,260$ ;  $p<0,05$ ), рівнем ОТ ( $r=0,269$ ;  $p<0,05$ ); середньої сили – між antiGAD та рівнем депресії ( $r=0,310$ ;  $p<0,05$ ), холекальциферолом та показниками ЯЖ ( $r=0,335$ ;  $p<0,05$ ); негативні середньої сили – між титрами IA-2 ab та рівнем ЯЖ ( $r=-0,356$ ;  $p<0,05$ ), холекальциферолом та рівнем депресії ( $r=-0,315$ ;  $p<0,05$ ).

Кореляційні зв'язки були виявлені між показниками емоційно-особистісних реакцій та ліпідного обміну у пацієнтів з ЦД: позитивні слабкі – між вмістом ТГ та рівнем депресії ( $r=0,245$ ;  $p<0,05$ ), середньої сили – між ЛПВГ та ЯЖ ( $r=0,367$ ;  $p<0,05$ ); негативні зв'язки середнього ступеня – між показниками ЯЖ та ЛПНГ ( $r=-0,332$ ;  $p<0,05$ ), IA ( $r=-0,339$ ;  $p<0,05$ ), ТГ ( $r=-0,365$ ;  $p<0,05$ ).

При аналізі даних лінійно-регресійного аналізу кореляцій між показниками емоційно-особистісних реакцій та нирковими функціями реєструвались позитивні зв'язки слабого ступеня між рівнем сироваткового цистатину С та СТ ( $r=0,203$ ;  $p<0,05$ ); рівнем депресії та креатиніном крові ( $r=0,258$ ;  $p<0,05$ ), сироватковим калієм ( $r=0,204$ ;  $p<0,05$ ), альбуміну сечі ( $r=0,246$ ;  $p<0,05$ ), АКС ( $r=0,206$ ;  $p<0,05$ ); ШКФ<sub>C-G</sub> та показником ЯЖ ( $r=0,171$ ;  $p<0,05$ ), середнього ступеня – між ШКФ<sub>CKD-EPI</sub> та ЯЖ ( $r=0,309$ ;  $p<0,05$ ), ШКФ<sub>MDRD</sub> та ЯЖ ( $r=0,334$ ;  $p<0,05$ ); негативні слабкі зв'язки – між ШКФ<sub>CKD-EPI</sub> ( $r=-0,171$ ;  $p<0,05$ ), ШКФ<sub>MDRD</sub> ( $r=-0,208$ ;  $p<0,05$ ) та ШКФ<sub>C-G</sub> ( $r=-0,190$ ;  $p<0,05$ ) і рівнем депресії, негативні зв'язки середньої сили – між показником ЯЖ та сироватковим рівнем креатиніну ( $r=-0,346$ ;  $p<0,05$ ), альбумінурією ( $r=-0,310$ ;  $p<0,05$ ), АКС ( $r=-0,323$ ;  $p<0,05$ ).

*Висновки по розділу:*

- ХХН при LADA діагностується після маніфестації захворювання значно раніше, ніж при класичному ЦД1 (у середньому через 3 роки після початку LADA), що вказує на необхідність перегляду рекомендацій щодо ренального скринінгу у пацієнтів з даним підтипом діабету.
- Найбільш наближеними до рекомендованої формули для обчислення ШКФ СКD-EPI у пацієнтів з LADA є результати, отримані при використанні формул з урахуванням показника цистатину С – ШКФ<sub>СКD-EPI cysC</sub>, ШКФ<sub>CysC</sub> та ШКФ<sub>СКD-EPI creat-cysC</sub>.
- При LADA та ДХН найбільш часто реєструється ХХН ІІІ. Дані результати займають проміжне положення між відповідними при класичному ЦД1 та ЦД2, що пояснюється гетерогенністю природи LADA.
- Залежно від наявності альбумінурії достовірно змінюється функція нирок та зростає рівень альбуміну в сечі, і, як наслідок, АКС у групі пацієнтів з LADA на тлі ХХН.
- Переважаючими фенотипами ДХН при LADA та ЦД1 є АФ (47,6% та 52,4% відповідно) та НАПН (38,1% та 33,3% відповідно), а при ЦД2 – всі три фенотипи реєструються майже з однаковою частотою (АФ – у 33,3%, НАПН – у 28,6%, ПЗН – у 28,1%). ПЗН при LADA спостерігається більш ніж удвічі рідше, ніж при ЦД2, що ймовірно пов'язано з термінами встановлення діагнозу ЦД та початку відповідної терапії.
- У пацієнтів з ІІІ ХП на тлі LADA спостерігається вищий ступінь втрати ниркових функцій порівняно з показниками при ІІ ХП, що вказує на важкість коморбідного перебігу ДХН та ХП, незалежно від того чи останній є ускладненням ЦД чи самостійним захворюванням на час його маніфестації.
- Раптова маніфестація та швидка інтенсифікація схеми лікування у хворих на LADA, що є різновидом ЦД1, спричиняє виникнення емоційно-особистісних розладів вищого ступеня, ніж при ЦД2, що може свідчити про необхідність включення психотерапії у процес ведення таких пацієнтів.

Результати дослідження, викладені у цьому розділі, висвітлені у друкованих працях [192,193,196,253,258,260-263,267,268,270].

## РОЗДІЛ 4

### РОЛЬ ЗМІН ПОКАЗНИКІВ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ ТА ІНСУЛІНОРЕЗИТЕНТНОСТІ У РОЗВИТКУ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК ПРИ ЛАТЕНТНОМУ АВТОІМУННОМУ ДІАБЕТИ ДОРΟΣЛИХ

#### 4.1. Характеристика показників вуглеводного обміну та інсулінорезистентності у хворих на хронічну хворобу нирок на тлі LADA-діабету залежно від фенотипу захворювання, стадії хронічної хвороби нирок та категорії альбумінурії

Відомо, що частота розвитку і перебіг ХХН у пацієнтів з ЦД1 та ЦД2 напряму залежать від компенсації основного захворювання. Проте даних щодо цього питання у пацієнтів з LADA недостатньо, зокрема не вивчена проблема ролі порушень вуглеводного обміну та інсулінорезистентності у розвитку ренальних порушень. Тому ми вирішили з'ясувати зв'язок даних показників із розвитком та прогресуванням ХХН у пацієнтів з LADA.

Результати дослідження стану вуглеводного обміну у пацієнтів з ЦД різних типів та ХХН наведені в таблиці 4.1.1.

Як видно з представлених даних, показник глікемії натще у групі ХХН на тлі LADA був на 62,5% вищим, ніж у контрольній групі ( $p < 0,001$ ). При ЦД1 він перевищував на 76,8% значення у практично здорових осіб ( $p < 0,001$ ), а при ЦД2 – на 55,3% ( $p < 0,001$ ) відповідно. При цьому вірогідної різниці між групами пацієнтів з ЦД різних типів виявлено не було.

Показник  $HbA_{1c}$  також відрізнявся лише у порівнянні дослідних груп з контролем: зростав на 72,2% у групі ХХН на тлі LADA ( $p < 0,001$ ), на 70,1% – на тлі ЦД1 ( $p < 0,001$ ) та на 63,0% у групі ЦД2 ( $p < 0,001$ ) відповідно. Варто зазначити, що у 82,1% пацієнтів дослідних груп рівень  $HbA_{1c}$  становив більше 7%, що вказує на недостатню компенсацію захворювання.

Таким чином, у пацієнтів з ХХН на тлі LADA має місце незадовільний контроль діабету, так само як в осіб з ХХН, що ускладнила класичні типи ЦД. При цьому показники компенсації вуглеводного обміну при ХХН на тлі LADA не відрізняються від таких при ЦД1 та ЦД2.



Таблиця 4.1.1

Характеристика показників вуглеводного обміну та інсулінорезистентності у хворих на хронічну хворобу нирок на тлі LADA-діабету порівняно з класичними типами цукрового діабету

Показники	Контроль, n=25	LADA, n=70	ЦД1, n=40	ЦД2, n=35
Глюкоза натще, ммоль/л	5,56 [4,22;6,30]	9,10 [6,40;11,28] p <sub>1</sub> =0,000	9,85 [7,20;10,90] p <sub>1</sub> =0,000 p <sub>2</sub> =0,783	8,72 [6,30;10,60] p <sub>1</sub> =0,000 p <sub>2</sub> =0,737 p <sub>3</sub> =0,463
HbA <sub>1c</sub> , %	5,42 [5,30;5,54]	9,32 [7,40;11,48] p <sub>1</sub> =0,000	9,15 [7,90;10,80] p <sub>1</sub> =0,000 p <sub>2</sub> =0,913	8,80 [7,60;10,75] p <sub>1</sub> =0,000 p <sub>2</sub> =0,307 p <sub>3</sub> =0,307
Індекс НОМА-IR*	2,20 [1,80;2,50]	2,94 [1,46;4,09] p <sub>1</sub> =0,059	-	4,66 [4,00;7,79] p <sub>1</sub> =0,019 p <sub>2</sub> =0,072
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	23,90 [22,40; 26,00]	25,65 [22,86;29,00] p <sub>1</sub> =0,119	24,72 [22,13;26,02] p <sub>1</sub> =0,878 p <sub>2</sub> =0,139	32,32 [30,08;33,79] p <sub>1</sub> =0,000 p <sub>2</sub> =0,000 p <sub>3</sub> =0,000
ОТ, см	78,00 [76,00;89,00]	89,50 [80,00;105,00] p <sub>1</sub> =0,005	79,50 [75,00;85,50] p <sub>1</sub> =0,836 p <sub>2</sub> =0,000	104,00 [87,00;116,00] p <sub>1</sub> =0,000 p <sub>2</sub> =0,001 p <sub>3</sub> =0,000
ОТ/ОС	0,83 [0,79;0,88]	0,90 [0,81;1,09] p <sub>1</sub> =0,004	0,83 [0,77;0,87] p <sub>1</sub> =0,723 p <sub>2</sub> =0,000	1,07 [0,87;1,18] p <sub>1</sub> =0,000 p <sub>2</sub> =0,007 p <sub>3</sub> =0,000

Примітки: 1. n – кількість спостережень; 2. p<sub>1</sub> – вірогідність змін щодо контролю; 3. p<sub>2</sub> – вірогідність змін щодо LADA; 4. p<sub>3</sub> – вірогідність змін щодо ЦД1; 5. \* – показники визначалися тільки у пацієнтів, які не отримували інсулінотерапію (n<sub>ЦД2</sub>=24; n<sub>LADA</sub>=38).

При аналізі показників інсулінорезистентності встановлено, що індекс НОМА-IR у загальній групі пацієнтів з ХХН на тлі LADA не зазнавав змін відносно контролю та інших груп порівняння. Водночас даний параметр перевищував нормальні референтні значення у 52,9% пацієнтів з LADA. При ЦД2 індекс НОМА-IR був вищим у 2,1 раза щодо такого у групі контролю (p<0,05) без вірогідних змін щодо групи пацієнтів з LADA і перевищував норму у 87,5% осіб.

Оскільки інсулінорезистентність безпосередньо пов'язана з надлишковою масою тіла, особливо з абдомінальним ожирінням, нами проаналізовані особливості ІМТ, ОТ, ОТ/ОС в осіб з LADA та ХХН порівняно з класичними типами ЦД.

Як видно з наведених даних у таблиці 4.1.1, незважаючи на те, що частка пацієнтів з надлишковою масою тіла при ХХН на тлі LADA становила 30%, вірогідного збільшення ІМТ у цієї категорії пацієнтів відносно контролю не зареєстровано. Натомість ОТ при LADA на 14,7% перевищив показник, отриманий у контрольній групі ( $p < 0,01$ ) та на 12,6% – за такий у пацієнтів з класичним ЦД1 з високим ступенем вірогідності ( $p < 0,001$ ). При цьому співвідношення ОТ/ОС при ХХН на тлі LADA було на 8,4% вищим, ніж у контролі ( $p < 0,01$ ) та на 8,4% – ніж у пацієнтів з класичним ЦД1 відповідно ( $p < 0,001$ ). Водночас даний показник виявився на 18,9% меншим, ніж в групі осіб з ЦД2.

В осіб з ХХН на тлі ЦД1 показники ІМТ, ОТ, ОТ/ОС не відрізнялися від контролю. На відміну від цього у пацієнтів з ХХН із ЦД2 ІМТ був вищим на 35,2% щодо контролю ( $p < 0,001$ ), на 26% порівняно з LADA та на 30,7% щодо ЦД1 ( $p < 0,001$ ). При цьому показник ОТ в осіб з ЦД2 був вищим на 33,3% за такий у контролі та на 30,8% при ЦД1 ( $p < 0,001$ ), а також на 16,2% за отриманий у групі LADA ( $p < 0,01$ ). Співвідношення ОТ/ОС при ЦД2 перевищувало таке у контролі, групах LADA та ЦД1 на 28,9% ( $p < 0,001$ ), 18,9% ( $p = 0,001$ ) та 29,8% ( $p < 0,001$ ) відповідно.

Таким чином, показник інсулінорезистентності НОМА в осіб з ХХН на тлі LADA не зазнає вірогідних змін щодо практично здорових осіб, водночас перевищує нормальні значення у більш, ніж половини пацієнтів. Натомість ІМТ, а також показники, що відображають ступінь абдомінального ожиріння, зокрема ОТ та ОТ/ОС вірогідно зростають при LADA, перевищують такі при ЦД1, водночас є меншими, ніж при ЦД2.

Далі ми проаналізували зміни вищезазначених показників у пацієнтів з ХХН залежно від фенотипу LADA (табл. 4.1.2). Як видно з наведених даних, спостерігається достовірне збільшення на 58,9% показника глікемії натще у пацієнтів з LADA1 та на 62,5% – в осіб з LADA2 відповідно щодо практично здорових осіб ( $p < 0,001$ ), проте між LADA1 та LADA2 вірогідних змін не виявлено.

Значення  $HbA_{1c}$  також вірогідно відрізнялося при співставленні показників LADA1-2/контроль (перевищення на 92,6% та на 64,8% відповідно ( $p < 0,001$ )), водночас

порівняння різних фенотипів LADA виявило менше значення даного параметра на 14,4% у групі LADA2 відносно LADA1 ( $p < 0,05$ ). Даний показник перевищував рівень 7% у 78,9% хворих з LADA1 та у 75% пацієнтів з LADA2.

Таблиця 4.1.2

Характеристика показників вуглеводного обміну та інсулінорезистентності у хворих на хронічну хворобу нирок на тлі LADA-діабету залежно від фенотипу захворювання

Показники	Контроль, n=25	LADA1, n=38	LADA2, n=32
Глюкоза натще, ммоль/л	5,56 [4,22;6,30]	8,90 [6,42;11,28] $p_1=0,000$	9,10 [5,95;11,29] $p_1=0,000$ $p_2=0,724$
HbA <sub>1c</sub> , %	5,42 [5,30;5,54]	10,40 [7,64;12,11] $p_1=0,000$	8,85 [7,16;10,20] $p_1=0,000$ $p_2=0,024$
Індекс НОМА-IR*	2,20 [1,80;2,50]	1,46 [0,89;2,26] $p_1=0,058$	3,67 [3,01;4,95] $p_1=0,000$ $p_2=0,000$
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	23,90 [22,40; 26,00]	23,07 [20,20;24,30] $p_1=0,078$	29,37 [26,85;30,74] $p_1=0,000$ $p_2=0,000$
ОТ, см	78,00 [76,00;89,00]	82,00 [73,00;89,00] $p_1=0,829$	105,00 [91,50;111,00] $p_1=0,000$ $p_2=0,000$
ОТ/ОС	0,83 [0,79;0,88]	0,82 [0,79;0,89] $p_1=0,775$	1,06 [0,91;1,12] $p_1=0,000$ $p_2=0,000$

Примітки: 1. n – кількість спостережень; 2.  $p_1$  – вірогідність змін щодо контролю; 3.  $p_2$  – вірогідність змін щодо LADA1; 4. \* – показники визначалися тільки у пацієнтів, які не отримували інсулінотерапію ( $n_{LADA1}=18$ ;  $n_{LADA2}=20$ ).

Таким чином, компенсація вуглеводного обміну за показником HbA<sub>1c</sub> є гіршою у пацієнтів з ХХН на тлі LADA1 ніж при LADA2.

При аналізі показників інсулінорезистентності встановлено, що індекс НОМА-IR у групі LADA2 є більшим на 68,2% відносно контролю та у 2,5 раза – щодо аналогічного показника у групі LADA1 ( $p < 0,001$ ). При цьому в останній групі вірогідних змін щодо контролю не зареєстровано.

ІМТ та ОТ зазнавали вірогідних змін при порівнянні показників групи LADA2 з контролем та LADA1: значення ІМТ було вищим на 22,9% та 27,3%, а ОТ – на 34,6% та

28% відповідно ( $p < 0,001$ ). Показник ОТ/ОС при LADA2 перевищував такий у контролі та групі LADA1: був вищим на 27,7% та 29,3% відповідно ( $p < 0,001$ ).

Отже, ступінь прояву інсулінорезистентності та абдомінального ожиріння як складових метаболічного синдрому суттєво зростають у пацієнтів з ХХН на тлі LADA2.

На наступному етапі дослідження ми провели аналіз показників вуглеводного обміну та інсулінорезистентності у пацієнтів з ХХН на тлі LADA залежно від стадії ХХН (табл. 4.1.3).

Таблиця 4.1.3

Аналіз показників вуглеводного обміну та інсулінорезистентності у пацієнтів з LADA-діабетом залежно від стадії хронічної хвороби нирок

Показник	Контроль, n=25	LADA+ХХН I-II, n=33	LADA+ХХН III-IV, n=37
Глікемія натще, ммоль/л	5,56 [4,22;6,30]	10,09 [7,80;11,62] $p_1=0,000$	7,80 [5,20;10,00] $p_1=0,000$ $p_2=0,030$
HbA <sub>1c</sub> , %	5,42 [5,30;5,54]	9,77 [8,45;11,43] $p_1=0,000$	8,21 [6,50;10,40] $p_1=0,000$ $p_2=0,036$
Індекс НОМА-IR*	2,20 [1,80;2,50]	2,80 [1,06;4,22] $p_1=0,217$	2,19 [0,96;3,67] $p_1=0,898$ $p_2=0,399$
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	23,90 [22,40; 26,00]	25,88 [23,10;28,16] $p_1=0,096$	24,30 [22,07;29,00] $p_1=0,265$ $p_2=0,991$
ОТ, см	78,00 [76,00;89,00]	90,00 [82,00;105,00] $p_1=0,011$	89,00 [79,00;108,00] $p_1=0,016$ $p_2=0,935$
ОТ/ОС	0,83 [0,79;0,88]	0,91 [0,85;1,04] $p_1=0,004$	0,88 [0,81;1,10] $p_1=0,021$ $p_2=0,972$

Примітки: 1. n – кількість спостережень; 2.  $p_1$  – вірогідність змін щодо контролю; 3.  $p_2$  – вірогідність змін щодо ХХН I-II; 4. \* – показники визначалися тільки у пацієнтів, які не отримували інсулінотерапію ( $n_{\text{ХХН I-II}}=20$ ;  $n_{\text{ХХН III-IV}}=18$ ).

Рівень глікемії натще був майже удвічі вищим у групі ХХН I-II у порівнянні з контролем, при ХХН III-IV – на 40,3% порівняно з групою практично здорових осіб ( $p < 0,001$ ), але на 22,7% нижчим за такий при ХХН I-II ( $p < 0,05$ ).

Показник HbA<sub>1c</sub> змінювався щодо контролю і зростав на 94,1% при ХХН I-II, на 51,5% при ХХН III-IV ( $p < 0,001$ ), але знижувався у групі ХХН III-IV на 16% відносно результату пацієнтів з ХХН I-II ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, ХХН I-IV стадій у пацієнтів з ЦД супроводжується декомпенсацією показників вуглеводного обміну, яка має дещо менший ступінь прояву при ХХН III-IV.

Індекс НОМА-IR не зазнавав достовірних змін порівняно з контролем та між дослідними групами.

Щодо показника ІМТ, жодної міжгрупової різниці не зареєстровано. ОТ при ХХН I-II перевищував такий показник у контролі на 15,4% ( $p < 0,05$ ), при ХХН III-IV – на 14,1% ( $p < 0,05$ ) і не зазнавав вірогідних змін при міжгруповому порівнянні. Значення ОТ/ОС виявилось вищим на 9,6% у пацієнтів з ХХН I-II у порівнянні з контролем ( $p < 0,01$ ), при ХХН III-IV – на 6% ( $p < 0,05$ ) без вірогідної міжгрупової різниці.

Аналіз показників вуглеводного обміну та інсулінорезистентності залежно від категорії альбумінурії показав наступні результати (табл. 4.1.4): глікемія натще у пацієнтів з категорією альбумінурії А1 та А3 була вищою на 54,7% порівняно з контролем ( $p < 0,001$  та  $p < 0,01$  відповідно), у групі А2 – на 78,1% ( $p < 0,001$ ) без різниці при міжгруповому порівнянні.

Рівень HbA<sub>1c</sub> зростав порівняно з контролем у групах А1, А2 та А3 на 60%, 80,6% ( $p < 0,001$ ) та 53,1% ( $p < 0,05$ ) відповідно без вірогідних міжгрупових відмінностей.

Індекс НОМА-IR реєструвався вищим на 55,9% у групі А2 порівняно з контролем ( $p < 0,01$ ) та на 48,5% у порівнянні з групою А1 ( $p < 0,05$ ). У пацієнтів групи А3 даний показник виявився вірогідно вищим на 38,6% за такий у групі практично здорових осіб ( $p < 0,05$ ) без значущої різниці при міжгруповому порівнянні.

ІМТ у пацієнтів з категорією альбумінурії А2 виявився на 12,3% вищим, ніж у контролі ( $p < 0,01$ ) без вірогідної різниці між дослідними групами. Значення ОТ було вищим на 23,1% при порівнянні групи А2 з контрольною ( $p < 0,001$ ). Показник ОТ/ОС реєструвався на 18,1% вищим у пацієнтів з категорією альбумінурії А2 порівняно з контролем ( $p < 0,001$ ).

Отже, індекс інсулінорезистентності HOMA-IR зростає у пацієнтів з ХХН на тлі LADA при альбумінурії А2-3, у той час як показники ІМТ, ОТ, ОТ/ОС перевищують контрольні значення тільки у пацієнтів з категорією А2.

Таблиця 4.1.4

Аналіз показників вуглеводного обміну та інсулінорезистентності у хворих на хронічну хворобу нирок на тлі LADA-діабету залежно від категорії альбумінурії

Показник	Контроль, n=25	A1, n=39	A2, n=23	A3, n=8
Глікемія натще, ммоль/л	5,56 [4,22;6,30]	8,60 [5,90;11,20] p <sub>1</sub> =0,000	9,90 [7,80;11,47] p <sub>1</sub> =0,000 p <sub>2</sub> =0,246	8,60 [6,10;11,31] p <sub>1</sub> =0,002 p <sub>2</sub> =0,728 p <sub>3</sub> =0,707
HbA <sub>1c</sub> ,%	5,42 [5,30;5,54]	8,67 [7,02;11,10] p <sub>1</sub> =0,000	9,79 [8,21;11,80] p <sub>1</sub> =0,000 p <sub>2</sub> =0,104	8,30 [5,65;11,45] p <sub>1</sub> =0,036 p <sub>2</sub> =0,680 p <sub>3</sub> =0,610
Індекс HOMA-IR*	2,20 [1,80;2,50]	2,31 [0,91;3,64] p <sub>1</sub> =0,720	3,43 [1,89;5,65] p <sub>1</sub> =0,003 p <sub>2</sub> =0,019	3,05 [1,68;3,84] p <sub>1</sub> =0,047 p <sub>2</sub> =0,125 p <sub>3</sub> =0,947
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	23,90 [22,40; 26,00]	24,02 [21,55;28,16] p <sub>1</sub> =0,529	26,85 [23,51;30,13] p <sub>1</sub> =0,009 p <sub>2</sub> =0,150	25,58 [20,87;28,58] p <sub>1</sub> =0,606 p <sub>2</sub> =0,945 p <sub>3</sub> =0,437
ОТ, см	78,00 [76,00;89,00]	84,00 [78,00;105,00] p <sub>1</sub> =0,088	96,00 [83,00;108,00] p <sub>1</sub> =0,000 p <sub>2</sub> =0,109	89,50 [75,00;103,00] p <sub>1</sub> =0,204 p <sub>2</sub> =0,901 p <sub>3</sub> =0,362
ОТ/ОС	0,83 [0,79;0,88]	0,87 [0,79;1,00] p <sub>1</sub> =0,080	0,98 [0,86;1,11] p <sub>1</sub> =0,000 p <sub>2</sub> =0,052	0,89 [0,81;1,01] p <sub>1</sub> =0,107 p <sub>2</sub> =0,792 p <sub>3</sub> =0,237

Примітки: 1. n – кількість спостережень; 2. p<sub>1</sub> – вірогідність змін щодо контролю; 3. p<sub>2</sub> – вірогідність змін щодо А1; 4. p<sub>3</sub> – вірогідність змін щодо А2; 5. \* – показники визначалися тільки у пацієнтів, які не отримували інсулінотерапію (n<sub>A1</sub>=23; n<sub>A2</sub>=10; n<sub>A3</sub>=5).

#### 4.2. Особливості показників вуглеводного обміну та інсулінорезистентності у пацієнтів з LADA-діабетом залежно від причини хронічної хвороби нирок

На наступному етапі дослідження ми проаналізували показники вуглеводного обміну та інсулінорезистентності у пацієнтів з LADA залежно від причини ХХН (табл. 4.1.5).

Як показали результати дослідження, глікемія натще реєструвалась вищою у всіх групах при порівнянні з контролем: була більшою на 62,6% у пацієнтів з ДХН, на 73,6% при ХП ( $p < 0,001$ ) та на 22,5% при їх поєднаному перебігу – ЗФ ( $p < 0,01$ ) без вірогідної міжгрупової різниці.

Таблиця 4.1.5

Показники вуглеводного обміну та інсулінорезистентності у пацієнтів з LADA-діабетом залежно від причини хронічної хвороби нирок

Показник	Контроль, n=25	ДХН, n=42	ХП, n=16	ЗФ, n=12
Глікемія натще, ммоль/л	5,56 [4,22;6,30]	9,04 [7,30;11,10] $p_1=0,000$	9,65 [7,30;11,90] $p_1=0,000$ $p_2=0,541$	6,81 [6,30;9,96] $p_1=0,003$ $p_2=0,338$ $p_3=0,280$
HbA <sub>1c</sub> , %	5,42 [5,30;5,54]	9,30 [7,02;10,90] $p_1=0,000$	9,30 [6,80;11,40] $p_1=0,000$ $p_2=0,823$	8,38 [7,50;11,70] $p_1=0,001$ $p_2=0,910$ $p_3=0,943$
Індекс НОМА-IR*	2,20 [1,80;2,50]	2,84 [2,31;4,16] $p_1=0,045$	2,97 [1,39;4,92] $p_1=0,308$ $p_2=0,991$	2,09 [0,76;3,00] $p_1=0,636$ $p_2=0,113$ $p_3=0,171$
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	23,90 [22,40; 26,00]	27,15 [24,30;30,13] $p_1=0,002$	24,02 [21,15;27,51] $p_1=0,947$ $p_2=0,066$	21,81 [20,06;24,69] $p_1=0,089$ $p_2=0,004$ $p_3=0,302$
ОТ, см	78,00 [76,00;89,00]	97,00 [88,00;108,00] $p_1=0,000$	83,50 [79,50;97,50] $p_1=0,347$ $p_2=0,018$	76,00 [72,00;81,50] $p_1=0,203$ $p_2=0,002$ $p_3=0,082$
ОТ/ОС	0,83 [0,79;0,88]	0,97 [0,87;1,11] $p_1=0,000$	0,86 [0,79;0,96] $p_1=0,217$ $p_2=0,038$	0,80 [0,79;0,83] $p_1=0,490$ $p_2=0,004$ $p_3=0,159$

Примітки: 1. n – кількість спостережень; 2.  $p_1$  – вірогідність змін щодо контролю; 3.  $p_2$  – вірогідність змін щодо ДХН; 4.  $p_3$  – вірогідність змін щодо ХП; 5.\* – показники визначалися тільки у пацієнтів, які не отримували інсулінотерапію ( $n_{ДХН}=21$ ;  $n_{ХП}=12$ ;  $n_{ЗФ}=5$ ).

HbA<sub>1c</sub> зазнавав вірогідних змін у порівнянні дослідних груп з контрольною: зростав на 71,6% у пацієнтів з ДХН та ХП ( $p < 0,001$ ), а також на 54,6% при ЗФ ( $p=0,001$ ) без вірогідних міжгрупових відмінностей.

Таким чином, ХХН у пацієнтів з LADA супроводжується вираженою декомпенсацією вуглеводного обміну незалежно від її етіології.

Індекс НОМА-IR у пацієнтів з ХП та ЗФ змінювався незначно відносно контролю та без зафіксованої міжгрупової різниці. Натомість, у групі ДХН даний показник виявився вищим на 29,1% за такий рівень у практично здорових осіб ( $p < 0,05$ ).

Показник ІМТ відрізнявся при порівнянні групи ДХН та контролю: реєструвався більшим на 13,6% ( $p < 0,01$ ). Також ІМТ у пацієнтів зі ЗФ був на 19,7% нижчим, ніж при ДХН ( $p < 0,01$ ). Значення ОТ було вищим у пацієнтів з ДХН порівняно з контрольною групою на 24,4% ( $p < 0,001$ ), а також більшим на 16,2% ( $p < 0,05$ ) та 27,6% ( $p < 0,01$ ) при порівнянні груп ДХН/ХП та ДХН/ЗФ відповідно. Показник ОТ/ОС перевищував контрольний у групі ДХН на 16,9% ( $p < 0,001$ ), на 12,8% при порівнянні ДХН/ХП ( $p < 0,05$ ) та на 21,3% у разі співставлення груп ДХН/ЗФ ( $p < 0,01$ ).

Отже, як у пацієнтів з ДХН, так і з ХП відмічається зростання показника НОМА-IR, а при ДХН також і ІМТ, ОТ і ОТ/ОС. Водночас в осіб з ізольованим ХП та поєднаним перебігом даних захворювань зазначені антропометричні показники не відрізняються від таких в групі практично здорових осіб.

#### *4.2.1. Особливості перебігу діабетичної хвороби нирок при латентному автоімунному діабеті дорослих залежно від показників вуглеводного обміну та інсулінорезистентності*

На наступному етапі ми вирішили з'ясувати особливості показників вуглеводного обміну та інсулінорезистентності у пацієнтів з ДХН на тлі LADA порівняно з класичними типами ЦД.

Як показали результати дослідження, показник глікемії натще при LADA був на 62,6% вищим, ніж у групі контролю, при класичному ЦД1 – на 84,2%, а при ЦД2 – на 42,1% ( $p < 0,001$ ) без вірогідних змін між дослідними групами (табл. 4.1.6).  $HbA_{1c}$  був вищим за такий у групі контролю на 73,1% при LADA, на 56,8% при ЦД1 та 60,5% при ЦД2 ( $p < 0,001$ ) без вірогідної різниці при міжгруповому порівнянні. Варто зазначити, що у 76,2% осіб з LADA рівень  $HbA_{1c}$  був вище 7%.

Таким чином, ДХН як в осіб з LADA, так і з класичними типами ЦД супроводжується декомпенсацією ЦД, що проявляється зростанням глікемії та показника  $HbA_{1c}$ .



Індекс НОМА-ІR реєструвався на 29,1% вищим при порівнянні групи LADA та контролю ( $p<0,01$ ) та у 2,4 раза – у разі співставлення ЦД2/контроль ( $p<0,01$ ) без статистично значущих відмінностей при міжгруповому порівнянні.

Таблиця 4.1.6

Характеристика показників вуглеводного обміну та інсулінорезистентності у пацієнтів з діабетичною хворобою нирок на тлі LADA-діабету порівняно з класичними типами цукрового діабету

Показник	Контроль, n=25	LADA, n=42	ЦД1, n=21	ЦД2, n=21
Глікемія натще, ммоль/л	5,56 [4,22;6,30]	9,04 [7,30;11,10] $p_1=0,000$	10,24 [8,40;10,90] $p_1=0,000$ $p_2=0,551$	7,90 [6,10;11,40] $p_1=0,000$ $p_2=0,820$ $p_3=0,416$
HbA <sub>1c</sub> , %	5,42 [5,30;5,54]	9,38 [7,02;10,90] $p_1=0,000$	8,50 [7,00;9,30] $p_1=0,000$ $p_2=0,402$	8,70 [7,64;9,73] $p_1=0,000$ $p_2=0,441$ $p_3=0,990$
Індекс НОМА-ІR*	2,20 [1,80;2,50]	2,84 [1,31;4,16] $p_1=0,008$	-	5,18 [2,12;9,33] $p_1=0,006$ $p_2=0,614$
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	23,90 [22,40; 26,00]	27,15 [24,30;30,13] $p_1=0,002$	24,61 [22,10;25,81] $p_1=0,896$ $p_2=0,020$	33,02 [30,08;31,57] $p_1=0,000$ $p_2=0,000$ $p_3=0,000$
ОТ, см	78,00 [76,00;89,00]	97,00 [88,00;108,00] $p_1=0,000$	79,00 [75,00;85,00] $p_1=0,810$ $p_2=0,000$	100,00 [85,00;116,00] $p_1=0,000$ $p_2=0,209$ $p_3=0,000$
ОТ/ОС	0,83 [0,79;0,88]	0,97 [0,87;1,11] $p_1=0,000$	0,82 [0,78;0,87] $p_1=0,615$ $p_2=0,000$	1,01 [0,86;1,18] $p_1=0,000$ $p_2=0,558$ $p_3=0,000$

Примітки: 1. n – кількість спостережень; 2.  $p_1$  – вірогідність змін щодо контролю; 3.  $p_2$  – вірогідність змін щодо LADA; 4.  $p_3$  – вірогідність змін щодо класичного ЦД1; 5. \* – показники визначалися тільки у пацієнтів, які не отримували інсулінотерапію ( $n_{LADA}=21$ ;  $n_{ЦД2}=13$ ).

ІМТ у пацієнтів з LADA перевищував на 13,6% відповідний у групі контролю ( $p<0,01$ ). При ЦД1 даний показник виявився нижчим на 9,4% за такий при LADA ( $p<0,05$ ), а у пацієнтів з ЦД2 – вищим на 27,6% ніж у контролі, на 17,8% за показник у групі LADA та на 25,5% відносно пацієнтів з ЦД1 ( $p<0,001$ ). Показник ОТ реєструвався вищим відносно групи контролю при LADA та ЦД2 на 24,4% та 28,2% відповідно ( $p=0,000$ ), а також був нижчим при ЦД1 при порівнянні з результатом

групи LADA та ЦД2 на 18,6% та 21% відповідно ( $p=0,000$ ). Співвідношення ОТ/ОС перевищувало контрольний рівень у групах LADA та ЦД2 на 16,9% та 21,7% відповідно ( $p=0,000$ ). У пацієнтів з ЦД1 даний показник виявився нижчим за такий при LADA на 15,5% та на 18,8% у порівнянні з ЦД2 ( $p=0,000$ ).

Отже, ДХН на тлі LADA супроводжується зростанням індексу НОМА-IR. При цьому ІМТ, ОТ, ОТ/ОС статистично значуще перевищують відповідні показники не тільки у практично здорових осіб, а й у пацієнтів з класичним ЦД1, водночас є вірогідно нижчими, ніж при класичному ЦД2.

За даними лінійно-регресійного аналізу кореляцій між показниками вуглеводного обміну у пацієнтів з LADA та ДХН встановлено позитивний сильний кореляційний зв'язок між значеннями глікемії натще та ОТ ( $r=0,725$ ;  $p<0,05$ ); рівнем  $HbA_{1c}$  та масою тіла ( $r=0,733$ ;  $p<0,05$ ).

При дослідженні асоціацій між показників вуглеводного обміну та функції нирок встановлена сильна пряма кореляційна залежність показника сироваткового цистатину С від індексу інсулінорезистентності НОМА-IR ( $r=0,730$ ;  $p<0,05$ ), середньої сили – від показника глікемії натще ( $r=0,435$ ;  $p<0,05$ ).

На наступному етапі ми проаналізували показники вуглеводного обміну та інсулінорезистентності у пацієнтів з різними фенотипами LADA та ДХН (табл. 4.1.7). Встановлено, що порівняно з контролем показник глікемії натще був вищим на 68,2% у разі фенотипу LADA1 ( $p<0,001$ ) та на 61,3% при LADA2 ( $p<0,001$ ) без вірогідної міжгрупової різниці. Рівень  $HbA_{1c}$  був вищим на 79,9% ( $p<0,001$ ) та 71,6% ( $p<0,001$ ) порівняно з контролем у групах LADA1 та LADA2 відповідно. Варто зауважити, що показник  $HbA_{1c}>7\%$  реєструвався у 73,7% представників групи ДХН на тлі LADA1 та у 73,9% пацієнтів з LADA2.

Таким чином, у пацієнтів з ДХН як на тлі LADA1, так LADA2 відмічається виражена декомпенсація вуглеводного обміну, водночас без міжгрупових відмінностей.

Індекс НОМА-IR збільшувався при фенотипі LADA2: на 66,8% у порівнянні з контролем ( $p<0,001$ ) та у 2,8 раза щодо LADA1 ( $p<0,01$ ). Натомість в групі LADA1 даний показник не відрізнявся від такого в групі контролю.

ІМТ у групі LADA2 перевищував на 24,4% контрольний показник та на 22,4% – значення в осіб з LADA1 ( $p < 0,001$ ). Показник ОТ був вищим на 14,1% при порівнянні груп LADA1/контроль ( $p < 0,05$ ), на 34,6% при співвідношенні LADA2/контроль ( $p < 0,001$ ) та на 18% у разі порівняння LADA2/LADA1 ( $p < 0,01$ ). Співвідношення ОТ/ОС реєструвалось найвищим у групі LADA2: на 31,3% щодо контролю ( $p < 0,001$ ) та на 23,9% відносно групи LADA1 ( $p < 0,01$ ).

Таблиця 4.1.7

Характеристика показників вуглеводного обміну та інсулінорезистентності у пацієнтів з діабетичною хворобою нирок на тлі LADA-діабету порівняно з класичними типами цукрового діабету

Показник	Контрольна група, n=25	LADA1, n=19	LADA2, n=23
Глікемія натще, ммоль/л	5,56 [4,22;6,30]	9,35 [7,70;11,28] $p_1=0,000$	8,97 [6,40;10,21] $p_1=0,000$ $p_2=0,394$
HbA <sub>1c</sub> , %	5,42 [5,30;5,54]	9,75 [6,54;12,11] $p_1=0,000$	9,30 [7,02;10,20] $p_1=0,000$ $p_2=0,316$
Індекс НОМА-IR*	2,20 [1,80;2,50]	1,31 [0,96;2,57] $p_1=0,130$	3,67 [2,80;4,98] $p_1=0,000$ $p_2=0,002$
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	23,90 [22,40; 26,00]	24,30 [22,86;26,30] $p_1=0,778$	29,74 [27,44;30,74] $p_1=0,000$ $p_2=0,000$
ОТ, см	78,00 [76,00;89,00]	89,00 [82,00;98,00] $p_1=0,018$	105,00 [93,00;111,00] $p_1=0,000$ $p_2=0,002$
ОТ/ОС	0,83 [0,79;0,88]	0,88 [0,81;0,97] $p_1=0,051$	1,09 [0,93;1,12] $p_1=0,000$ $p_2=0,003$

Примітки: 1. n – кількість спостережень; 2.  $p_1$  – вірогідність змін щодо контролю; 3.  $p_2$  – вірогідність змін щодо LADA1; 4.\* – показники визначалися тільки у пацієнтів, які не отримували інсулінотерапію ( $n_{LADA1}=6$ ;  $n_{LADA2}=15$ ).

Отже, як у пацієнтів з ДХН на тлі LADA1, так і LADA2 відмічається зростання ОТ і ОТ/ОС із суттєвим переважанням при LADA2. Також в осіб з LADA2 реєструється зростання індексу НОМА-IR та ІМТ, як по відношенню групи практично здорових осіб, так і пацієнтів з LADA1.

При проведенні кореляційного аналізу у пацієнтів з ДХН на фоні фенотипу LADA1 реєструвався позитивний зв'язок середнього ступеня між рівнем  $HbA_{1c}$  та віком маніфестації ЦД ( $r=0,532$ ;  $p<0,05$ ); глікемією натще та ІМТ ( $r=0,514$ ;  $p<0,05$ ); негативний зв'язок середньої сили – між  $HbA_{1c}$  та тривалістю ЦД ( $r=-0,505$ ;  $p<0,05$ ), а також терміном встановлення ХХН після маніфестації ЦД ( $r=-0,508$ ;  $p<0,05$ ).

При цьому в осіб з ДХН на тлі фенотипу LADA2 встановлено позитивний кореляційний зв'язок середнього ступеня між даними глікемії натще та віком пацієнтів ( $r=0,557$ ;  $p<0,05$ ), показниками САТ ( $r=0,432$ ;  $p<0,05$ ); рівнем  $HbA_{1c}$  і тривалістю ЦД ( $r=0,637$ ;  $p<0,05$ ), а також терміном встановлення ХХН ( $r=0,693$ ;  $p<0,05$ ).

Наступний етап нашого дослідження полягав у дослідженні асоціацій між показниками функції нирок та вуглеводного обміну.

В результаті кореляційного аналізу у пацієнтів з ДХН та фенотипом LADA1 було виявлено позитивний зв'язок середньої сили між індексом НОМА та АКС ( $r=0,479$ ;  $p<0,05$ ).

Подальший кореляційний аналіз даних вуглеводного обміну у пацієнтів з LADA2 виявив прямий кореляційний зв'язок середньої сили між рівнем  $HbA_{1c}$  і АКС ( $r=0,418$ ;  $p<0,05$ ); негативні середньої сили – між ІМТ та ШКФ<sub>MDRD</sub> ( $r=-0,485$ ;  $p<0,05$ ); ОТ/ОС та ШКФ<sub>MDRD</sub> ( $r=-0,483$ ;  $p<0,05$ ).

Наступним етапом нашого дослідження було визначити взаємозв'язок між показниками вуглеводного обміну та інсулінорезистентності зі стадіями ХХН (табл. 4.1.8).

Аналіз даних пацієнтів з ДХН на фоні LADA показав, що рівень глікемії натще був вищим у групі ХХН I-II у 1,8 раза у порівнянні з контролем, а при ХХН III-IV – на 43,9% ( $p<0,001$ ) без вірогідної міжгрупової різниці.

Показник  $HbA_{1c}$  зростав на 88,2% у пацієнтів з ХХН I-II у порівнянні з контролем, на 38,4% при ХХН III-IV ( $p<0,001$ ) та на 36% при співставленні результатів груп ХХН III-IV/ХХН I-II ( $p<0,01$ ).

Таким чином, незадовільний глікемічний контроль у пацієнтів з ДХН відзначається на всіх стадіях ХХН з гіршими показниками у разі ХХН I-II.

Індекс НОМА-IR був вищим у групі ХХН I-II на 40,5% порівняно з контролем ( $p<0,01$ ) без міжгрупової різниці щодо ХХН більш пізніх стадій.

ІМТ відрізнявся від контрольного показника у пацієнтів груп ХХН I-II та ХХН III-IV і був вищим на 12,3% ( $p<0,01$ ) та 14,8% ( $p=0,01$ ) відповідно. ОТ реєструвався вищим у всіх дослідних групах порівняно із контрольною. Так, даний показник був вищим на 21,8% у групі ХХН I-II ( $p=0,001$ ) та на 25,6% при ХХН III-IV ( $p<0,001$ ) без зафіксованої міжгрупової різниці. Співвідношення ОТ/ОС виявилось вищим на 18,1% при порівнянні груп ХХН I-II/контроль ( $p<0,001$ ), на 16,9% при ХХН III-IV відносно контролю ( $p=0,001$ ) та без вірогідної різниці між дослідними групами.

Таблиця 4.1.8

Аналіз показників вуглеводного обміну та інсулінорезистентності у пацієнтів з діабетичною хворобою нирок на тлі LADA-діабету залежно від стадії хронічної хвороби нирок

Показник	Контроль, n=25	LADA+ХХН I-II, n=17	LADA+ХХН III-IV, n=25
Глікемія натще, ммоль/л	5,56 [4,22;6,30]	10,16 [8,01;11,47] $p_1=0,000$	8,00 [5,90;10,57] $p_1=0,000$ $p_2=0,057$
HbA <sub>1c</sub> , %	5,42 [5,30;5,54]	10,20 [9,30;11,45] $p_1=0,000$	7,50 [6,30;9,54] $p_1=0,000$ $p_2=0,008$
Індекс НОМА-IR*	2,20 [1,80;2,50]	3,09 [2,58;5,54] $p_1=0,004$	2,31 [1,07;3,73] $p_1=0,488$ $p_2=0,096$
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	23,90 [22,40; 26,00]	26,85 [25,35;29,00] $p_1=0,007$	27,44 [24,02;30,19] $p_1=0,010$ $p_2=0,800$
ОТ, см	78,00 [76,00;89,00]	95,00 [88,00;106,00] $p_1=0,001$	98,00 [84,00;109,00] $p_1=0,000$ $p_2=0,509$
ОТ/ОС	0,83 [0,79;0,88]	0,98 [0,88;1,09] $p_1=0,000$	0,97 [0,87;1,14] $p_1=0,000$ $p_2=0,648$

Примітки: 1. n – кількість спостережень; 2.  $p_1$  – вірогідність змін щодо контролю; 3.  $p_2$  – вірогідність змін щодо ХХН I-II; 4. \* – показники визначалися тільки у пацієнтів, які не отримували інсулінотерапію ( $n_{\text{ХХН I-II}}=8$ ;  $n_{\text{ХХН III-IV}}=15$ ).

Аналіз показників вуглеводного обміну та інсулінорезистентності у пацієнтів з ДХН на тлі LADA залежно від категорії альбумінурії показав наступні результати (табл. 4.1.9): глікемія натще у пацієнтів з категорією альбумінурії А1 була вищою на

26,8% порівняно з контрольним показником ( $p < 0,05$ ), у групі А2 – на 66,7% ( $p < 0,001$ ), а при альбумінурії А3 – на 61,3% відповідно ( $p < 0,01$ ) без міжгрупових відмінностей.

Рівень  $HbA_{1c}$  зростав у групі А1 на 50,7% порівняно з контролем, на 79,9% у групі А2 ( $p < 0,001$ ) та на 19,9% при порівнянні груп А3 та контрольної ( $p < 0,05$ ) без вірогідних міжгрупових відмінностей.

Таблиця 4.1.9

Аналіз показників вуглеводного обміну та інсулінорезистентності залежно від категорії альбумінурії у пацієнтів з діабетичною хворобою нирок на тлі латентного автоімунного діабету дорослих

Показник	Контроль, n=25	A1, n=16	A2, n=21	A3, n=5
Глікемія натще, ммоль/л	5,56 [4,22;6,30]	7,05 [5,60;10,95] $p_1=0,014$	9,27 [7,80;11,28] $p_1=0,000$ $p_2=0,095$	8,97 [8,22;10,21] $p_1=0,000$ $p_2=0,354$ $p_3=1,000$
$HbA_{1c}$ ,%	5,42 [5,30;5,54]	8,17 [6,31;10,02] $p_1=0,000$	9,75 [8,21;11,45] $p_1=0,000$ $p_2=0,130$	6,50 [6,30;10,10] $p_1=0,037$ $p_2=0,603$ $p_3=0,138$
Індекс НОМА-IR*	2,20 [1,80;2,50]	2,01 [0,79;3,76] $p_1=0,947$	2,80 [2,18;4,22] $p_1=0,013$ $p_2=0,115$	3,67 [3,09;4,02] $p_1=0,027$ $p_2=0,179$ $p_3=0,569$
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	23,90 [22,40; 26,00]	27,01 [24,16;31,10] $p_1=0,011$	26,85 [24,30;29,74] $p_1=0,012$ $p_2=0,683$	28,16 [24,30;29,00] $p_1=0,136$ $p_2=0,842$ $p_3=0,950$
ОТ, см	78,00 [76,00;89,00]	97,00 [86,50;111,00] $p_1=0,000$	96,00 [88,00;106,00] $p_1=0,000$ $p_2=0,554$	98,00 [90,00;108,00] $p_1=0,011$ $p_2=0,780$ $p_3=0,850$
ОТ/ОС	0,83 [0,79;0,88]	0,95 [0,86;1,14] $p_1=0,002$	0,98 [0,87;1,11] $p_1=0,000$ $p_2=1,000$	0,93 [0,90;1,09] $p_1=0,022$ $p_2=0,842$ $p_3=0,900$

Примітки: 1. n – кількість спостережень; 2.  $p_1$  – вірогідність змін щодо контролю; 3.  $p_2$  – вірогідність змін щодо А1; 4.  $p_3$  – вірогідність змін щодо А2; 5. \* – показник визначався лише у пацієнтів, що не отримували інсулінотерапію ( $n_{A1}=9$ ;  $n_{A2}=10$ ;  $n_{A3}=5$ ).

Індекс НОМА-IR реєструвався вищим на 27,3% у групі А2 порівняно з контролем; у групі А3 даний показник зростав відносно групи практично здорових осіб на 66,8% ( $p < 0,05$ ).

ІМТ у порівнянні з контролем виявився на 13,0% вищим у групі А1, на 12,3% при А2 ( $p < 0,05$ ) без вірогідних міжгрупових відмінностей. Показник ОТ був вищим за контрольний на 24,4% у хворих з А1, на 23,1% при А2 ( $p < 0,001$ ) та на 25,6% у групі А3 ( $p < 0,05$ ) без суттєвої різниці між дослідними групами. Співвідношення ОТ/ОС реєструвалось вищим, ніж у контролі на 14,5% у пацієнтів з А1 ( $p < 0,01$ ), на 18,1% при А2 ( $p < 0,001$ ) та на 12,0% у разі категорії А3 ( $p < 0,05$ ); міжгрупової різниці виявлено не було.

*4.2.2. Особливості перебігу хронічного пієлонефриту при латентному автоімунному діабеті дорослих залежно від показників вуглеводного обміну та інсулінорезистентності*

Наступним завданням нашого дослідження було порівняти показники вуглеводного обміну та інсулінорезистентності у пацієнтів з ХП на тлі LADA порівняно з класичними типами ЦД (табл. 4.1.10).

Серед обстежених осіб 57,1% пацієнтів з LADA мали ізольований перебіг ХП (ІП ХП), 42,9% – поєднаний з ДХН перебіг ХП (ІІП ХП).

Як видно з наведених даних, рівень глікемії натще при ХП на тлі LADA та ЦД1 був на 60,1% вищим, ніж у контрольній групі ( $p < 0,001$  та  $p < 0,01$  відповідно), при ЦД2 – на 61,5% ( $p < 0,001$ ).

Показник  $HbA_{1c}$  виявився на 71,6% вищим при LADA ( $p < 0,001$ ), на 90% – при ЦД1 ( $p < 0,001$ ) та на 64,2% – при ЦД2 ( $p < 0,001$ ) відповідно щодо контролю.

Варто зазначити, що 75% пацієнтів з ХП на тлі LADA були у стані декомпенсації із показником  $HbA_{1c} > 7\%$ .

Отже, як у пацієнтів з ХП на тлі LADA, так і при класичних типах ЦД відмічається незадовільний глікемічний контроль без відмінностей при міжгруповому порівнянні.

Індекс НОМА-IR не зазнавав змін при порівнянні дослідних груп між собою та з контролем.

ІМТ відрізнявся при порівнянні групи ЦД2 з результатами дослідних груп та контрольної. Даний показник виявився вищим на 35,2% відносно групи контролю ( $p < 0,001$ ), на 39,5% – щодо LADA та на 30,2% – у порівнянні з ЦД1 ( $p < 0,001$ ).

Показник ОТ був вищим при ЦД2 відносно груп контролю, LADA та ЦД1 на 33,3%, 28,4% та 26,8% відповідно ( $p < 0,001$ ). Співвідношення ОТ/ОС виявилось найвищим при ЦД2: більшим на 31,3% щодо групи контролю ( $p < 0,001$ ), на 32,9% відносно LADA ( $p < 0,001$ ) та на 26,7% ніж показник групи ЦД1 ( $p < 0,001$ ).

Таблиця 4.1.10

Показники вуглеводного обміну та інсулінорезистентності у пацієнтів з хронічним пієлонефритом на тлі LADA-діабету порівняно з класичними типами цукрового діабету

Показник	Контроль, n=25	LADA, n=28	ЦД1, n=19	ЦД2, n=14
Глюкоза крові, ммоль/л	5,56 [4,22;6,30]	8,90 [6,30;11,65] $p_1=0,000$	8,90 [5,00;10,70] $p_1=0,002$ $p_2=0,789$	8,98 [6,70;9,79] $p_1=0,000$ $p_2=0,905$ $p_3=0,985$
HbA <sub>1c</sub> , %	5,42 [5,30;5,54]	9,30 [7,40;11,64] $p_1=0,000$	10,30 [7,40;13,60] $p_1=0,000$ $p_2=0,400$	8,90 [7,60;10,75] $p_1=0,000$ $p_2=0,577$ $p_3=0,132$
Індекс НОМА-IR*	2,20 [1,80;2,50]	2,09 [1,06;3,58] $p_1=0,806$	-	4,00 [1,52;4,70] $p_1=0,281$ $p_2=0,360$
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	23,90 [22,40; 26,00]	23,17 [20,67;26,36] $p_1=0,381$	24,82 [22,15;26,23] $p_1=0,907$ $p_2=0,584$	32,32 [31,25;33,20] $p_1=0,000$ $p_2=0,000$ $p_3=0,000$
ОТ, см	78,00 [76,00;89,00]	81,00 [72,50;89,00] $p_1=0,937$	82,00 [70,00;86,00] $p_1=0,925$ $p_2=0,957$	104,00 [99,00;115,00] $p_1=0,000$ $p_2=0,000$ $p_3=0,000$
ОТ/ОС	0,83 [0,79;0,88]	0,82 [0,79;0,91] $p_1=0,665$	0,86 [0,78;0,88] $p_1=0,944$ $p_2=0,855$	1,09 [1,03;1,13] $p_1=0,000$ $p_2=0,000$ $p_3=0,000$

Примітки: 1. n – кількість спостережень; 2.  $p_1$  – вірогідність змін щодо контролю; 3.  $p_2$  – вірогідність змін щодо LADA; 4.  $p_3$  – вірогідність змін щодо ЦД1; 5. \* – показник визначався лише у пацієнтів, що не отримували інсулінотерапію ( $n_{LADA}=15$ ;  $n_{ЦД2}=10$ ).

У подальшому ми порівняли показники вуглеводного обміну та інсулінорезистентності у пацієнтів з LADA та ХП залежно від фенотипу LADA (табл. 4.1.11). Як показали результати дослідження, рівень глікемії натще був на 40,3% вищим у пацієнтів з LADA1, ніж у контрольній групі ( $p < 0,001$ ), а при LADA2 – у 2 рази



більшим відповідно ( $p<0,01$ ). Показник  $HbA_{1c}$  виявився на 83,6% вищим при LADA1 порівняно з контрольним ( $p<0,001$ ), а при LADA2 – на 55% ( $p<0,001$ ) відповідно.

Отже, як у пацієнтів з ХП на тлі LADA1, так і на тлі LADA2 відмічається недостатня компенсація ЦД без відмінностей при міжгруповому порівнянні.

Індекс HOMA-IR реєструвався у 1,6 раза нижчим у групі ХП та LADA1 порівняно з контролем ( $p<0,05$ ), але вищим при LADA2 у 2,2 раза та 3,4 раза щодо контролю та LADA1 відповідно ( $p<0,001$ ).

Таблиця 4.1.11

Показники вуглеводного обміну та інсулінорезистентності у пацієнтів з хронічним піелонефритом на тлі LADA-діабету залежно від його фенотипу

Показник	Контроль, n=25	LADA1, n=19	LADA2, n=9
Глюкоза крові, ммоль/л	5,56 [4,22;6,30]	7,80 [6,40;10,09] $p_1=0,000$	11,00 [6,00;12,10] $p_1=0,006$ $p_2=0,498$
$HbA_{1c}$ , %	5,42 [5,30;5,54]	9,95 [7,70;11,90] $p_1=0,000$	8,40 [7,30;10,19] $p_1=0,000$ $p_2=0,232$
Індекс HOMA-IR*	2,20 [1,80;2,50]	1,41 [0,87;2,09] $p_1=0,012$	4,78 [3,01;5,12] $p_1=0,000$ $p_2=0,000$
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	23,90 [22,40; 26,00]	21,26 [19,91;23,24] $p_1=0,001$	28,16 [26,85;30,39] $p_1=0,002$ $p_2=0,000$
ОТ, см	78,00 [76,00;89,00]	77,00 [68,00;82,00] $p_1=0,049$	105,00 [89,00;108,00] $p_1=0,001$ $p_2=0,000$
ОТ/ОС	0,83 [0,79;0,88]	0,80 [0,76;0,83] $p_1=0,143$	1,00 [0,91;1,11] $p_1=0,000$ $p_2=0,000$

Примітки: 1. n – кількість спостережень; 2.  $p_1$  – вірогідність змін щодо контролю; 3.  $p_2$  – вірогідність змін щодо LADA1; 4. \* – показник визначався лише у пацієнтів, що не отримували інсулінотерапію ( $n_{LADA1}=10$ ;  $n_{LADA2}=5$ ).

ІМТ при LADA1 був нижчим за контрольний на 11% ( $p=0,001$ ), а при LADA2 – вищим на 17,8% ( $p<0,01$ ), ніж у групі контролю та на 32,5% відносно LADA1 ( $p<0,001$ ). Показник ОТ реєструвався нижчим на 1,3% при порівнянні груп LADA1/контроль ( $p<0,05$ ). У групі LADA2 даний параметр був вищим за контрольний на 34,6% ( $p=0,001$ ) та на 36,4% за відповідний у групі LADA1 ( $p<0,001$ ). Співвідношення ОТ/ОС виявилось

вищим на 20,5% в осіб з LADA2 порівняно з контролем ( $p < 0,001$ ) та на 25% відносно LADA1 ( $p < 0,001$ ).

При проведенні кореляційного аналізу у пацієнтів з LADA1 позитивні зв'язки середньої сили реєструвались між показником  $HbA_{1c}$  та віком хворих ( $r = 0,590$ ;  $p < 0,05$ ), а також віком маніфестації ЦД ( $r = 0,489$ ;  $p < 0,05$ ). У групі LADA2 негативні сильні кореляційні зв'язки були виявлені між показником глікемії натще та віком пацієнтів ( $r = -0,715$ ;  $p < 0,05$ ), тривалістю основного захворювання ( $r = -0,725$ ;  $p < 0,05$ ); рівнем  $HbA_{1c}$  та віком хворих ( $r = -0,845$ ;  $p < 0,05$ ), а також віком маніфестації ЦД ( $r = -0,788$ ;  $p < 0,05$ ); зворотні середньої сили – між рівнем  $HbA_{1c}$  та тривалістю основного захворювання ( $r = -0,690$ ;  $p < 0,05$ ).

При аналізі кореляцій між показниками вуглеводного обміну, інсулінорезистентності та ниркових функцій у пацієнтів з фенотипами LADA та ХП, у групі LADA1 виявлені негативні сильні кореляційні зв'язки між рівнем глікемії натще та ШКФ<sub>CKD-EPI CysC</sub> ( $r = -0,815$ ;  $p < 0,05$ ).

Далі ми порівняли показники вуглеводного обміну та інсулінорезистентності у пацієнтів з LADA та ХП залежно від перебігу останнього, а саме ізольованого або поєданого з ДХН (табл. 4.1.12).

Як видно з наведених даних, глікемія натще реєструвалась вищою у всіх групах при порівнянні з контролем: була більшою на 73,6% у пацієнтів з ІП ХП ( $p < 0,001$ ) та на 22,5% при ІІП ХП ( $p < 0,01$ ) без вірогідної міжгрупової різниці.

$HbA_{1c}$  зазнавав вірогідних змін у порівнянні дослідних груп з контрольною: зростав на 71,6% у групі ІП ХП ( $p < 0,001$ ), а також на 54,6% при ІІП ХП ( $p = 0,001$ ) без вірогідних міжгрупових відмінностей.

Індекс НОМА-IR змінювався незначно відносно контролю та без зафіксованої міжгрупової різниці.

Показники ІМТ, ОТ та ОТ/ОС не зазнавали вірогідних змін при порівнянні дослідних груп між собою та з показниками контролю.

Таблиця 4.1.12

## Показники вуглеводного обміну та інсулінорезистентності у пацієнтів з LADA-діабетом залежно від перебігу хронічного пієлонефриту

Показник	Контроль, n=25	Ізольований перебіг, n=16	Поєднаний перебіг, n=12
Глюкоза крові, ммоль/л	5,56 [4,22;6,30]	9,65 [7,30;11,90] p <sub>1</sub> =0,000	6,81 [6,30;9,96] p <sub>1</sub> =0,003 p <sub>2</sub> =0,280
HbA <sub>1c</sub> , %	5,42 [5,30;5,54]	9,30 [6,80;11,40] p <sub>1</sub> =0,000	8,38 [7,50;11,70] p <sub>1</sub> =0,001 p <sub>2</sub> =0,943
Індекс НОМА-IR*	2,20 [1,80;2,50]	2,97 [1,39;4,92] p <sub>1</sub> =0,308	2,09 [0,76;3,00] p <sub>1</sub> =0,636 p <sub>2</sub> =0,171
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	23,90 [22,40; 26,00]	24,02 [21,15;27,51] p <sub>1</sub> =0,947	21,81 [20,06;24,69] p <sub>1</sub> =0,089 p <sub>2</sub> =0,302
ОТ, см	78,00 [76,00;89,00]	83,50 [79,50;97,50] p <sub>1</sub> =0,347	76,00 [72,00;81,50] p <sub>1</sub> =0,203 p <sub>2</sub> =0,082
ОТ/ОС	0,83 [0,79;0,88]	0,86 [0,79;0,96] p <sub>1</sub> =0,217	0,80 [0,79;0,83] p <sub>1</sub> =0,490 p <sub>2</sub> =0,159

Примітки: 1. n – кількість спостережень; 2. p<sub>1</sub> – вірогідність змін щодо контролю; 3. p<sub>2</sub> – вірогідність змін щодо ІІ ХП; 4. \* – показник визначався лише у пацієнтів, що не отримували інсулінотерапію (n<sub>ізольований перебіг</sub>=12; n<sub>поєднаний перебіг</sub>=5).

*Висновки по розділу:*

- У пацієнтів з ХХН на тлі LADA має місце незадовільний контроль діабету. При цьому показники компенсації вуглеводного обміну при ХХН на тлі LADA не відрізняються від таких при ЦД1 та ЦД2, свідчать про недостатній контроль захворювання при всіх стадіях ХХН із дещо меншим ступенем змін при ХХН ІІІ-ІV та не залежать від категорії альбумінурії. При цьому компенсація вуглеводного обміну за значенням HbA<sub>1c</sub> є гіршою у пацієнтів з ХХН на тлі LADA1, ніж при LADA2.
- Ступінь інсулінорезистентності та абдомінального ожиріння як складових МС у пацієнтів з ХХН на тлі LADA посідають проміжні позиції між класичними типами

ЦД і суттєво зростають у пацієнтів з ХХН на тлі LADA2, що вказує на патогенетичну та клінічну наближеність даного фенотипу до ЦД2.

- ХХН у пацієнтів з LADA незалежно від її етіології супроводжується вираженою декомпенсацією вуглеводного обміну із зростанням індексу інсулінорезистентності.
- При ДХН як в осіб з LADA, так і з класичними типами ЦД має місце незадовільна компенсація ЦД, що проявляється зростанням глікемії та показника HbA<sub>1c</sub>. Зазначені зміни реєструються як на тлі LADA1, так LADA2, водночас без міжгрупових відмінностей.
- ДХН на тлі LADA супроводжується зростанням індексу інсулінорезистентності. При цьому антропометричні показники, що відображають ступінь абдомінального ожиріння статистично значуще перевищують відповідні не тільки у практично здорових осіб, а й у пацієнтів з класичним ЦД1, водночас є вірогідно нижчими, ніж при класичному ЦД2.
- Гірша компенсація LADA1 асоціюється із прискореною маніфестацією ДХН. Натомість поганий глікемічний контроль у пацієнтів з ДХН та LADA2 асоціюється із більш пізнім встановленням діагнозу ХХН, що можливо пов'язано із неадекватним менеджментом діабету у цієї категорії пацієнтів як в аспекті недостатнього глікемічного контролю, так і несвоєчасного скринінгу ХХН.

Результати дослідження, викладені у цьому розділі, висвітлені у друкованих працях [194,254,263,265,267,308,315-317].

**РОЗДІЛ 5**  
**ЗНАЧЕННЯ  $\beta$ -КЛІТИННОЇ ДИСФУНКЦІЇ ТА**  
**ДІАБЕТ-АСОЦІЙОВАНИХ АВТОІМУННИХ ПОРУШЕНЬ У**  
**ПАТОГЕНЕЗІ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК ПРИ ЛАТЕНТНОМУ**  
**АВТОІМУННОМУ ДІАБЕТІ ДОРΟΣЛИХ**

**5.1. Особливості показників  $\beta$ -клітинної функції та діабет-асоційованих автоімунних порушень у пацієнтів з хронічною хворобою нирок на тлі латентного автоімунного діабету дорослих**

Як відомо, інсулін є основною ланкою у регуляції рівня глюкози в організмі. При ХХН оксидативний стрес призводить до високої концентрації АФК, які у  $\beta$ -клітині діють як вторинні посередники в секретії інсуліну [204]. Незважаючи на те, що було виявлено кілька механізмів взаємозв'язку інсулінорезистентності та ХХН [130], тільки поодинокі дослідження розглядали внесок дисфункції  $\beta$ -клітин та її основні механізми.

Тому на наступному етапі нашого дослідження ми дослідили показники  $\beta$ -клітинної функції та діабет-асоційованих автоімунних порушень у пацієнтів з ХХН на тлі LADA та класичних типів ЦД (табл. 5.1.1).

Як показали результати дослідження, рівень сироваткового інсуліну вірогідно не відрізнявся при порівнянні даного показника у пацієнтів з LADA із групою контролю. При ЦД2 даний параметр зростав на 82,1% щодо контролю ( $p < 0,05$ ) та у 2,5 раза відносно групи LADA ( $p < 0,01$ ).

Як показали результати дослідження, рівень С-пептиду виявився нижчим у групі пацієнтів з ХХН на тлі LADA у 2,6 раза порівняно з контролем ( $p < 0,01$ ). При ЦД1 даний показник знижувався у 28,9 раза щодо контролю та у 11,1 раза порівняно з LADA ( $p < 0,001$ ). У групі осіб з ЦД2 С-пептид був вищим у 2,8 раза у порівнянні з групою LADA ( $p < 0,001$ ), у 31,3 раза відносно ЦД1 та вірогідно не відрізнявся порівняно з контролем.

Таким чином, рівень інсуліну при ХХН на фоні LADA не зазнає статистично значущих змін щодо контролю, але є нижчим, ніж при ЦД2. Водночас показник С-пептиду у групі LADA вірогідно знижується, є вищим за такий при ЦД1, але нижчим, ніж при ЦД2.

Таблиця 5.1.1

Характеристика показників  $\beta$ -клітинної функції та діабет-асоційованих аутоімунних порушень у пацієнтів з хронічною хворобою нирок на тлі LADA-діабету порівняно з класичними типами цукрового діабету

Показник	Контроль, n=25	LADA, n=70	ЦД1, n=40	ЦД2, n=35
Інсулін, мкОД/л*	8,95 [7,00;10,00]	6,40 [3,70;11,00] p <sub>1</sub> =0,096	-	16,30 [6,30;20,50] p <sub>1</sub> =0,048 p <sub>2</sub> =0,002
C-пептид, нг/мл	2,60 [2,10;3,20]	1,00 [0,49;1,89] p <sub>1</sub> =0,005	0,09 [0,05;0,1] p <sub>1</sub> =0,000 p <sub>2</sub> =0,000	2,82 [1,86;3,80] p <sub>1</sub> =0,710 p <sub>2</sub> =0,000 p <sub>3</sub> =0,000
Амілін, пмоль/л	6,12 [3,70;9,90]	28,60 [12,37;52,23] p <sub>1</sub> =0,000	4,15 [2,50;7,25] p <sub>1</sub> =0,578 p <sub>2</sub> =0,000	41,40 [20,60;79,13] p <sub>1</sub> =0,000 p <sub>2</sub> =0,090 p <sub>3</sub> =0,000
antiGAD, Од/мл	1,20 [0,90;1,70]	188,00 [69,00;242,30] p <sub>1</sub> =0,000	295,50 [139,00;463,00] p <sub>1</sub> =0,000 p <sub>2</sub> =0,000	1,30 [0,50;2,40] p <sub>1</sub> =0,798 p <sub>2</sub> =0,000 p <sub>3</sub> =0,000
IA-2 ab, Од/мл	0,70 [0,20;1,30]	25,80 [18,90;33,60] p <sub>1</sub> =0,000	23,05 [15,30;42,70] p <sub>1</sub> =0,000 p <sub>2</sub> =0,718	1,70 [0,70;1,80] p <sub>1</sub> =0,055 p <sub>2</sub> =0,000 p <sub>3</sub> =0,000

Примітки: 1. n – кількість спостережень; 2. p<sub>1</sub> – вірогідність змін щодо контролю; 3. p<sub>2</sub> – вірогідність змін щодо LADA; 4. p<sub>3</sub> – вірогідність змін щодо класичного ЦД1; 5. \* – показники визначалися тільки у пацієнтів, які не отримували інсулінотерапію (n<sub>LADA</sub>=38; n<sub>ЦД</sub>=24).

Відомо, що разом з інсуліном  $\beta$ -клітини острівців Лангерганса продукують ще один гормон – амілін або острівцевий амілоїдний поліпептид [287]. Беззаперечні докази багаточисельних досліджень вказують на чіткий зв'язок панкреатичного амілоїду з розвитком ЦД [30,56,74]. В умовах гіперсекреції амілін здатен до агрегації та відкладання у вигляді білка амілоїду, зокрема в тканинах підшлункової залози та мікросудинному руслі [288]. Водночас роль порушень секреції аміліну у розвитку та прогресуванні ХХН на тлі LADA залишається поза увагою дослідників.

Як показали результати дослідження, рівень сироваткового аміліну був вищим у 4,7 раза у групі ХХН на тлі LADA порівняно з контролем з високим ступенем вірогідності (p<0,001). У групі ЦД1 даний показник виявився нижчим у 6,9 раза у порівнянні з LADA (p<0,001). При ЦД2 він зростав у 6,8 раза порівняно з контрольним

показником та у 10 разів – щодо ЦД1 з високою статистичною достовірністю ( $p < 0,001$ ). При цьому рівень сироваткового амліліну не зазнавав значущих змін при порівнянні груп пацієнтів з ХХН на фоні LADA та ЦД2.

Отже, ХХН у пацієнтів з LADA та ЦД2 супроводжується вираженою гіперамілінемією. Водночас, як показали результати дослідження, при ХХН та ЦД1 секреція амліліну суттєво знижується.

При визначенні титрів антитіл проти острівцевих антигенів нами були отримані наступні дані: вміст antiGAD при ХХН на тлі LADA був вищим у 156,7 раза порівняно з контролем ( $p < 0,001$ ). При ЦД1 він зростав у 246,3 раза щодо контролю та на 57,2% порівняно з показником пацієнтів з LADA ( $p < 0,001$ ). У групі ЦД2 antiGAD не відрізнялись від контролю і були нижчими у 144,6 раза та 227,3 раза по відношенню до LADA та ЦД1 відповідно ( $p < 0,001$ ). Титр IA-2 аб реєструвався у 36,9 раза вищим при LADA відносно контрольної групи та у 33,6 раза при ЦД1 ( $p < 0,001$ ). У пацієнтів з ЦД2 даний показник не зазнавав статистично значущих змін щодо контролю та був нижчим щодо групи LADA та ЦД1 у 15,2 раза та 13,6 раза відповідно ( $p < 0,001$ ).

Таким чином, маркери автоімунного діабету є найвищими у пацієнтів з ХХН на фоні класичного ЦД1 і не змінюються на тлі ЦД2. У пацієнтів з LADA титри антитіл є високими, але antiGAD – нижчими, ніж при класичному ЦД1, що вказує на менший ступінь діабетасоційованого автоімунітету у цієї категорії пацієнтів.

Наступним етапом нашого дослідження була оцінка особливостей  $\beta$ -клітинної функції та діабет-асоційованих автоімунних порушень в осіб з ХХН на тлі LADA залежно від фенотипу даного різновиду ЦД.

Як видно з наведених у таблиці 5.1.2 даних, рівень інсуліну крові у пацієнтів з ХХН на тлі LADA1 був нижчим у 2,3 раза ( $p < 0,001$ ) щодо контролю. Натомість в осіб з LADA2 даний показник у 2,6 раза перевищував такий при LADA1 ( $p < 0,001$ ) та не відрізнявся при порівнянні з контрольною групою. Зміни показника С-пептиду в пацієнтів з різними фенотипами LADA були наступними: вірогідне зменшення у 5,2 раза при порівнянні LADA1/контроль, у 2,9 раза – LADA1/LADA2 з високим ступенем статистичної значущості ( $p < 0,001$ ) та відсутність вірогідної відмінності у групі LADA2 щодо контролю.

Таблиця 5.1.2

Характеристика показників  $\beta$ -клітинної функції та діабет-асоційованих аутоімунних порушень у хворих на хронічну хворобу нирок на тлі LADA-діабету залежно від його фенотипу

Показник	Контроль, n=25	LADA1, n=38	LADA2, n=32
Інсулін, мкОД/мл*	8,95 [7,00;10,00]	3,85 [2,60;5,51] p <sub>1</sub> =0,000	10,10 [6,80;13,05] p <sub>1</sub> =0,133 p <sub>2</sub> =0,000
С-пептид, нг/мл	2,60 [2,10;3,20]	0,50 [0,40;1,09] p <sub>1</sub> =0,000	1,46 [0,99;2,81] p <sub>1</sub> =0,113 p <sub>2</sub> =0,000
Амілін, пмоль/л	6,12 [3,70;9,90]	13,40 [9,55;34,55] p <sub>1</sub> =0,002	44,95 [22,90;99,35] p <sub>1</sub> =0,000 p <sub>2</sub> =0,013
antiGAD, Од/мл	1,20 [0,90;1,70]	239,95 [201,95;249,10] p <sub>1</sub> =0,000	51,10 [31,20;148,60] p <sub>1</sub> =0,000 p <sub>2</sub> =0,000
IA-2 ab, Од/мл	0,70 [0,20;1,30]	27,60 [22,20;40,70] p <sub>1</sub> =0,000	20,90 [14,70;33,60] p <sub>1</sub> =0,000 p <sub>2</sub> =0,084

Примітки: 1. n – кількість спостережень; 2. p<sub>1</sub> – вірогідність змін щодо контролю; 3. p<sub>2</sub> – вірогідність змін щодо LADA1: \* – показники визначалися тільки у пацієнтів, які не отримували інсулінотерапію (n<sub>LADA1</sub>=18; n<sub>LADA2</sub>=20).

Отже, у пацієнтів з ХХН на тлі LADA1, на відміну від LADA2 спостерігається зниження вмісту С-пептиду та сироваткового інсуліну.

Рівні сироваткового аміліну як у групі осіб з ХХН та LADA1, так і LADA2 виявилися вищими за контрольний показник у 2,2 раза (p<0,01) та 7,3 раза (p<0,001) відповідно. При цьому у пацієнтів з фенотипом LADA2 показник перевищував такий в групі пацієнтів з LADA1 у 3,4 раза (p<0,05).

Таким чином, як при ХХН на тлі LADA1, так і LADA2 відмічається підвищення секреції сироваткового аміліну, із переважанням його рівня при LADA2.

При порівнянні отриманих показників аутоімунітету при фенотипах LADA з'ясувалось, що у пацієнтів з LADA1 титри antiGAD були вищими у 200 разів порівняно з контролем (p<0,001). При фенотипі LADA2 вони зростали у 42,6 раза щодо групи контролю, але реєструвались у 4,7 раза нижчими, ніж при LADA2 (p<0,001).



IA-2 ab були вищими при LADA1 відносно контролю у 39,4 раза, а при LADA2 – у 29,9 раза ( $p < 0,001$ ) без вірогідної різниці при міжгруповому порівнянні.

Таким чином, показники діабетасоційованого автоімунітету є значно вищими при фенотипі LADA1 порівняно з LADA2.

Наступним етапом нашого дослідження було вивчення показників  $\beta$ -клітинної функції та діабет-асоційованих автоімунних порушень у пацієнтів з LADA залежно від стадії ХХН (табл. 5.1.3).

Вміст сироваткового інсуліну реєструвався на 38,4% нижчим при ХХН III-IV у порівнянні з контролем ( $p < 0,05$ ) та не зазнавав вірогідних змін у пацієнтів з більш ранніми стадіями захворювання. Рівень С-пептиду вірогідно відрізнявся при порівнянні результатів групи ХХН III-IV з результатами контролю і групи ХХН I-II: показник був нижчим у 3,3 раза ( $p = 0,001$ ) та на 32,5% ( $p < 0,05$ ) відповідно.

Таким чином, у пацієнтів з ХХН на тлі LADA зниження ШКФ  $< 60$  мл/хв/1,73м<sup>2</sup> супроводжується вираженим зменшенням продукції ендогенного інсуліну.

Показник амлінемії у пацієнтів з ХХН I-II був вищим за контрольний у 7,5 раза ( $p < 0,001$ ). У пацієнтів з ХХН III-IV сироватковий рівень амліну перевищував удвічі такий у групі контролю ( $p < 0,01$ ), але був нижчим у 3,7 раза за показник групи ХХН I-II ( $p < 0,001$ ).

Отже, гіперамлінемія, як компонент  $\beta$ -клітинної функції у пацієнтів з LADA реєструється на всіх стадіях ХХН. Ступінь виявлених змін є суттєвішим саме при ХХН I-II.

Титри antiGAD зростали у 147,3 раза та у 165 разів у пацієнтів із ХХН I-II та ХХН III-IV відповідно порівняно з контрольною групою ( $p < 0,001$ ) без зафіксованої міжгрупової різниці. Показник IA-2 ab реєструвався вищим при ХХН I-II та ХХН III-IV відносно групи контролю у 38,6 раза та у 35,7 раза відповідно ( $p < 0,001$ ) без вірогідної різниці між дослідними групами.

На наступному етапі дослідження ми проаналізували вищеописані показники у пацієнтів з LADA та ХХН залежно від категорії альбумінурії (табл. 5.1.4).

Встановлено, що значення інсулінемії вірогідно не змінювались при порівнянні дослідних груп між собою та з групою контролю. Натомість рівень С-пептиду був нижчий на 31,5% у групі А1 порівняно з контрольною ( $p < 0,05$ ), на 60% при А2 ( $p < 0,01$ ) і зазнавав найбільш суттєвого зменшення (у 2,8 раза) при А3 ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 5.1.3

Характеристика показників β-клітинної функції та діабет-асоційованих автоімунних порушень у пацієнтів з LADA-діабетом залежно від стадії хронічної хвороби нирок

Показник	Контроль, n=25	LADA+XXH I-II, n=33	LADA+XXH III-IV, n=37
Інсулін, мкОД/мл*	8,95 [7,00;10,00]	7,03 [4,00;12,30] p <sub>1</sub> =0,308	5,51 [3,60;10,92] p <sub>1</sub> =0,048 p <sub>2</sub> =0,249
С-пептид, нг/мл	2,60 [2,10;3,20]	1,17 [0,67;2,58] p <sub>1</sub> =0,065	0,79 [0,40;1,42] p <sub>1</sub> =0,001 p <sub>2</sub> =0,014
Амілін, пмоль/л	6,12 [3,70;9,90]	45,85 [32,60;99,35] p <sub>1</sub> =0,000	12,40 [9,55;22,60] p <sub>1</sub> =0,003 p <sub>2</sub> =0,000
antiGAD, Од/мл	1,20 [0,90;1,70]	176,80 [90,20;205,00] p <sub>1</sub> =0,000	198,00 [48,45;244,30] p <sub>1</sub> =0,000 p <sub>2</sub> =0,401
ІА-2 ab, Од/мл	0,70 [0,20;1,30]	27,00 [18,70;33,60] p <sub>1</sub> =0,000	25,00 [18,90;33,85] p <sub>1</sub> =0,000 p <sub>2</sub> =0,717

Примітки: 1. n – кількість спостережень; 2. p<sub>1</sub> – вірогідність змін щодо контролю; 3. p<sub>2</sub> – вірогідність змін щодо групи ХХН I-II; 4. \* – показники визначалися тільки у пацієнтів, які не отримували інсулінотерапію (n<sub>ХХН I-II</sub>=20; n<sub>ХХН III-IV</sub>=18).

Таблиця 5.1.4

Характеристика показників β-клітинної функції та діабет-асоційованих автоімунних порушень у пацієнтів з хронічною хворобою нирок на тлі LADA-діабету залежно від категорії альбумінурії

Показник	Контроль, n=25	A1, n=39	A2, n=23	A3, n=8
Інсулін, мкОД/мл*	8,95 [7,00;10,00]	5,10 [3,10;10,84] p <sub>1</sub> =0,093	6,80 [4,80;12,00] p <sub>1</sub> =0,295 p <sub>2</sub> =0,253	6,45 [3,85;12,00] p <sub>1</sub> =0,310 p <sub>2</sub> =0,409 p <sub>3</sub> =0,982
С-пептид, нг/мл	2,60 [2,10;3,20]	1,78 [0,73;2,48] p <sub>1</sub> =0,048	1,04 [0,46;1,44] p <sub>1</sub> =0,004 p <sub>2</sub> =0,349	0,94 [0,47;1,69] p <sub>1</sub> =0,014 p <sub>2</sub> =0,962 p <sub>3</sub> =0,275
Амілін, пмоль/л	6,12 [3,70;9,90]	26,80 [12,35;50,70] p <sub>1</sub> =0,000	39,70 [20,58;111,40] p <sub>1</sub> =0,000 p <sub>2</sub> =0,170	11,75 [8,40;19,88] p <sub>1</sub> =0,109 p <sub>2</sub> =0,183 p <sub>3</sub> =0,030
antiGAD, Од/мл	1,20 [0,90;1,70]	197,00 [126,60;242,50] p <sub>1</sub> =0,000	182,40 [50,10;221,35] p <sub>1</sub> =0,000 p <sub>2</sub> =0,347	157,15 [48,45;227,30] p <sub>1</sub> =0,000 p <sub>2</sub> =0,578 p <sub>3</sub> =0,980
ІА-2 ab, Од/мл	0,70 [0,20;1,30]	24,60 [18,90;49,00] p <sub>1</sub> =0,000	26,40 [16,95;33,00] p <sub>1</sub> =0,000 p <sub>2</sub> =0,709	26,50 [18,90;33,35] p <sub>1</sub> =0,000 p <sub>2</sub> =0,727 p <sub>3</sub> =1,000

Примітки: 1. p<sub>1</sub> – вірогідність змін щодо контролю; 2. p<sub>2</sub> – вірогідність змін щодо A1; 3. p<sub>3</sub> – вірогідність змін щодо A2; 4. \* – показники визначалися тільки у пацієнтів, які не отримували інсулінотерапію (n<sub>A1</sub>=23; n<sub>A2</sub>=10; n<sub>A3</sub>=5).

Отже, у пацієнтів з LADA при всіх категоріях альбумінурії відмічається зменшення продукції ендogenousного інсуліну з найбільшим ступенем змін за протеїнурії.

Значення сироваткового амліну було вищим у 4,4 раза у групі A1, у 6,5 раза у групі A2 порівняно з контрольною групою з високим ступенем статистичної достовірності ( $p < 0,001$ ), але у 3,4 раза нижчим при A3 у порівнянні з A2 ( $p < 0,05$ ).

Рівень antiGAD реєструвався у 164,2 раза вищим у пацієнтів з категорією альбумінурії A1 у порівнянні з контролем, у 152 рази при A2 та у 131 раз у групі A3 ( $p < 0,001$ ). Титр IA-2 аб також відрізнявся тільки у разі порівняння дослідних груп з показниками контролю: був вищим у 35,1 раза при порівнянні A1/контроль, у 37,7 раза порівнюючи групи A2 та контрольну та у 37,9 раза при порівнянні A3/контроль ( $p < 0,001$ ).

## **5.2. Характеристика показників $\beta$ -клітинної функції та діабет-асоційованих автоімунних порушень у пацієнтів з LADA-діабетом залежно від причини хронічної хвороби нирок**

На наступному етапі нашого дослідження ми вивчали особливості  $\beta$ -клітинної функції та діабет-асоційованих автоімунних порушень у пацієнтів з LADA залежно від причини ХХН (табл. 5.2.1). Як показали результати дослідження, показник інсулінемії знижувався у 2,4 раза при ЗФ (поєднанні ДХН і ХП) у порівнянні з контрольним рівнем ( $p < 0,05$ ) без вірогідної міжгрупової різниці. Рівень С-пептиду був меншим у 2,3 раза при порівнянні груп ДХН/контроль ( $p < 0,05$ ); при ЗФ – у 5 разів порівняно з контролем ( $p < 0,001$ ). Також у пацієнтів зі ЗФ вміст С-пептиду сироватки крові реєструвався нижчим у 2,2 раза та 2,1 раза за такий при ДХН та ХП відповідно ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, при ЗФ ХХН, на відміну від ізольованих форм, спостерігається зниження інсулінпродукуючої функції.

Рівень амліну у групі ДХН перевищував у 4,4 раза такий показник у групі контролю, а у групі ХП – зростав у 6,6 раза з високим ступенем достовірності ( $p < 0,001$ ). При ЗФ показник амлінемії зазнавав вірогідних змін у порівнянні з контролем та ХП – був нижчим у 2,1 раза ( $p < 0,001$ ) та 3,1 раза ( $p < 0,05$ ) відповідно.

Титри antiGAD у групі пацієнтів з ДХН були вищими у 137,8 раза порівняно з контролем, у 159,5 раза при ХП та у 202,1 раза при ЗФ ( $p < 0,001$ ) без різниці між дослідними групами. Рівень IA-2 аб був вищим у разі ДХН у 37,7 раза щодо контролю,

у 30,1 раза – у пацієнтів з ХП та у 36,3 раза при ЗФ ( $p < 0,001$ ) без зафіксованих відмінностей при міжгруповому порівнянні.

Таблиця 5.2.1

Показники  $\beta$ -клітинної функції та діабет-асоційованих аутоімунних порушень у пацієнтів з хронічною хворобою нирок на тлі LADA-діабету залежно від причини хронічної хвороби нирок

Показник	Контроль, n=25	ДХН, n=42	ХП, n=16	ЗФ, n=12
Інсулін, мкОД/мл*	8,95 [7,00;10,00]	6,80 [4,10;12,00] $p_1=0,311$	6,50 [3,55;9,89] $p_1=0,141$ $p_2=0,721$	3,80 [2,40;9,60] $p_1=0,038$ $p_2=0,118$ $p_3=0,300$
С-пептид, нг/мл	2,60 [2,10;3,20]	1,14 [0,50;2,16] $p_1=0,012$	1,10 [0,52;2,59] $p_1=0,100$ $p_2=0,893$	0,52 [0,40;0,89] $p_1=0,000$ $p_2=0,047$ $p_3=0,049$
Амілін, пмоль/мл	6,12 [3,70;9,90]	26,78 [12,35;55,55] $p_1=0,000$	40,20 [31,65;91,85] $p_1=0,000$ $p_2=0,156$	12,85 [10,65;13,95] $p_1=0,013$ $p_2=0,214$ $p_3=0,020$
antiGAD, Од/мл	1,20 [0,90;1,70]	165,35 [60,05;212,05] $p_1=0,000$	191,45 [149,70;237,60] $p_1=0,000$ $p_2=0,531$	242,50 [41,17;250,00] $p_1=0,000$ $p_2=0,208$ $p_3=0,314$
IA-2 ab, Од/мл	0,70 [0,20;1,30]	26,40 [18,50;33,00] $p_1=0,000$	21,10 [15,50;75,40] $p_1=0,000$ $p_2=0,873$	25,40 [21,10;45,80] $p_1=0,000$ $p_2=0,924$ $p_3=0,756$

Примітки: 1.  $p_1$  – вірогідність змін щодо контролю; 2.  $p_2$  – вірогідність змін щодо ДХН; 3.  $p_3$  – вірогідність змін щодо ХП; 4. \* – показники визначалися тільки у пацієнтів, які не отримували інсулінотерапію ( $n_{ДХН}=21$ ;  $n_{ХП}=12$ ;  $n_{ЗФ}=5$ ).

Таким чином, показники аутоімунітету не відрізнялися у групах пацієнтів з ізольованою ДХН, ХП та ЗФ.

За даними лінійно-регресійного аналізу кореляцій між показниками діабетасоційованих аутоімунних порушень та антропометричними показниками і даними вуглеводного обміну у пацієнтів з ХХН на тлі LADA зворотні кореляційні зв'язки середньої сили реєструвались між титрами antiGAD та рівнем С-пептиду ( $r=-0,431$ ;  $p < 0,05$ ), інсуліну крові ( $r=-0,625$ ;  $p < 0,05$ ), індексом НОМА-IR ( $r=-0,574$ ;  $p < 0,05$ ), рівнем ДАТ ( $r=-0,374$ ;  $p < 0,05$ ), маси тіла ( $r=-0,684$ ;  $p < 0,05$ ), ІМТ ( $r=-0,623$ ;  $p < 0,05$ ), ОТ ( $r=-0,535$ ;  $p < 0,05$ ), ОТ/ОС ( $r=-0,548$ ;  $p < 0,05$ ); слабкі негативні зв'язки – між

титрами IA-2 ab та ДАТ ( $r=-0,274$ ;  $p<0,05$ ). При фенотипі LADA1 зворотний кореляційний зв'язок середньої сили спостерігався між показником IA-2 ab та віком пацієнтів ( $r=-0,387$ ;  $p<0,05$ ), а при LADA2 – між титрами antiGAD та ІМТ ( $r=-0,435$ ;  $p<0,05$ ); позитивні середньої сили – між титрами antiGAD та глікемією натще ( $r=0,501$ ;  $p<0,05$ ), показником HbA<sub>1c</sub> ( $r=0,572$ ;  $p<0,05$ ).

Оцінюючи зв'язки між показниками діабетасоційованих автоімунних порушень та функцією нирок у пацієнтів з LADA, нами були отримані наступні результати: позитивний слабкий кореляційний зв'язок реєструвався між титрами antiGAD та термінами встановлення ХХН ( $r=0,283$ ;  $p<0,05$ ); негативний середньої сили – між рівнем antiGAD та ШКФ<sub>C-G</sub> ( $r=-0,327$ ;  $p<0,05$ ).

*5.2.1. Особливості перебігу діабетичної хвороби нирок при латентному автоімунному діабеті дорослих залежно від показників β-клітинної функції та діабет-асоційованих автоімунних порушень*

Наступним етапом нашої роботи було дослідження показників β-клітинної функції та діабет-асоційованих автоімунних порушень у пацієнтів з LADA та ДХН у порівнянні з класичними типами ЦД (табл. 5.2.2).

Встановлено, що рівень інсуліну вірогідно не відрізнявся при порівнянні групи LADA з групою контролю. Водночас він був вищим в осіб з ЦД2 на 82,1% відносно контролю та у 2,2 раза у порівнянні з показником, зареєстрованим у групі LADA ( $p<0,05$ ).

Рівень С-пептиду зменшувався у 2,2 раза у групі LADA порівняно з контролем ( $p<0,05$ ). При ЦД1 даний показник був нижчим у 26 разів у порівнянні з контрольним рівнем та у 11,7 раза порівняно з LADA з високим ступенем вірогідності ( $p<0,001$ ). У групі ЦД2 С-пептид зростав у 2,7 раза у порівнянні з групою LADA ( $p=0,001$ ) та у 31,5 раза щодо показника ЦД1 ( $p<0,001$ ).

Таким чином, у пацієнтів з LADA та ДХН продукція ендогенного інсуліну зменшується, а показники β-клітинної функції посідають проміжне положення між класичними типами ЦД.

Рівень амлінемії був вищим у 6,5 раза у групі LADA порівняно з контролем, у групі ЦД1 – зареєстроване у 5,9 раза нижче значення, ніж при LADA ( $p<0,001$ ). При ЦД 2 він зростав у 9,2 раза порівняно з контрольним показником та у 8,4 раза – щодо ЦД1 ( $p<0,001$ ).

Зростання показника амлінемії при ДХН на тлі LADA і ЦД2 може вказувати про залучення цього механізму у розвитку ренальних порушень.

Таблиця 5.2.2

Характеристика показників  $\beta$ -клітинної функції та діабет-асоційованих аутоімунних порушень у пацієнтів з діабетичною хворобою нирок на тлі LADA-діабету порівняно з класичними типами цукрового діабету

Показник	Контроль, n=25	LADA, n=42	ЦД1, n=21	ЦД2, n=21
Інсулін, мкОД/мл*	8,95 [7,00;10,00]	7,48 [4,60;12,10] p <sub>1</sub> =0,572	–	16,30 [9,29;21,30] p <sub>1</sub> =0,013 p <sub>2</sub> =0,015
С-пептид, нг/мл	2,60 [2,10;3,20]	1,17 [0,58;2,16] p <sub>1</sub> =0,014	0,10 [0,05;0,10] p <sub>1</sub> =0,000 p <sub>2</sub> =0,000	3,15 [1,71;3,80] p <sub>1</sub> =0,659 p <sub>2</sub> =0,001 p <sub>3</sub> =0,000
Амілін, пмоль/л	6,12 [3,70;9,90]	39,70 [12,35;84,35] p <sub>1</sub> =0,000	6,70 [4,05;7,80] p <sub>1</sub> =0,860 p <sub>2</sub> =0,000	56,10 [20,60;120,95] p <sub>1</sub> =0,000 p <sub>2</sub> =0,392 p <sub>3</sub> =0,000
antiGAD, Од/мл	1,20 [0,90;1,70]	165,35 [60,05;212,05] p <sub>1</sub> =0,000	391,00 [146,50;482,00] p <sub>1</sub> =0,000 p <sub>2</sub> =0,059	1,10 [0,65;1,85] p <sub>1</sub> =0,927 p <sub>2</sub> =0,000 p <sub>3</sub> =0,001
IA-2 ab, Од/мл	0,70 [0,20;1,30]	26,40 [18,50;33,00] p <sub>1</sub> =0,000	31,85 [16,50;42,70] p <sub>1</sub> =0,000 p <sub>2</sub> =0,825	1,75 [1,50;1,80] p <sub>1</sub> =0,073 p <sub>2</sub> =0,000 p <sub>3</sub> =0,004

Примітки: 1. p<sub>1</sub> – вірогідність змін щодо контролю; 2. p<sub>2</sub> – вірогідність змін щодо LADA; 3. p<sub>3</sub> – вірогідність змін щодо класичного ЦД1; 4.\* – показники визначалися тільки у пацієнтів, які не отримували інсулінотерапію (n<sub>LADA</sub>=21; n<sub>ЦД2</sub>=13).

Титр antiGAD при LADA був вищим у 137,8 раза порівняно з контролем (p<0,001) (табл. 4.3.6). При ЦД1 він зростав у 325,8 раза щодо контролю (p<0,001) та не змінювався по відношенню до групи LADA. У групі ЦД2 antiGAD не відрізнялися від контрольних рівнів, але були нижчими у 150,3 раза та 355,5 раза по відношенню до LADA (p<0,001) та ЦД1 (p=0,001) відповідно. Титр IA-2 ab реєструвався у 37,7 раза вищим при LADA відносно контрольної групи (p<0,001) та у 45,5 раза при ЦД1 (p<0,001) без вірогідної міжгрупової різниці. У пацієнтів з ЦД2 даний показник не відрізнявся від контрольного, але був нижчим щодо групи LADA та ЦД1 у 15,1 раза (p<0,001) та 18,2 раза (p<0,01) відповідно.

Таким чином, показники аутоімунітету були найвищими у пацієнтів з класичним ЦД1 і найнижчими при ЦД2, а при LADA займали проміжну позицію.

За результатами лінійно-регресійного аналізу кореляцій між показниками антропометрії, фізикального обстеження, функції нирок та  $\beta$ -клітинної функції у пацієнтів з ДХН на тлі LADA зареєстровано прямі кореляційні зв'язки середньої сили між вмістом С-пептиду та масою тіла ( $r=0,419$ ;  $p<0,05$ ); рівнем амлінемії та інсуліном крові ( $r=0,538$ ;  $p<0,05$ ), С-пептидом ( $r=0,606$ ;  $p<0,05$ ), індексом НОМА-IR ( $r=0,485$ ;  $p<0,05$ ), віком початку ЦД ( $r=0,513$ ;  $p<0,05$ ), тривалістю ЦД ( $r=0,530$ ;  $p<0,05$ ), САТ ( $r=0,458$ ;  $p<0,05$ ), ДАТ ( $r=0,514$ ;  $p<0,05$ ), масою тіла ( $r=0,406$ ;  $p<0,05$ ).

Заслугує на увагу встановлення позитивних кореляційних зв'язків середньої сили між рівнем амлінемії та сироваткового креатиніну ( $r=0,506$ ;  $p<0,05$ ); сироватковим інсуліном та ШКФ<sub>C-G</sub> ( $r=0,343$ ;  $p<0,05$ ); сироватковим амліном та АКС ( $r=0,592$ ;  $p<0,05$ ), негативних середньої сили – між вмістом сироваткового амліну та ШКФ<sub>CKD-EPI</sub> ( $r=-0,612$ ;  $p<0,05$ ), ШКФ<sub>CysC</sub> ( $r=-0,629$ ;  $p<0,05$ ), ШКФ<sub>CKD-EPI Cys-Creat</sub> ( $r=-0,613$ ;  $p<0,05$ ), ШКФ<sub>MDRD</sub> ( $r=-0,632$ ;  $p<0,05$ ), ШКФ<sub>C-G</sub> ( $r=-0,598$ ;  $p<0,05$ ); рівнем інсулінемії та термінами встановлення ХХН ( $r=-0,320$ ;  $p<0,05$ ); вмістом С-пептиду та сироватковим креатиніном ( $r=-0,334$ ;  $p<0,05$ ), калієм сироватки крові ( $r=-0,476$ ;  $p<0,05$ ).

На наступному етапі ми проаналізували показники  $\beta$ -клітинної функції та показників автоімунітету у пацієнтів з ДХН на тлі різних фенотипів LADA (табл. 5.2.3).

Як показали результати дослідження, рівень інсуліну реєструвався у 2 рази нижчим при фенотипі LADA1 порівняно з контролем ( $p<0,05$ ), а при LADA2 – у 2,3 рази вищим, ніж у групі LADA1 ( $p<0,01$ ) без вірогідних змін щодо контрольної групи. Показник С-пептиду був нижчим при LADA1 відносно групи контролю у 4,2 рази, а при LADA2 – у 2,4 рази порівняно з LADA1 ( $p<0,01$ ) і не зазнавав змін щодо групи практично здорових осіб.

Таким чином, у пацієнтів з LADA1 та ДХН відмічається зниження інсулінпродукуючої функції, а при LADA2 реєструється гіперінсулінемія.

Сироватковий рівень амліну при LADA1 збільшувався майже вдвічі щодо контролю ( $p<0,05$ ); при LADA2 – у 8,3 рази відповідно ( $p<0,001$ ) та у 4,4 рази порівняно з фенотипом LADA1 ( $p<0,05$ ).

Отже, ДХН при обох фенотипах LADA супроводжується гіперамлінемією із значним переважанням при LADA2.

Таблиця 5.2.3

Характеристика показників  $\beta$ -клітинної функції та діабет-асоційованих аутоімунних порушень у пацієнтів з діабетичною хворобою нирок на тлі LADA-діабету залежно від його фенотипу

Показник	Контроль, n=25	LADA1, n=19	LADA2, n=23
Інсулін, мкОД/мл*	8,95 [7,00;10,00]	4,45 [2,0;9,04] p <sub>1</sub> =0,010	10,30 [6,80;13,10] p <sub>1</sub> =0,218 p <sub>2</sub> =0,005
С-пептид, нг/мл	2,60 [2,10;3,20]	0,62 [0,36;1,36] p <sub>1</sub> =0,002	1,48 [0,99;2,58] p <sub>1</sub> =0,107 p <sub>2</sub> =0,002
Амілін, пмоль/л	6,12 [3,70;9,90]	11,53 [7,80;48,90] p <sub>1</sub> =0,034	50,70 [25,33;115,65] p <sub>1</sub> =0,000 p <sub>2</sub> =0,030
antiGAD, Од/мл	1,20 [0,90;1,70]	213,40 [197,00;249,20] p <sub>1</sub> =0,000	69,00 [31,20;129,40] p <sub>1</sub> =0,000 p <sub>2</sub> =0,000
IA-2 ab, Од/мл	0,70 [0,20;1,30]	28,60 [22,80;32,40] p <sub>1</sub> =0,000	24,40 [14,70;33,60] p <sub>1</sub> =0,000 p <sub>2</sub> =0,350

Примітки: 1. p<sub>1</sub> – вірогідність змін щодо контролю; 2. p<sub>2</sub> – вірогідність змін щодо LADA1; 3. \* – показник визначався лише у пацієнтів, що не отримували інсулінотерапію (n<sub>LADA1</sub>=6; n<sub>LADA2</sub>=15).

У пацієнтів з LADA1 титри antiGAD були вищими у 177,8 рази порівняно з контролем (p<0,001). При фенотипі LADA2 вони зростали у 57,5 рази щодо групи контролю, але реєструвались у 3,1 рази нижчими, ніж при LADA1 (p<0,001). IA-2 ab були вищими при LADA1 відносно контролю у 40,9 рази, а при LADA2 – у 34,9 рази (p<0,001) без вірогідної міжгрупової різниці.

Таким чином, показники аутоімунітету були значно вищими при фенотипі LADA1 порівняно з LADA2.

При проведенні кореляційного аналізу у групі LADA1 і ДХН позитивні сильні кореляційні зв'язки реєструвались між рівнем амлінемії та С-пептидом (r=0,782; p<0,05). При фенотипі LADA2 встановлено прями потужний кореляційний зв'язок між індексом HOMA-IR та рівнем амлінемії (r=0,706; p<0,05).

При цьому аналіз асоціацій  $\beta$ -клітинної на ниркової функції у пацієнтів з ДХН на тлі LADA1 виявив зворотні потужні кореляційні зв'язки між рівнем амлінемії та ШКФ<sub>CKD-EPI</sub> (r=-0,758; p<0,05), ШКФ<sub>CKD-EPI Cys-Creat</sub> (r=-0,943; p<0,05), ШКФ<sub>MDRD</sub> (r=-0,709;



$p < 0,05$ ); позитивні сильні – між рівнем амлінемії та сироватковим цистатином С ( $r = 0,829$ ;  $p < 0,05$ ), креатиніном крові ( $r = 0,782$ ;  $p < 0,05$ ), сироватковим калієм ( $r = 0,709$ ;  $p < 0,05$ ).

При фенотипі LADA2 встановлено прямі кореляційні зв'язки середньої сили між рівнем амліну крові та сироватковим креатиніном ( $r = 0,527$ ;  $p < 0,05$ ); зворотні середньої сили – між сироватковим вмістом інсуліну та термінами встановлення ХХН ( $r = -0,437$ ;  $p < 0,05$ ), рівнем сечовини ( $r = -0,488$ ;  $p < 0,05$ ), рівнем амліну крові та ШКФ<sub>MDRD</sub> ( $r = -0,513$ ;  $p < 0,05$ ).

Результати показників  $\beta$ -клітинної функції та діабет-асоційованих аутоімунних порушень пацієнтів з ДХН на фоні LADA залежно від стадії ХХН та категорії альбумінурії представлені в таблицях 5.2.4 та 5.2.5.

Так, залежно від стадії ХХН рівень сироваткового інсуліну не відрізнявся щодо контролю та при міжгруповому порівнянні. Рівень С-пептиду вірогідно не відрізнявся при порівнянні результатів групи ХХН I-II та контрольної, проте був нижчим при ХХН III-IV у 2,6 раза відносно контролю ( $p < 0,01$ ) та на 45,4% щодо групи ХХН I-II ( $p < 0,05$ ).

Отже, при прогресуванні ХХН у пацієнтів з ДХН на фоні LADA відмічається проградієнтне зниження інсулінопродукуючої функції.

Вміст сироваткового амліну у групі пацієнтів з ХХН I-II зростав у 8 разів порівняно з контролем ( $p < 0,001$ ); при ХХН III-IV він збільшувався удвічі щодо контролю ( $p = 0,01$ ), але реєструвався у 3,9 раза нижчим при співставленні з результатами групи ХХН I-II ( $p = 0,001$ ).

Таким чином, ХХН всіх стадій при ДХН супроводжуються гіперамлінемією із зменшенням ступеня прояву змін при ХХН III-IV.

Титри antiGAD зростали у 142,3 раза та у 128,7 раза у пацієнтів із ХХН I-II та ХХН III-IV відповідно порівняно з рівнем практично здорових осіб ( $p < 0,001$ ) та не зазнавали вірогідних змін при міжгруповому порівнянні.

Показник IA-2 ab реєструвався вищим при ХХН I-II у 43,1 раза відносно групи контролю, а у групі ХХН III-IV – у 35,1 раза відповідно ( $p < 0,001$ ) без вірогідної різниці між дослідними групами.

Залежно від категорії альбумінурії рівні інсуліну та С-пептиду не зазнавали вірогідних змін при міжгруповому порівнянні та при співставленні результатів дослідних груп з групою контролю.

Таблиця 5.2.4

Аналіз показників  $\beta$ -клітинної функції діабет-асоційованих аутоімунних порушень у пацієнтів з діабетичною хворобою нирок на тлі LADA-діабету залежно від стадії хронічної хвороби нирок

Показник	Контроль, n=25	LADA+XXH I-II, n=17	LADA+XXH III-IV, n=25
Інсулін, мкОд/мл*	8,95 [7,00;10,00]	7,48 [4,99;12,60] p <sub>1</sub> =0,723	6,10 [3,90;11,00] p <sub>1</sub> =0,216 p <sub>2</sub> =0,374
С-пептид, нг/мл	2,60 [2,10;3,20]	1,83 [0,77;2,58] p <sub>1</sub> =0,099	1,00 [0,38;1,44] p <sub>1</sub> =0,005 p <sub>2</sub> =0,041
Амілін, пмоль/мл	6,12 [3,70;9,90]	48,90 [34,45;123,65] p <sub>1</sub> =0,000	12,40 [9,00;22,90] p <sub>1</sub> =0,010 p <sub>2</sub> =0,001
antiGAD, Од/мл	1,20 [0,90;1,70]	170,80 [69,00;197,00] p <sub>1</sub> =0,000	154,40 [51,10;213,40] p <sub>1</sub> =0,000 p <sub>2</sub> =0,682
IA-2 ab, Од/мл	0,70 [0,20;1,30]	30,20 [18,70;33,60] p <sub>1</sub> =0,000	24,60 [18,30;31,20] p <sub>1</sub> =0,000 p <sub>2</sub> =0,576

Примітки: 1. p<sub>1</sub> – вірогідність змін щодо контролю; 2. p<sub>2</sub> – вірогідність змін щодо ХХН1; 3. p<sub>3</sub> – вірогідність змін щодо ХХН2; 4. p<sub>4</sub> – вірогідність змін щодо ХХН3; 5. \* – показник визначався лише у пацієнтів, що не отримували інсулінотерапію (n<sub>ХХН I-II</sub>=8; n<sub>ХХН III-IV</sub>=15).

Таблиця 5.2.5

Аналіз показників  $\beta$ -клітинної функції у пацієнтів з діабетичною хворобою нирок на тлі LADA-діабету залежно від категорії альбумінурії

Показник	Контроль, n=25	A1, n=16	A2, n=21	A3, n=5
Інсулін, мкОд/мл*	8,95 [7,00;10,00]	7,07 [2,13;11,65] p <sub>1</sub> =0,500	6,80 [4,99;12,00] p <sub>1</sub> =0,346 p <sub>2</sub> =0,457	6,80 [6,10;11,00] p <sub>1</sub> =0,589 p <sub>2</sub> =0,548 p <sub>3</sub> =0,753
С-пептид, нг/мл	2,60 [2,10;3,20]	1,09 [0,95;2,04] p <sub>1</sub> =0,089	1,48 [0,78;2,48] p <sub>1</sub> =0,070 p <sub>2</sub> =0,055	1,10 [0,99;2,27] p <sub>1</sub> =0,106 p <sub>2</sub> =0,495 p <sub>3</sub> =0,801
Амілін, пмоль/мл	6,12 [3,70;9,90]	12,90 [9,00;22,90] p <sub>1</sub> =0,011	44,95 [27,75;128,65] p <sub>1</sub> =0,000 p <sub>2</sub> =0,038	16,53 [7,25;25,80] p <sub>1</sub> =0,038 p <sub>2</sub> =0,909 p <sub>3</sub> =0,103
antiGAD, Од/мл	1,20 [0,90;1,70]	129,40 [119,10;213,40] p <sub>1</sub> =0,000	182,40 [69,00;210,70] p <sub>1</sub> =0,000 p <sub>2</sub> =0,940	154,40 [51,10;159,90] p <sub>1</sub> =0,003 p <sub>2</sub> =0,982 p <sub>3</sub> =0,691
IA-2 ab, Од/мл	0,70 [0,20;1,30]	24,60 [18,90;31,20] p <sub>1</sub> =0,000	27,80 [15,20;33,60] p <sub>1</sub> =0,000 p <sub>2</sub> =0,980	30,20 [22,80;30,20] p <sub>1</sub> =0,003 p <sub>2</sub> =0,986 p <sub>3</sub> =0,914

Примітки: 1. p<sub>1</sub> – вірогідність змін щодо контролю; 2. p<sub>2</sub> – вірогідність змін щодо A1; 3. p<sub>3</sub> – вірогідність змін щодо A2; 4. \* – показник визначався лише у пацієнтів, що не отримували інсулінотерапію (n<sub>A1</sub>=9; n<sub>A2</sub>=10; n<sub>A3</sub>=5).

Показник амлінемії у групі А1 виявився у 2,1 раза вищим, ніж у контролі ( $p<0,05$ ), у групі А2 – у 7,3 раза ( $p<0,001$ ) та у 2,7 раза у групі А3 ( $p<0,05$ ). Також він зростав у 3,5 раза у пацієнтів з категорією альбумінурії А2 відносно А1 ( $p<0,05$ ).

Отже, у пацієнтів з категоріями альбумінурії А1-3 відмічається виражена гіперамлінемія, яка є найбільшою на стадії мікроальбумінурії.

Рівень antiGAD реєструвався у 107,8 раза вищим у пацієнтів з категорією альбумінурії А1 у порівнянні з контролем ( $p<0,001$ ), при А2 – у 152 рази ( $p<0,001$ ) та у 128,7 рази у групі А3 ( $p<0,01$ ) без вірогідної різниці при міжгруповому порівнянні.

Титр ІА-2 аб зазнавав вірогідних змін тільки у разі порівняння дослідних груп з показниками контролю: був вищим у 35,1 раза при порівнянні А1/контроль ( $p<0,001$ ), у 39,7 раза порівнюючи групи А2 та контрольну ( $p<0,001$ ) та у 43,1 раза при порівнянні А3/контроль ( $p<0,01$ ) без зафіксованих міжгрупових відмінностей.

За даними лінійно-регресійного аналізу кореляцій у пацієнтів з ДХН на тлі LADA між показниками діабетасоційованих автоімунних порушень і вуглеводного обміну,  $\beta$ -клітинної функції та інсулінорезистентності негативні кореляційні зв'язки середньої сили зареєстровано між титрами antiGAD та рівнем інсуліну ( $r=-0,488$ ;  $p<0,05$ ), індексом НОМА-IR ( $r=-0,450$ ;  $p<0,05$ ), показником маси тіла ( $r=-0,636$ ;  $p<0,05$ ), ІМТ ( $r=-0,511$ ;  $p<0,05$ ), ОТ ( $r=-0,351$ ;  $p<0,05$ ), співвідношенням ОТ/ОС ( $r=-0,356$ ;  $p<0,05$ ). При LADA1 кореляційних зв'язків не було зареєстровано, тоді як у пацієнтів з LADA2 виявлено позитивні зв'язки середньої сили між титрами antiGAD та  $HbA_{1c}$  ( $r=0,540$ ;  $p<0,05$ ).

Між показниками діабетасоційованих автоімунних порушень і ниркових функцій у пацієнтів з ДХН на тлі LADA позитивні зв'язки середньої сили спостерігались між титрами antiGAD та креатиніном сечі ( $r=0,506$ ;  $p<0,05$ ); негативні кореляційні зв'язки середньої сили – між титрами ІА-2 аб та ШКФ<sub>CysC</sub> ( $r=-0,471$ ;  $p<0,05$ ).

При LADA1 негативні кореляційні зв'язки середньої сили виявлено між титрами ІА-2 аб та рівнем сечовини ( $r=-0,669$ ;  $p<0,05$ ), а у пацієнтів з LADA2 статистично значущих зв'язків зареєстровано не було.

5.2.2. Характеристика перебігу хронічного пієлонефриту на тлі LADA-діабету залежно від показників  $\beta$ -клітинної дисфункції та діабет-асоційованих аутоімунних порушень

Наступним етапом нашого дослідження було порівняння показників  $\beta$ -клітинної функції та діабет-асоційованих аутоімунних порушень у пацієнтів з ХП на фоні ЦД залежно від типу основного захворювання (табл. 5.2.6).

Таблиця 5.2.6

Показники  $\beta$ -клітинної функції та діабет-асоційованих аутоімунних порушень у пацієнтів хронічним пієлонефритом на тлі цукрового діабету залежно від типу основного захворювання

Показник	Контроль, n=25	LADA, n=28	ЦД1, n=19	ЦД2, n=14
Інсулін, мкОД/мл*	8,95 [7,00;10,00]	4,00 [3,55;9,63] p <sub>1</sub> =0,026	–	6,30 [4,20;18,40] p <sub>1</sub> =0,823 p <sub>2</sub> =0,165
С-пептид, нг/мл	2,60 [2,10;3,20]	0,67 [0,48;1,40] p <sub>1</sub> =0,004	0,05 [0,05;0,05] p <sub>1</sub> =0,000 p <sub>2</sub> =0,000	2,32 [1,71;3,86] p <sub>1</sub> =0,805 p <sub>2</sub> =0,025 p <sub>3</sub> =0,000
Амілін, пмоль/л	6,12 [3,70;9,90]	31,65 [13,15;45,85] p <sub>1</sub> =0,000	6,15 [3,55;12,83] p <sub>1</sub> =0,624 p <sub>2</sub> =0,000	71,15 [32,70;107,85] p <sub>1</sub> =0,000 p <sub>2</sub> =0,029 p <sub>3</sub> =0,000
antiGAD, Од/мл	1,20 [0,90;1,70]	205,00 [149,00;244,30] p <sub>1</sub> =0,000	289,00 [139,00;302,00] p <sub>1</sub> =0,000 p <sub>2</sub> =0,201	2,30 [0,50;4,70] p <sub>1</sub> =0,517 p <sub>2</sub> =0,001 p <sub>3</sub> =0,007
IA-2 ab, Од/мл	0,70 [0,20;1,30]	22,90 [19,10;45,80] p <sub>1</sub> =0,000	20,90 [5,60;34,10] p <sub>1</sub> =0,000 p <sub>2</sub> =0,492	1,50 [1,20;4,20] p <sub>1</sub> =0,117 p <sub>2</sub> =0,001 p <sub>3</sub> =0,028

Примітки: 1. p<sub>1</sub> – вірогідність змін щодо контролю; 2. p<sub>2</sub> – вірогідність змін щодо LADA; 3. p<sub>3</sub> – вірогідність змін щодо ЦД1; 4. \* – показник визначався лише у пацієнтів, що не отримували інсулінотерапію (n<sub>LADA</sub>=15; n<sub>ЦД2</sub>=10).

Так, показник сироваткового інсуліну був у 2,2 раза нижчим у групі пацієнтів з LADA порівняно з контролем (p<0,05) без достовірної міжгрупової різниці. Рівень С-пептиду у групі LADA та ЦД1 реєструвався у 3,9 раза та 52 рази відповідно нижчим, ніж у контролі (p<0,05 та p<0,001 відповідно). При ЦД1 він був у 13,4 раза меншим порівняно з пацієнтами з LADA (p<0,001), а при ЦД2 – у 3,5 раза (p<0,05) та 46,4 раза (p<0,001) вищим, ніж такий при LADA та ЦД1 відповідно.

Таким чином, у пацієнтів з ХП на тлі LADA відмічається зниження інсулінопродукуючої функції. При цьому показники інсулінемії та рівня С-пептиду посідають проміжну позицію між такими в осіб с класичними ЦД1 та ЦД2.

Рівень амлінемії зростав у групі LADA відносно контролю у 5,2 раза, а при ЦД2 – у 11,6 раза відповідно ( $p < 0,001$ ). У групі пацієнтів з ЦД1 даний показник був меншим у 5,1 раза відносно групи LADA ( $p < 0,001$ ), а при ЦД2 – у 2,2 раза у порівнянні з результатом групи LADA ( $p < 0,05$ ) та у 11,6 раза щодо ЦД1 ( $p < 0,001$ ).

Отже, у пацієнтів з ХП на тлі LADA реєструються підвищені рівні сироваткового амліну, які перевищують такі при ЦД1, водночас є меншими, ніж при ЦД2.

Титр antiGAD при LADA був вищим у 170,8 раза порівняно з контролем ( $p < 0,001$ ) (табл. 4.3.10). При ЦД1 він зростав у 240,8 раза щодо контролю ( $p < 0,001$ ), але не відрізнявся порівняно з показником пацієнтів з LADA. У групі ЦД2 титри antiGAD не відрізнялися від контрольних рівнів, але були нижчими у 89,1 раза та 125,7 раза по відношенню до LADA ( $p = 0,001$ ) та ЦД1 ( $p < 0,01$ ) відповідно. Титр IA-2 ab реєструвався у 32,7 раза вищим при LADA відносно контрольної групи та у 29,9 раза у групі ЦД1 порівняно з контролем ( $p < 0,001$ ) без вірогідної міжгрупової різниці. У пацієнтів з ЦД2 даний показник був нижчим щодо групи LADA та ЦД1 у 15,3 раза ( $p = 0,001$ ) та 13,9 раза ( $p < 0,005$ ) відповідно.

Таким чином, показники діабет-асоційованих аутоімунних порушень при LADA не відрізнялися від таких у групі класичного ЦД1.

Дані лінійно-регресійного аналізу кореляцій між показниками функції нирок та  $\beta$ -клітинної функції у пацієнтів з ХП на фоні LADA виявили негативні кореляційні зв'язки середньої сили між рівнем С-пептиду та сироватковим цистатином С ( $r = -0,537$ ;  $p < 0,05$ ); між рівнем амлінемії та креатиніном сечі ( $r = -0,681$ ;  $p < 0,05$ ); а також ШКФ<sub>CKD-EPI</sub> ( $r = -0,501$ ;  $p < 0,05$ ), ШКФ<sub>Cys C</sub> ( $r = -0,515$ ;  $p < 0,05$ ), ШКФ<sub>CKD-EPI Cys C</sub> ( $r = -0,557$ ;  $p < 0,05$ ), ШКФ<sub>CKD-EPI Cys-creat</sub> ( $r = -0,545$ ;  $p < 0,05$ ), ШКФ<sub>C-G</sub> ( $r = -0,548$ ;  $p < 0,05$ ); позитивні середньої сили – між С-пептидом та ШКФ<sub>Cys C</sub> ( $r = 0,502$ ;  $p < 0,05$ ), ШКФ<sub>CKD-EPI Cys C</sub> ( $r = 0,594$ ;  $p < 0,05$ ), ШКФ<sub>C-G</sub> ( $r = 0,548$ ;  $p < 0,05$ ); амліном та ШКФ<sub>MDRD</sub> ( $r = 0,652$ ;  $p < 0,05$ ).

За даними лінійно-регресійного аналізу кореляцій між показниками діабетасоційованих аутоімунних порушень і вуглеводного обміну,  $\beta$ -клітинної функції та

інсулінорезистентності у групі пацієнтів з ХП на фоні LADA зареєстровано негативні сильні кореляційні зв'язки між титрами antiGAD та рівнем інсуліну ( $r=-0,704$ ;  $p<0,05$ ), ІМТ ( $r=-0,768$ ;  $p<0,05$ ), ОТ ( $r=-0,764$ ;  $p<0,05$ ), ОТ/ОС ( $r=-0,723$ ;  $p<0,05$ ); середньої сили – між титрами antiGAD та С-пептидом ( $r=-0,649$ ;  $p<0,05$ ), індексом HOMA-IR ( $r=-0,678$ ;  $p<0,05$ ).

Між маркерами автоімунного діабету і показниками ниркових функцій в осіб з ХП на тлі LADA зареєстровано негативні кореляційні зв'язки середньої сили між титрами antiGAD та ШКФ<sub>СКД-ЕРІ</sub> <sub>СysC</sub> ( $r=-0,559$ ;  $p<0,05$ ), а також ШКФ<sub>С-Г</sub> ( $r=-0,481$ ;  $p<0,05$ ). При ХП на фоні LADA1 зворотний зв'язок середньої сили реєструвався між рівнем antiGAD та показником ШКФ<sub>С-Г</sub> ( $r=-0,560$ ;  $p<0,05$ ).

У подальшому ми порівняли показники β-клітинної функції та діабет-асоційованих автоімунних порушень у пацієнтів з ХП на фоні LADA залежно від фенотипу останнього (табл. 5.2.7).

Таблиця 5.2.7

Показники β-клітинної функції та діабет-асоційованих автоімунних порушень у пацієнтів з хронічним пієлонефритом на тлі LADA-діабету залежно від його фенотипу

Показник	Контроль, n=25	LADA1, n=19	LADA2, n=9
Інсулін, мкОД/мл*	8,95 [7,00;10,00]	3,80 [3,10;3,90] p <sub>1</sub> =0,000	9,89 [9,60;13,00] p <sub>1</sub> =0,202 p <sub>2</sub> =0,001
С-пептид, нг/мл	2,60 [2,10;3,20]	0,50 [0,42;0,81] p <sub>1</sub> =0,000	1,14 [0,89;3,21] p <sub>1</sub> =0,299 p <sub>2</sub> =0,004
Амілін, пмоль/л	6,12 [3,70;9,90]	13,95 [13,15;34,55] p <sub>1</sub> =0,001	45,85 [30,70;99,35] p <sub>1</sub> =0,003 p <sub>2</sub> =0,190
antiGAD, Од/мл	1,20 [0,90;1,70]	243,60 [211,00;249,00] p <sub>1</sub> =0,000	36,29 [18,95;157,15] p <sub>1</sub> =0,000 p <sub>2</sub> =0,000
ІА-2 ab, Од/мл	0,70 [0,20;1,30]	26,60 [22,10;49,00] p <sub>1</sub> =0,000	19,10 [14,50;35,60] p <sub>1</sub> =0,000 p <sub>2</sub> =0,104

Примітки: 1. p<sub>1</sub> – вірогідність змін щодо контролю; 2. p<sub>2</sub> – вірогідність змін щодо LADA1; 3. \* – показник визначався лише у пацієнтів, що не отримували інсулінотерапію (n<sub>LADA1</sub>=10; n<sub>LADA2</sub>=5).

Встановлено, що рівень сироваткового інсуліну реєструвався у 2,4 раза нижчим у групі LADA1 порівняно з контролем ( $p < 0,001$ ), у пацієнтів з LADA2 – у 2,6 раза вищим за такий при LADA1 ( $p = 0,001$ ). Рівень С-пептиду у групі LADA1 знижувався у 5,2 раза порівняно з контрольним ( $p < 0,001$ ), а при LADA2 – виявився у 2,3 раза вищим щодо пацієнтів з LADA1 ( $p < 0,01$ ).

Таким чином, ХП на тлі LADA1, на відміну від LADA2 супроводжується зниженням секреції інсуліну.

Показник амлінемії був вищим у групі LADA1 відносно контролю у 2,3 раза ( $p = 0,001$ ), а при LADA2 – у 7,5 раза ( $p < 0,01$ ) відповідно.

Тобто ХП у пацієнтів як з LADA1, так і з LADA2 супроводжується гіперамлінемією із переважанням ступеня прояву змін при LADA2.

У пацієнтів з LADA1 титри antiGAD були вищими у 203 раза порівняно з контролем ( $p < 0,001$ ). При фенотипі LADA2 вони зростали у 30,2 раза щодо групи контролю, але були у 6,7 раза нижчими, ніж при LADA1 ( $p < 0,001$ ). IA-2 аб реєструвались вищими при LADA1 відносно контролю у 38 разів, а при LADA2 – у 27,3 раза ( $p < 0,001$ ) без вірогідної міжгрупової різниці.

Таким чином, показники діабетосоційованих автоімунних порушень були значно вищими при фенотипі LADA1 порівняно з LADA2.

Показник амлінемії був вищим у групі LADA1 відносно контролю у 2,3 раза ( $p = 0,001$ ), а при LADA2 – у 7,5 раза ( $p < 0,01$ ) відповідно.

Тобто ХП у пацієнтів як з LADA1, так і з LADA2 супроводжується гіперамлінемією із переважанням ступеня прояву змін при LADA2.

У пацієнтів з LADA1 титри antiGAD були вищими у 203 раза порівняно з контролем ( $p < 0,001$ ). При фенотипі LADA2 вони зростали у 30,2 раза щодо групи контролю, але були у 6,7 раза нижчими, ніж при LADA1 ( $p < 0,001$ ). IA-2 аб реєструвались вищими при LADA1 відносно контролю у 38 разів, а при LADA2 – у 27,3 раза ( $p < 0,001$ ) без вірогідної міжгрупової різниці.

Таким чином, показники діабетосоційованих автоімунних порушень були значно вищими при фенотипі LADA1 порівняно з LADA2.

При аналізі асоціацій  $\beta$ -клітинної та ниркової функцій при LADA1 та ХП зареєстровано позитивний кореляційний зв'язок середньої сили між вмістом інсуліну крові та креатиніну сечі ( $r=0,563$ ;  $p<0,05$ ).

При LADA1 негативний сильний кореляційний зв'язок реєструвався між вмістом IA-2 ab та віком пацієнтів ( $r=-0,755$ ;  $p<0,05$ ); середньої сили – між титрами IA-2 ab та тривалістю основного захворювання ( $r=-0,600$ ;  $p<0,05$ ), С-пептидом ( $r=-0,431$ ;  $p<0,05$ ), рівнем амліну крові ( $r=-0,414$ ;  $p<0,05$ ); у пацієнтів з LADA2 – прямі сильні зв'язки між титрами antiGAD та HbA<sub>1c</sub> ( $r=0,738$ ;  $p<0,05$ ); сильні зворотні – між титрами antiGAD та віком пацієнтів ( $r=-0,810$ ;  $p<0,05$ ), віком початку ЦД ( $r=-0,762$ ;  $p<0,05$ ), ІМТ ( $r=-0,731$ ;  $p<0,05$ ), рівнем інсулінемії ( $r=-0,833$ ;  $p<0,05$ ).

Далі ми порівняли показники  $\beta$ -клітинної функції та діабет-асоційованих автоімунних порушень у пацієнтів з ХП на тлі LADA залежно від перебігу ХП (табл. 5.2.8).

Таблиця 5.2.8

Показники  $\beta$ -клітинної функції та діабет-асоційованих автоімунних порушень у пацієнтів з LADA-діабетом та хронічним пієлонефритом залежно від перебігу останнього

Показник	Контроль, n=25	Ізольований перебіг, n=16	Поєднаний перебіг, n=12
Інсулін, мкОД/мл*	8,95 [7,00;10,00]	6,50 [3,55;9,89] $p_1=0,141$	3,80 [2,40;9,60] $p_1=0,038$ $p_2=0,300$
С-пептид, нг/мл	2,60 [2,10;3,20]	1,10 [0,52;2,59] $p_1=0,100$	0,52 [0,40;0,89] $p_1=0,000$ $p_2=0,049$
Амілін, пмоль/л	6,12 [3,70;9,90]	40,20 [31,65;91,85] $p_1=0,000$	12,85 [10,65;13,95] $p_1=0,013$ $p_2=0,020$
antiGAD, Од/мл	1,20 [0,90;1,70]	191,45 [149,70;237,60] $p_1=0,000$	242,50 [41,17;250,00] $p_1=0,000$ $p_2=0,314$
IA-2 ab, Од/мл	0,70 [0,20;1,30]	21,10 [15,50;75,40] $p_1=0,000$	25,40 [21,10;45,80] $p_1=0,000$ $p_2=0,756$

Примітки: 1.  $p_1$  – вірогідність змін щодо контролю; 2.  $p_2$  – вірогідність змін щодо ІІ ХП; 3. \* – показник визначався лише у пацієнтів, що не отримували інсулінотерапію ( $n_{\text{ізольований перебіг}}=12$ ;  $n_{\text{поєднаний перебіг}}=5$ ).

Як показали результати дослідження, показник інсулінемії був меншим у 2,4 раза при ІІІ ХП у порівнянні з контрольним рівнем ( $p<0,05$ ) без вірогідної міжгрупової різниці.



Рівень С-пептиду знижувався при ПП ХП у 5 разів порівняно з контролем ( $p < 0,001$ ) та реєструвався нижчим у 2,1 раза за такий при ПП ХП ( $p < 0,05$ ).

Рівень сироваткового амліліну у групі ПП ХП зростав у 6,6 раза у співставленні з контролем ( $p < 0,001$ ). При ПП ХП показник амлілінемії зазнавав вірогідних змін у порівнянні з групою контролю та ПП ХП – був нижчим у 2,1 раза ( $p < 0,001$ ) та 3,1 раза ( $p < 0,05$ ) відповідно.

Титр antiGAD був вищим при ПП ХП у 159,5 раза за контрольний рівень, при ПП ХП даний показник реєструвався вищим у 202,1 раза відносно контролю ( $p = 0,001$ ) без вагомої різниці при міжгруповому порівнянні. Рівень IA-2 аб був вищим у 30,1 раза при порівнянні показників ПП ХП/контроль та у 36,3 раза у разі співставлення результатів груп ПП ХП/ПП ХП ( $p < 0,001$ ) без вірогідної міжгрупової різниці.

Отже, титри автоантитіл вірогідно не відрізнялися залежно від перебігу ХП, проте із тенденцією до підвищення при поєднанні ХП і ДХН.

За результатами лінійно-регресійного аналізу кореляцій між показниками антропометрії, фізикального обстеження, функції нирок та  $\beta$ -клітинної функції у пацієнтів з ПП ХП на тлі LADA зареєстровано зворотні потужні кореляційні зв'язки між вмістом амліліну крові та ШКФ<sub>CysC</sub> ( $r = -0,975$ ;  $p < 0,05$ ), ШКФ<sub>C-G</sub> ( $r = -0,762$ ;  $p < 0,05$ ); прямі середньої сили – між С-пептидом та ІМТ ( $r = 0,660$ ;  $p < 0,05$ ); ОТ ( $r = 0,686$ ;  $p < 0,05$ ); індексом НОМА-IR ( $r = 0,661$ ;  $p < 0,05$ ). При ПП ХП сильні прямі зв'язки реєструвались між С-пептидом та сироватковим амліліном ( $r = 0,829$ ;  $p < 0,05$ ); середньої сили – між рівнем інсуліну та ОТ/ОС ( $r = 0,678$ ;  $p < 0,05$ ).

Аналіз кореляцій між показниками діабетасоційованих автоімунних порушень і вуглеводного обміну,  $\beta$ -клітинної функції та інсулінорезистентності у групі пацієнтів з ПП ХП на фоні LADA негативні сильні кореляційні зв'язки реєструвались між показниками antiGAD та рівнем інсуліну ( $r = -0,818$ ;  $p < 0,05$ ), індексом НОМА-IR ( $r = -0,794$ ;  $p < 0,05$ ), сироватковим амліліном ( $r = -0,829$ ;  $p < 0,05$ ), показником маси тіла ( $r = -0,778$ ;  $p < 0,05$ ), ІМТ ( $r = -0,758$ ;  $p < 0,05$ ), ОТ/ОС ( $r = -0,855$ ;  $p < 0,05$ ); титром IA-2 аб та показником ОТ/ОС ( $r = -0,758$ ;  $p < 0,05$ ); середньої сили – між титрами antiGAD та С-пептидом ( $r = -0,650$ ;  $p < 0,05$ ), ОТ ( $r = -0,693$ ;  $p < 0,05$ ); вмістом IA-2 аб та індексом НОМА-IR ( $r = -0,636$ ;  $p < 0,05$ ).

При III ХП на фоні LADA негативні сильні кореляційні зв'язки реєструвались між титрами antiGAD та рівнем С-пептиду ( $r=-0,733$ ;  $p<0,05$ ), ІМТ ( $r=-0,764$ ;  $p<0,05$ ), ОТ ( $r=-0,752$ ;  $p<0,05$ ), ОТ/ОС ( $r=-0,715$ ;  $p<0,05$ ), рівнем ДАТ ( $r=-0,792$ ;  $p<0,05$ ); середньої сили – між титрами antiGAD та індексом HOMA-IR ( $r=-0,609$ ;  $p<0,05$ ), показником маси тіла ( $r=-0,691$ ;  $p<0,05$ ); титрами IA-2 ab та тривалістю ЦД ( $r=-0,699$ ;  $p<0,05$ ).

Аналізуючи асоціації між показниками діабетасоційованих автоімунних порушень і функцією нирок у групі пацієнтів з III ХП на фоні LADA негативні сильні кореляційні зв'язки спостерігались між титрами antiGAD та ШКФ<sub>C-G</sub> ( $r=-0,733$ ;  $p<0,05$ ); середньої сили зворотні – між вмістом antiGAD та ШКФ<sub>СКD-EPI Cys-creat</sub> ( $r=-0,632$ ;  $p<0,05$ ); позитивні середньої сили – між рівнем antiGAD та показником альбумінурії ( $r=0,632$ ;  $p<0,05$ ).

При III ХП на тлі LADA вірогідних кореляційних зв'язків зареєстровано не було.

#### *Висновки по розділу*

- У пацієнтів з ХХН на тлі LADA відбувається втрата інсулінопродукуючої функції із вірогідним ( $p<0,001$ ) зниженням С-пептиду, який є вищим за такий при ЦД1, але нижчим, ніж при ЦД2, що вказує на гетерогенність даного типу ЦД і збережену функцію  $\beta$ -клітин протягом певного часу після маніфестації ЦД незалежно від причини ХХН.
- Зменшення продукції інсуліну відбувається проградієнтно зниженню функції нирок.
- ДХН у пацієнтів з LADA1 супроводжується зниженням інсулінпродукуючої функції, а при LADA2 має місце гіперінсулінемія. При цьому гіперамілінемія реєструється при обох фенотипах із значним переважанням при LADA2 (у 4,4 раза порівняно з фенотипом LADA1,  $p<0,05$ ).
- ДХН у пацієнтів з LADA незалежно від її причини супроводжується вираженою гіперамілінемією, що вказує на патогенетичну подібність даного типу ЦД із класичним ЦД2 та можливу роль даного механізму у розвитку ренальних порушень.
- Гіперамілінемія у пацієнтів з ХХН як на тлі фенотипу LADA1, так і LADA2 асоціюється зі зниженням фільтраційної здатності нирок, що проявляється зменшенням показника ШКФ. При фенотипі LADA2 зростання сироваткових рівнів амліну асоціюється із підвищенням показника цистатину С, наростанням вмісту ендогенного креатиніну та гіперкаліємією.

- При ДХН ХХН всіх стадій супроводжуються гіперамілінемією із зменшенням ступеня прояву змін при ХХН III-IV, вочевидь за рахунок зменшення маси  $\beta$ -клітин. При цьому у пацієнтів з категоріями альбумінурії A1-3 відмічається виражена гіперамілінемія, яка є найбільшою на стадії мікроальбумінурії. Менший ступінь прояву змін в групі A3 вочевидь пов'язаний із зниженням маси  $\beta$ -клітин.
- При ЗФ ХХН у порівнянні з ізольованими формами спостерігається більш ніж двократне зниження інсулін- та амілінпродукуючої функції, що може бути наслідком поєданого впливу хронічного інфекційного та неінфекційного чинників на  $\beta$ -клітинну функцію підшлункової залози.
- У пацієнтів з ХХН на тлі LADA титри острівцевих антитіл є високими, особливо при фенотипі LADA1, але antiGAD – нижчими, ніж при класичному ЦД1 ( $p < 0,001$ ), що вказує на менший ступінь діабетасоційованого автоімунітету у цієї категорії пацієнтів.
- В осіб з ДХН на тлі LADA зростання концентрації діабетасоційованих маркерів автоімунітету вірогідно ( $p < 0,05$ ) взаємопов'язано зі зниженням інсулінпродукуючої функції  $\beta$ -клітин, нижчими показниками інсулінорезистентності та даними антропометрії (масою тіла, ІМТ, співвідношення ОТ/ОС).

Результати дослідження, викладені у цьому розділі, висвітлені у друкованих працях [194,195,254,255,257,264,266,271,316].

**РОЗДІЛ 6**  
**РОЛЬ ДИСЛІПІДЕМІЇ У РОЗВИТКУ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ**  
**НИРОК ПРИ ЛАТЕНТНОМУ АВТОІМУННОМУ ДІАБЕТИ ДОРΟΣЛИХ**

**6.1. Особливості перебігу хронічної хвороби нирок при латентному автоімунному діабеті дорослих залежно від показників ліпідного обміну**

Наступним етапом дослідження було визначення показників ліпідного обміну у пацієнтів з ХХН на тлі LADA та їх порівняння з класичними типами ЦД (табл. 6.1.1).

*Таблиця 6.1.1*

Показники ліпідного обміну у хворих на хронічну хворобу нирок на тлі LADA-діабету порівняно з класичними типами цукрового діабету

Показники	Контроль,	LADA, n=70	ЦД1, n=40	ЦД2, n=35
ЗХ, ммоль/л	4,40 [4,25;4,40]	5,10 [4,44;5,73] p <sub>1</sub> =0,000	4,51 [4,28;4,90] p <sub>1</sub> =0,076 p <sub>2</sub> =0,001	5,53 [4,84;5,92] p <sub>1</sub> =0,000 p <sub>2</sub> =0,236 p <sub>3</sub> =0,000
ХС ЛПНГ, ммоль/л	2,56 [2,35;2,56]	3,56 [2,56;4,45] p <sub>1</sub> =0,000	2,93 [2,66;3,14] p <sub>1</sub> =0,000 p <sub>2</sub> =0,032	4,56 [3,62;4,86] p <sub>1</sub> =0,000 p <sub>2</sub> =0,000 p <sub>3</sub> =0,000
ХС ЛПВГ, ммоль/л	1,87 [1,50;2,45]	1,12 [0,92;1,50] p <sub>1</sub> =0,000	1,55 [1,15;1,62] p <sub>1</sub> =0,000 p <sub>2</sub> =0,002	0,96 [0,79;1,15] p <sub>1</sub> =0,000 p <sub>2</sub> =0,002 p <sub>3</sub> =0,000
ТГ, ммоль/л	0,81 [0,60;1,10]	1,20 [0,80;1,80] p <sub>1</sub> =0,000	1,20 [0,90;1,60] p <sub>1</sub> =0,000 p <sub>2</sub> =0,944	2,00 [1,60;2,40] p <sub>1</sub> =0,000 p <sub>2</sub> =0,000 p <sub>3</sub> =0,000
ІА	1,35 [0,78;1,96]	3,64 [2,62;4,88] p <sub>1</sub> =0,000	2,09 [1,70;3,03] p <sub>1</sub> =0,000 p <sub>2</sub> =0,000	4,54 [3,59;6,19] p <sub>1</sub> =0,000 p <sub>2</sub> =0,018 p <sub>3</sub> =0,000

Примітки: 1. n – кількість спостережень; 2. p<sub>1</sub> – вірогідність змін щодо контролю; 3. p<sub>2</sub> – вірогідність змін щодо LADA; 4. p<sub>3</sub> – вірогідність змін щодо ЦД1.

Як видно з наведених даних, у групі LADA холестеролемія збільшувалась відносно контрольної групи на 15,9% (p<0,001). При ЦД1 рівень ЗХ реєструвався на 11,8% нижчим щодо LADA (p=0,001), але не відрізнявся від рівня практично здорових

осіб. При ЦД2 він зростав відносно контролю на 25% ( $p < 0,001$ ) та на 22,2% відносно групи ЦД1 ( $p < 0,001$ ). Аналізуючи вміст ліпопротеїнів фракційно було виявлено, що у групі LADA концентрація ХС ЛПНГ вірогідно зростала на 38,5% у порівнянні з контролем ( $p < 0,001$ ). У групі ЦД1 рівень ХС ЛПНГ реєструвався більшим на 11,5% у порівнянні з показником у контрольній групі ( $p < 0,001$ ), але був меншим на 19,4% при співставленні з результатом групи LADA ( $p < 0,05$ ). У пацієнтів з ЦД2 реєструвався найвищий рівень ХС ЛПНГ: на 76,9%, ніж у контролі, на 27,8% вищий щодо осіб з LADA та на 58,6% вищий, ніж при ЦД1 ( $p < 0,001$ ).

Рівень ХС ЛПВГ у групі LADA виявився на 42,1% нижчим, ніж у контролі ( $p < 0,001$ ). Показник ХС ЛПВГ при ЦД1 був на 21,1% меншим, ніж у групі контролю ( $p < 0,001$ ), водночас найбільшим серед дослідних груп (на 36,4% вищий, ніж у групі LADA ( $p < 0,01$ )). Аналіз групи ЦД2 щодо вищезазначеного показника встановив, що він був нижчим на 47,4% відносно групи контролю ( $p < 0,001$ ), на 9,1% нижчим, ніж при LADA ( $p < 0,05$ ) та на 33,3% у порівнянні із вмістом у групі ЦД1 ( $p < 0,001$ ).

Рівень ТГ суттєво вірогідно зростав у дослідних групах відносно контролю: на 50% у групі LADA та ЦД1 та у 2,5 раза у групі ЦД2 ( $p < 0,001$ ). У пацієнтів з ЦД2 вміст ТГ в сироватці крові був достовірно більшим, ніж такий у групі LADA та ЦД1 на 66,7% ( $p < 0,001$ ). Зміни інтегрального ІА у пацієнтів дослідних груп були наступними: при LADA ІА вірогідно зростав щодо контролю у 2,6 раза ( $p < 0,001$ ), на 71,4% щодо ЦД1 ( $p < 0,001$ ) та був меншим, ніж при ЦД2 на 20% ( $p < 0,05$ ). Спостерігалось вірогідне зростання на 50% у пацієнтів з ЦД1 відносно групи контролю ( $p < 0,001$ ). У групі ЦД2 показник ІА виявився найвищим – у 3,2 раза відносно контролю ( $p < 0,001$ ), на 25% відносно LADA ( $p < 0,05$ ) та у 2,1 раза щодо ЦД1 ( $p < 0,001$ ).

Отже, показники ліпідограми відрізнялися у всіх дослідних групах: були найгіршими у пацієнтів з ЦД2 із найменшим ступенем змін при ЦД1. Група LADA посідала проміжне положення між класичними типами ЦД.

Щодо аналізу змін аналогічних показників у пацієнтів з ХХН на фоні різних фенотипів LADA (табл. 6.1.2), то вони були наступними: рівень ЗХ вірогідно розрізнявся у співставленні LADA1/контроль та LADA2/контроль (збільшення на 13,6% ( $p < 0,001$ ) та 18,9% відповідно ( $p < 0,001$ )).

Таблиця 6.1.2

## Показники ліпідного обміну у хворих на хронічну хворобу нирок на тлі LADA-діабету залежно від фенотипу захворювання

Показники	Контроль,	LADA1, n=38	LADA2, n=32
ЗХ, ммоль/л	4,40 [4,25;4,40]	5,00 [4,42;5,60] p <sub>1</sub> =0,000	5,23 [4,60;6,10] p <sub>1</sub> =0,000 p <sub>2</sub> =0,222
ХС ЛПНГ, ммоль/л	2,56 [2,35;2,56]	2,60 [2,14;3,10] p <sub>1</sub> =0,502	4,46 [3,99;4,90] p <sub>1</sub> =0,000 p <sub>2</sub> =0,000
ХС ЛПВГ, ммоль/л	1,87 [1,50;2,45]	1,23 [1,12;1,60] p <sub>1</sub> =0,001	1,05 [0,92;1,13] p <sub>1</sub> =0,000 p <sub>2</sub> =0,000
ТГ, ммоль/л	0,81 [0,60;1,10]	1,20 [1,00;1,73] p <sub>1</sub> =0,001	1,20 [0,81;2,12] p <sub>1</sub> =0,022 p <sub>2</sub> =0,889
ІА	1,35 [0,78;1,96]	2,93 [1,87;4,36] p <sub>1</sub> =0,000	4,17 [3,55;5,12] p <sub>1</sub> =0,000 p <sub>2</sub> =0,002

Примітки: 1. n – кількість спостережень; 2. p<sub>1</sub> – вірогідність змін щодо контролю; 3. p<sub>2</sub> – вірогідність змін щодо LADA1.

Показник ХС ЛПНГ був найвищим при LADA2: на 74,2% порівняно з контролем та на 71,5% щодо LADA1 (p<0,001); ХС ЛПВГ були вірогідно меншими на 34,2% при LADA1 (p=0,001) та на 43,9% при LADA2 (p<0,001) порівняно з контролем, у той час як при LADA1 показник був більшим на 17,1% у порівнянні з LADA2 (p<0,001).

Рівень ТГ виявився вірогідно вищим у пацієнтів з LADA1 та LADA2 на 48,1% у порівнянні з групою контролю (p=0,001 та p<0,05 відповідно) та достовірно не відрізнявся між фенотипами LADA.

ІА був найвищим при LADA2: достовірний приріст в 3,1 раза порівняно з контролем (p<0,001) та на 42,3% порівняно з LADA1 (p<0,01); аналогічний показник при LADA1 був у 2,2 раза вірогідно вищим у порівнянні з групою контролю (p<0,001).

Залежно від стадії ХХН та категорії альбумінурії показники ліпідограми зазнавали наступних змін (табл. 6.1.3 та 6.1.4) у пацієнтів з LADA рівень ЗХ реєструвався вищим на 18,9% у групі ХХН I-II та на 14,8% у пацієнтів з ХХН III-IV (p<0,001) порівняно з контролем без вірогідної різниці при міжгруповому порівнянні.

Таблиця 6.1.3

Показники ліпідного обміну у пацієнтів з LADA-діабетом залежно від стадії хронічної хвороби нирок

Показник	Контроль, n=25	LADA+XXH I-II, n=33	LADA+XXH III-IV, n=37
ЗХ, ммоль/л	4,40 [4,25;4,40]	5,23 [4,53;5,98] p <sub>1</sub> =0,000	5,05 [4,44;5,60] p <sub>1</sub> =0,000 p <sub>2</sub> =0,760
ХС ЛПНГ, ммоль/л	2,56 [2,35;2,56]	3,84 [2,70;4,78] p <sub>1</sub> =0,000	3,30 [2,53;4,22] p <sub>1</sub> =0,005 p <sub>2</sub> =0,188
ХС ЛПВГ, ммоль/л	1,87 [1,50;2,45]	1,05 [0,90;1,15] p <sub>1</sub> =0,000	1,19 [1,07;1,55] p <sub>1</sub> =0,000 p <sub>2</sub> =0,008
ТГ, ммоль/л	0,81 [0,60;1,10]	1,19 [0,86;1,78] p <sub>1</sub> =0,004	1,21 [0,95;1,91] p <sub>1</sub> =0,007 p <sub>2</sub> =0,728
ІА	1,35 [0,78;1,96]	3,95 [2,94;5,12] p <sub>1</sub> =0,000	3,53 [1,99;4,22] p <sub>1</sub> =0,000 p <sub>2</sub> =0,049

Примітки: 1. n – кількість спостережень; 2. p<sub>1</sub> – вірогідність змін щодо контролю; 3. p<sub>2</sub> – вірогідність змін щодо групи ХХН I-II.

Таблиця 6.1.4

Показники ліпідного обміну у пацієнтів з хронічною хворобою нирок на тлі LADA-діабету залежно від категорії альбумінурії

Показник	Контроль, n=25	A1, n=39	A2, n=23	A3, n=8
ЗХ, ммоль/л	4,40 [4,25;4,40]	5,00 [4,20;5,60] p <sub>1</sub> =0,005	5,29 [4,53;5,65] p <sub>1</sub> =0,000 p <sub>2</sub> =0,295	5,47 [5,00;7,26] p <sub>1</sub> =0,000 p <sub>2</sub> =0,090 p <sub>3</sub> =0,153
ХС ЛПНГ, ммоль/л	2,56 [2,35;2,56]	3,40 [2,65;4,43] p <sub>1</sub> =0,000	3,51 [2,15;4,39] p <sub>1</sub> =0,108 p <sub>2</sub> =0,487	3,99 [3,20;4,45] p <sub>1</sub> =0,005 p <sub>2</sub> =0,531 p <sub>3</sub> =0,607
ХС ЛПВГ, ммоль/л	1,87 [1,50;2,45]	1,14 [0,94;1,50] p <sub>1</sub> =0,000	1,09 [0,91;1,24] p <sub>1</sub> =0,000 p <sub>2</sub> =0,686	1,13 [1,05;1,50] p <sub>1</sub> =0,001 p <sub>2</sub> =0,793 p <sub>3</sub> =0,431
ТГ, ммоль/л	0,81 [0,60;1,10]	1,19 [0,98;1,73] p <sub>1</sub> =0,005	1,20 [0,70;1,76] p <sub>1</sub> =0,091 p <sub>2</sub> =0,642	1,95 [1,12;3,01] p <sub>1</sub> =0,001 p <sub>2</sub> =0,093 p <sub>3</sub> =0,035
ІА	1,35 [0,78;1,96]	3,50 [2,58;4,88] p <sub>1</sub> =0,000	3,64 [2,78;4,62] p <sub>1</sub> =0,000 p <sub>2</sub> =0,840	3,79 [2,07;5,00] p <sub>1</sub> =0,000 p <sub>2</sub> =0,708 p <sub>3</sub> =0,766

Примітки: 1. p<sub>1</sub> – вірогідність змін щодо контролю; 2. p<sub>2</sub> - вірогідність змін щодо A1; 3. p<sub>3</sub> - вірогідність змін щодо A2.

Показник ХС ЛПНГ також був вищим у всіх дослідних групах відносно контрольної: на 50% у пацієнтів з ХХН I-II ( $p < 0,001$ ) та на 28,9% у хворих з ХХН III-IV ( $p < 0,01$ ) відповідно без зареєстрованої міжгрупової різниці.

Рівень ХС ЛПВГ реєструвався нижчим на 43,9% при порівнянні групи ХХН I-II з контролем ( $p < 0,001$ ), на 36,4% - у групі ХХН III-IV щодо контролю ( $p < 0,001$ ) та на 11,8% при співставленні результатів груп ХХН I-II/ХХН III-IV ( $p < 0,01$ ).

ТГ були вищими у групах ХХН I-II та ХХН III-IV порівняно з контрольною на 46,9% та 49,4% ( $p < 0,01$ ) без вірогідної міжгрупової різниці.

ІА зростав при порівнянні ХХН I-II/контроль у 3 рази, у групі ХХН III-IV/контроль – у 2,6 рази ( $p < 0,001$ ) та на 11,9% при співставленні результатів груп ХХН I-II/ХХН III-IV ( $p < 0,05$ ).

Залежно від категорії альбумінурії рівень ЗХ реєструвався на 13,6% вищим у пацієнтів з категорією А1 у порівнянні з контролем ( $p < 0,01$ ), на 20,2% при А2 відносно контролю та на 24,3% у разі категорії А3 порівняно з показником контрольної групи ( $p < 0,001$ ) без вірогідної міжгрупової різниці.

Показник ХС ЛПНГ був достовірно більшим у групах пацієнтів з категорією альбумінурії А1 та А3 відносно контролю на 32,8% ( $p < 0,001$ ) та 55,9% відповідно ( $p < 0,01$ ). Даний показник не відрізнявся у групі А2 порівняно з контролем та при співставленні результатів дослідних груп між собою.

ХС ЛПВГ також зазнавали змін порівняно з показниками контрольної групи – реєструвались меншими на 39%, 41,7% ( $p < 0,001$ ) та 39,6% відповідно ( $p < 0,01$ ) без зафіксованих міжгрупових відмінностей.

Рівень ТГ був вищим на 46,9% при порівнянні груп А1/контроль ( $p < 0,01$ ) та у 2,4 рази у пацієнтів з категорією альбумінурії А3 порівняно з контрольною групою ( $p = 0,001$ ). При порівнянні результатів А2/контроль та дослідних груп між собою вірогідна різниця була виявлена лише у результатах співставлення А3/А2 – показник ТГ зростав на 62,5% ( $p < 0,05$ ).

ІА зростав у 2,6 рази у групі А1 відносно контролю ( $p < 0,001$ ), у 2,7 рази у пацієнтів з категорією А2 ( $p < 0,001$ ) та у 2,8 рази – у групі А3 ( $p < 0,001$ ) без зареєстрованих міжгрупових розбіжностей.



## 6.2. Особливості показників ліпідного обміну у пацієнтів з LADA-діабетом залежно від причини хронічної хвороби нирок

На наступному етапі нашого дослідження ми вивчали показники ліпідного обміну у пацієнтів з LADA залежно від причини ХХН і з'ясували, що ЗХ у пацієнтів з ДХН був вищим на 20,5% порівняно з контролем ( $p < 0,001$ ); при ЗФ значення його зростало відносно контролю на 7,7% ( $p < 0,01$ ), але було нижчим на 10,6% відносно групи ДХН ( $p < 0,05$ ) (табл. 6.2.1).

Таблиця 6.2.1

Показники ліпідного обміну у пацієнтів з LADA-діабетом залежно від причини хронічної хвороби нирок

Показник	Контроль, n=25	ДХН, n=42	ХП, n=16	ЗФ, n=12
ЗХ, ммоль/л	4,40 [4,25;4,40]	5,30 [4,60;6,10] $p_1=0,000$	5,00 [3,85;6,09] $p_1=0,080$ $p_2=0,273$	4,74 [4,40;5,30] $p_1=0,009$ $p_2=0,036$ $p_3=0,732$
ХС ЛПНГ, ммоль/л	2,56 [2,35;2,56]	3,58 [2,35;4,54] $p_1=0,006$	3,84 [3,02;4,87] $p_1=0,000$ $p_2=0,301$	3,30 [2,62;3,80] $p_1=0,013$ $p_2=0,687$ $p_3=0,211$
ХС ЛПВГ, ммоль/л	1,87 [1,50;2,45]	1,13 [1,04;1,37] $p_1=0,000$	0,92 [0,79;1,18] $p_1=0,000$ $p_2=0,092$	1,21 [1,01;1,55] $p_1=0,001$ $p_2=0,524$ $p_3=0,118$
ТГ, ммоль/л	0,81 [0,60;1,10]	1,52 [0,95;2,14] $p_1=0,002$	1,11 [0,86;1,73] $p_1=0,022$ $p_2=0,537$	1,20 [0,87;1,23] $p_1=0,198$ $p_2=0,121$ $p_3=0,977$
ІА	1,35 [0,78;1,96]	3,74 [2,65;4,76] $p_1=0,000$	4,61 [2,93;7,10] $p_1=0,000$ $p_2=0,236$	3,41 [1,94;3,93] $p_1=0,001$ $p_2=0,214$ $p_3=0,080$

Примітки: 1.  $p_1$  – вірогідність змін щодо контролю; 2.  $p_2$  – вірогідність змін щодо ДХН;  $p_3$  – вірогідність змін щодо ХП.

Фракція ХС ЛПНГ при ДХН реєструвалась на 39,8% більшою, ніж у контролі ( $p < 0,01$ ). У групі ХП даний показник був вищим на 50% за контрольний ( $p < 0,001$ ), а у разі ЗФ – на 28,9% ( $p < 0,05$ ) відповідно без вірогідної міжгрупової різниці.

Показник ХС ЛПВГ був нижчим на 39,6% у групі ДХН за такої у контролі ( $p < 0,001$ ); при ХП – у 2 рази меншим за контрольний ( $p < 0,001$ ) та на 35,3% при ЗФ ( $p = 0,001$ ) відповідно без зафіксованих міжгрупових відмінностей.

Рівень ТГ реєструвався вищим на 87,7% ( $p < 0,01$ ) та 37% ( $p < 0,05$ ) у дослідних групах ДХН та ХП порівняно з результатом практично здорових осіб без вірогідних змін між дослідними групами.

ІА значно зростав у дослідних групах порівняно з контролем. Так, даний показник був у 2,8 рази вищим у групі ДХН відносно контрольної ( $p < 0,001$ ); при ХП – зростав у 3,4 рази щодо контролю ( $p < 0,001$ ) та у разі ЗФ – у 2,5 рази ( $p = 0,001$ ) відповідно. Між дослідними групами вірогідних змін показника ІА зареєстровано не було.

Наступним етапом було дослідження кореляційних зв'язків у пацієнтів з ХХН на фоні LADA між показниками ліпідного обміну та іншими отриманими результатами.

Дані лінійно-регресійного аналізу кореляцій між показниками ліпідного обміну та антропометрії, фізикального обстеження,  $\beta$ -клітинної функції у пацієнтів з ХХН на тлі LADA виявили позитивні кореляційні зв'язки середньої сили між показником ЗХ та віком пацієнтів ( $r = 0,311$ ;  $p < 0,05$ ), віком початку ЦД ( $r = 0,322$ ;  $p < 0,05$ ); ХС ЛПНГ та масою тіла ( $r = 0,474$ ;  $p < 0,05$ ), ІМТ ( $r = 0,429$ ;  $p < 0,05$ ), показником ОТ ( $r = 0,303$ ;  $p < 0,05$ ), ОТ/ОС ( $r = 0,300$ ;  $p < 0,05$ ), рівнем інсуліну крові ( $r = 0,447$ ;  $p < 0,05$ ), С-пептидом ( $r = 0,482$ ;  $p < 0,05$ ), індексом НОМА-IR ( $r = 0,497$ ;  $p < 0,05$ ), вмістом холекальциферолу ( $r = 0,449$ ;  $p < 0,05$ ), рівнем аміліну крові ( $r = 0,513$ ;  $p < 0,05$ ); вмістом ХС ЛПВГ та титрами antiGAD ( $r = 0,411$ ;  $p < 0,05$ ).

Встановлено прямі кореляційні зв'язки середньої потужності між рівнем ТГ крові та віком пацієнтів ( $r = 0,339$ ;  $p < 0,05$ ), віком маніфестації ЦД ( $r = 0,430$ ;  $p < 0,05$ ); показником ІА та масою тіла ( $r = 0,403$ ;  $p < 0,05$ ), ІМТ ( $r = 0,418$ ;  $p < 0,05$ ), значенням ОТ ( $r = 0,372$ ;  $p < 0,05$ ), індексом ОТ/ОС ( $r = 0,347$ ;  $p < 0,05$ ), глікемією натще ( $r = 0,348$ ;  $p < 0,05$ ).

Також виявлено прямі слабкі асоціації між рівнем ЗХ та показником САТ ( $r = 0,252$ ;  $p < 0,05$ ); вмістом ХС ЛПНГ та зростом ( $r = 0,274$ ;  $p < 0,05$ ); зворотні кореляційні зв'язки середньої сили реєструвались між концентрацією ХС ЛПНГ та рівнем antiGAD ( $r = -0,673$ ;  $p < 0,05$ ), показником ХС ЛПВГ та ДАТ ( $r = -0,308$ ;  $p < 0,05$ ), масою тіла ( $r = -0,375$ ;  $p < 0,05$ ), ІМТ ( $r = -0,313$ ;  $p < 0,05$ ), ОТ ( $r = -0,307$ ;  $p < 0,05$ ); ІА та титрами antiGAD

( $r=-0,360$ ;  $p<0,05$ ); слабкі негативні – між вмістом ХС ЛПВГ та зростом ( $r=-0,282$ ;  $p<0,05$ ), показником ОТ/ОС ( $r=-0,276$ ;  $p<0,05$ ), індексом НОМА-IR ( $r=-0,275$ ;  $p<0,05$ ).

У пацієнтів з ХХН на тлі фенотипу LADA1 були зафіксовані прямі потужні кореляційні зв'язки між показником ХС ЛПНГ та концентрацією холекальциферолу ( $r=0,731$ ;  $p<0,05$ ); середньої сили – між вмістом ЗХ та рівнем  $HbA_{1c}$  ( $r=0,340$ ;  $p<0,05$ ); ТГ крові та віком хворих ( $r=0,347$ ;  $p<0,05$ ), віком манифестації ЦД ( $r=0,384$ ;  $p<0,05$ ), масою тіла ( $r=0,362$ ;  $p<0,05$ ), ІМТ ( $r=0,396$ ;  $p<0,05$ ); показником ІА та рівнем  $HbA_{1c}$  ( $r=0,445$ ;  $p<0,05$ ); негативні середньої сили – між вмістом ХС ЛПНГ та масою тіла ( $r=-0,401$ ;  $p<0,05$ ), показником ОТ ( $r=-0,401$ ;  $p<0,05$ ).

При перебігу ХХН на фоні LADA2 прямі кореляційні зв'язки середньої потужності реєструвались між ЗХ та віком початку ЦД ( $r=0,503$ ;  $p<0,05$ ); рівнем ТГ та віком манифестації основного захворювання ( $r=0,505$ ;  $p<0,05$ ), віком хворих ( $r=0,398$ ;  $p<0,05$ ); ІА та віком початку ЦД ( $r=0,434$ ;  $p<0,05$ ); зворотні середньої сили – між показником ХС ЛПВГ та рівнем С-пептиду ( $r=-0,473$ ;  $p<0,05$ ), ОТ ( $r=-0,471$ ;  $p<0,05$ ).

За даними лінійно-регресійного аналізу кореляцій між показниками ниркових функцій та ліпідного обміну у пацієнтів з ХХН на тлі LADA було виявлено негативні зв'язки середньої сили між показником ХС ЛПНГ та ШКФ<sub>C-G</sub> ( $r=-0,428$ ;  $p<0,05$ ); ІА та ШКФ<sub>C-G</sub> ( $r=-0,324$ ;  $p<0,05$ ); зворотні слабкі – між вмістом ХС ЛПВГ та креатиніном крові ( $r=-0,278$ ;  $p<0,05$ ); позитивні середньої потужності – між вмістом ХС ЛПВГ та ШКФ<sub>CKD-EPI</sub> ( $r=0,307$ ;  $p<0,05$ ), ШКФ<sub>MDRD</sub> ( $r=0,344$ ;  $p<0,05$ ), ШКФ<sub>C-G</sub> ( $r=0,429$ ;  $p<0,05$ ).

При LADA1 вірогідних кореляційних зв'язків між показниками ліпидограми та нирковою функцією виявлено не було, у той же час у групі пацієнтів з LADA2 реєструвались зворотні зв'язки середньої сили між концентрацією ХС ЛПНГ та ШКФ<sub>CysC</sub> ( $r=-0,544$ ;  $p<0,05$ ); вмістом ХС ЛПВГ та рівнем альбумінурії ( $r=-0,403$ ;  $p<0,05$ ); позитивні середньої сили – між рівнем ХС ЛПВГ та ШКФ<sub>CKD-EPI</sub> ( $r=0,445$ ;  $p<0,05$ ), ШКФ<sub>CKD-EPI Cys-creat</sub> ( $r=0,408$ ;  $p<0,05$ ), ШКФ<sub>MDRD</sub> ( $r=0,457$ ;  $p<0,05$ ), ШКФ<sub>C-G</sub> ( $r=0,548$ ;  $p<0,05$ ). Кореляційний аналіз виявив пряму залежність між показниками ХС ЛПВГ та ШКФ у пацієнтів з ХХН на тлі LADA загалом та фенотипу LADA2 зокрема, а також зворотну – між вмістом ХС ЛПВГ та альбумінурією у групі LADA2.

6.2.1. Значення дисліпідемії у розвитку діабетичної хвороби нирок на тлі латентного автоімунного діабету дорослих

Наступним етапом нашого дослідження було визначення показників ліпідного обміну у пацієнтів з ДХН на тлі LADA та їх порівняння з класичними типами ЦД (табл. 6.2.2). У групі LADA холестеролемія збільшувалась відносно контрольної групи на 20,5% ( $p < 0,001$ ). При ЦД1 вміст ЗХ реєструвався вищим на 5,5% від рівня практично здорових осіб, але був на 12,5% нижчим щодо LADA ( $p < 0,01$ ). У пацієнтів з ЦД2 він зростав відносно контролю на 24,1% ( $p = 0,01$ ) без вірогідної міжгрупової різниці.

Таблиця 6.2.2

Показники ліпідного обміну у хворих на діабетичну хворобу нирок на тлі LADA-діабету порівняно з класичними типами цукрового діабету

Показники	Контроль,	LADA, n=42	ЦД1, n=21	ЦД2, n=21
ЗХ, ммоль/л	4,40 [4,25;4,40]	5,30 [4,60;6,10] $p_1=0,000$	4,64 [4,38;4,90] $p_1=0,005$ $p_2=0,004$	5,46 [4,21;5,92] $p_1=0,010$ $p_2=0,818$ $p_3=0,097$
ХС ЛПНГ, ммоль/л	2,56 [2,35;2,56]	3,58 [2,35;4,54] $p_1=0,006$	2,87 [2,68;2,99] $p_1=0,001$ $p_2=0,274$	4,56 [3,48;4,81] $p_1=0,000$ $p_2=0,002$ $p_3=0,000$
ХС ЛПВГ, ммоль/л	1,87 [1,50;2,45]	1,13 [1,04;1,37] $p_1=0,000$	1,56 [1,18;1,62] $p_1=0,002$ $p_2=0,035$	0,99 [0,82;1,18] $p_1=0,000$ $p_2=0,002$ $p_3=0,000$
ТГ, ммоль/л	0,81 [0,60;1,10]	1,52 [0,95;2,14] $p_1=0,002$	1,39 [1,10;1,65] $p_1=0,001$ $p_2=0,686$	1,90 [1,45;2,32] $p_1=0,000$ $p_2=0,072$ $p_3=0,012$
ІА	1,35 [0,78;1,96]	3,74 [2,65;4,76] $p_1=0,000$	2,10 [1,82;2,64] $p_1=0,000$ $p_2=0,003$	4,04 [3,59;5,74] $p_1=0,000$ $p_2=0,149$ $p_3=0,000$

Примітки: 1. n – кількість спостережень; 2.  $p_1$  – вірогідність змін щодо контролю; 3.  $p_2$  – вірогідність змін щодо LADA; 4.  $p_3$  – вірогідність змін щодо ЦД1.

Аналізуючи вміст ліпопротеїнів фракційно було виявлено, що у групі LADA концентрація ХС ЛПНГ вірогідно зростала на 39,8% у порівнянні з контролем ( $p < 0,01$ ). У групі ЦД1 рівень ХС ЛПНГ реєструвався більшим на 12,1% у порівнянні з показником у контрольній групі ( $p = 0,001$ ) і не зазнавав змін при порівнянні результатів

дослідних груп. У пацієнтів з ЦД2 реєструвався найвищий рівень ХС ЛПНГ: на 78,1% вищий, ніж у контролі ( $p < 0,001$ ), на 27,4% щодо осіб з LADA ( $p < 0,01$ ) та на 58,9%, ніж при ЦД1 ( $p < 0,001$ ). Рівень ХС ЛПВГ у групі LADA виявився на 39,6% нижчим, ніж у контролі ( $p < 0,01$ ). Показник ХС ЛПВГ при ЦД1 був на 16,6% меншим, ніж у групі контролю ( $p < 0,01$ ), водночас найбільшим серед дослідних груп (на 38,1% вищий, ніж у групі LADA ( $p < 0,05$ )). Аналіз групи ЦД2 щодо вищезазначеного показника встановив, що він був нижчим на 47,1% відносно групи контролю ( $p < 0,001$ ), на 12,4% нижчим, ніж при LADA ( $p < 0,01$ ) та на 36,5% у порівнянні із вмістом у групі ЦД1 ( $p < 0,001$ ).

Рівень ТГ суттєво вірогідно зростав у дослідних групах відносно контролю: на 87,7% у групі LADA ( $p < 0,01$ ), 71,6% при ЦД1 ( $p = 0,001$ ) та у 2,3 раза у групі ЦД2 ( $p < 0,05$ ). У пацієнтів з ЦД2 вміст ТГ в сироватці крові був достовірно більшим, ніж такий у групі ЦД1 на 36,7% ( $p < 0,05$ ).

Зміни інтегрального ІА у пацієнтів дослідних груп були наступними: при LADA ІА вірогідно зростав щодо контролю у 2,8 раза ( $p < 0,001$ ), на 78,1% щодо ЦД1 ( $p < 0,001$ ) та був меншим, ніж при ЦД2 на 7,4% ( $p < 0,001$ ). Спостерігалось вірогідне зростання на 55,6% у пацієнтів з ЦД1 відносно групи контролю ( $p < 0,01$ ). У групі ЦД2 показник ІА виявився найвищим – у 3 рази відносно контролю ( $p < 0,001$ ) та майже удвічі щодо ЦД1 ( $p < 0,001$ ), проте без вірогідних змін у порівнянні з LADA.

Отже, показники ліпідограми відрізнялися у всіх дослідних групах ДХН: були найгіршими у пацієнтів з ЦД2 із найменшим ступенем змін при ЦД1. Група LADA займала проміжне положення між класичними типами ЦД.

Наступним етапом було встановити кореляційні зв'язки у пацієнтів з ДХН на фоні LADA між показниками ліпідного обміну та іншими отриманими результатами.

Дані лінійно-регресійного аналізу кореляцій між показниками ліпідного обміну та антропометрії, фізикального обстеження,  $\beta$ -клітинної функції у пацієнтів з ДХН на тлі LADA виявили позитивні кореляційні зв'язки середньої сили між показником ЗХ та віком пацієнтів ( $r = 0,410$ ;  $p < 0,05$ ), віком початку ЦД ( $r = 0,526$ ;  $p < 0,05$ ); ХС ЛПНГ та масою тіла ( $r = 0,481$ ;  $p < 0,05$ ), рівнем інсуліну крові ( $r = 0,370$ ;  $p < 0,05$ ), рівнем С-пептиду ( $r = 0,393$ ;  $p < 0,05$ ), індексом НОМА-IR ( $r = 0,401$ ;  $p < 0,05$ ), рівнем аміліну крові ( $r = 0,536$ ;  $p < 0,05$ ); рівнем ТГ крові та віком пацієнтів ( $r = 0,364$ ;  $p < 0,05$ ), віком маніфестації ЦД ( $r = 0,549$ ;

$p < 0,05$ ), глікемією натще ( $r = 0,432$ ;  $p < 0,05$ ); показником ІА та віком пацієнтів ( $r = 0,397$ ;  $p < 0,05$ ), віком маніфестації ЦД ( $r = 0,388$ ;  $p < 0,05$ ); зворотні кореляційні зв'язки середньої сили реєструвались між концентрацією ХС ЛПНГ та вмістом холекальциферолу ( $r = -0,568$ ;  $p < 0,05$ ); показником ХС ЛПВГ та титрами antiGAD ( $r = -0,516$ ;  $p < 0,05$ ), масою тіла ( $r = -0,425$ ;  $p < 0,05$ ), сироватковим рівнем амліну ( $r = -0,684$ ;  $p < 0,05$ ).

Щодо аналізу змін аналогічних показників у пацієнтів з ДХН на фоні різних фенотипів LADA, то вони були наступними (табл. 6.2.3).

Таблиця 6.2.3

Показники ліпідного обміну у хворих на діабетичну хворобу нирок на тлі LADA-діабету залежно від фенотипу захворювання

Показники	Контроль,	LADA1, n=19	LADA2, n=23
ЗХ, ммоль/л	4,40 [4,25;4,40]	5,32 [4,83;6,09] $p_1 = 0,000$	5,23 [4,60;6,10] $p_1 = 0,000$ $p_2 = 0,489$
ХС ЛПНГ, ммоль/л	2,56 [2,35;2,56]	2,22 [1,98;2,60] $p_1 = 0,166$	4,46 [3,99;4,90] $p_1 = 0,000$ $p_2 = 0,000$
ХС ЛПВГ, ммоль/л	1,87 [1,50;2,45]	1,50 [1,15;1,92] $p_1 = 0,019$	1,05 [0,92;1,13] $p_1 = 0,000$ $p_2 = 0,002$
ТГ, ммоль/л	0,81 [0,60;1,10]	1,49 [1,00;1,95] $p_1 = 0,012$	1,20 [0,81;2,12] $p_1 = 0,006$ $p_2 = 0,769$
ІА	1,35 [0,78;1,96]	2,94 [1,92;3,87] $p_1 = 0,000$	4,17 [3,55;5,12] $p_1 = 0,000$ $p_2 = 0,037$

Примітки: 1. n – кількість спостережень; 2.  $p_1$  – вірогідність змін щодо контролю; 3.  $p_2$  – вірогідність змін щодо LADA1.

Рівень ЗХ вірогідно розрізнявся у співставленні LADA1/контроль та LADA2/контроль (збільшення на 20,9% ( $p < 0,001$ ) та 18,9% відповідно ( $p < 0,001$ )) без міжгрупової різниці. Показник ХС ЛПНГ був найвищим при LADA2: на 74,2% порівняно з контролем та удвічі щодо LADA1 ( $p < 0,001$ ); ХС ЛПВГ були вірогідно меншими на 19,8% при LADA1 ( $p < 0,05$ ) та на 43,9% при LADA2 ( $p < 0,001$ ) порівняно з контролем, у той час як при LADA1 показник був більшим на 42,9% у порівнянні з LADA2 ( $p < 0,01$ ).

Рівень ТГ виявився вірогідно вищим у пацієнтів з LADA1 та LADA2 на 84% та 48,1% відповідно у порівнянні з групою контролю ( $p < 0,05$  та  $p < 0,01$  відповідно) та

достовірно не відрізнявся між фенотипами LADA. ІА був найвищим при LADA2: достовірне зростання в 3,1 раза порівняно з контролем ( $p < 0,001$ ) та на 41,8% порівняно з LADA1 ( $p < 0,05$ ); аналогічний показник при LADA1 був у 2,2 раза вірогідно вищим у порівнянні з групою контролю ( $p < 0,001$ ).

Таким чином, показник ЗХ не зазнавав змін при різних фенотипах LADA, тоді як ХС ЛПНГ та ІА були вищими при LADA2.

У пацієнтів з ДХН на тлі фенотипу LADA1 були зафіксовані прямі кореляційні зв'язки середньої сили між вмістом ТГ крові та масою тіла ( $r = 0,552$ ;  $p < 0,05$ ); показником ІА та рівнем САТ ( $r = 0,545$ ;  $p < 0,05$ ); негативні середньої сили – між вмістом ЗХ та С-пептидом крові ( $r = -0,562$ ;  $p < 0,05$ ); рівнем ХС ЛПНГ та концентрацією холекальциферолу ( $r = -0,533$ ;  $p < 0,05$ ); показником ТГ та титрами ІА-2 ab ( $r = -0,618$ ;  $p < 0,05$ ).

При перебігу ДХН на фоні LADA2 прямі сильні кореляційні зв'язки реєструвались між вмістом ЗХ та віком початку ЦД ( $r = 0,709$ ;  $p < 0,05$ ); середньої потужності – між рівнем ЗХ та віком пацієнтів ( $r = 0,481$ ;  $p < 0,05$ ); ХС ЛПВГ та рівнем холекальциферолу ( $r = 0,682$ ;  $p < 0,05$ ); ІА та віком початку ЦД ( $r = 0,634$ ;  $p < 0,05$ ); зворотні середньої сили – між показниками ХС ЛПНГ та титрами ІА-2 ab ( $r = -0,500$ ;  $p < 0,05$ ); ХС ЛПВГ та амліном крові ( $r = -0,678$ ;  $p < 0,05$ ).

Залежно від стадії ХХН та категорії альбумінурії показники ліпідного обміну у пацієнтів з ДХН на тлі LADA зазнавали наступних змін (табл. 6.2.4 та 6.2.5). Рівень ЗХ реєструвався вищим на 21,1% у групі ХХН I-II та на 18,2% у пацієнтів з ХХН III-IV ( $p < 0,001$ ) порівняно з контролем без вірогідної різниці при міжгруповому порівнянні.

Показник ХС ЛПНГ також був вищим у всіх дослідних групах відносно контрольної: на 47,7% у пацієнтів з ХХН I-II та на 24,2% у хворих з ХХН III-IV ( $p < 0,05$ ) відповідно без зареєстрованої міжгрупової різниці.

Рівень ХС ЛПВГ реєструвався нижчим на 43,3% при порівнянні групи ХХН I-II з контролем ( $p < 0,001$ ), на 37,4% – у групі ХХН III-IV щодо контролю ( $p = 0,001$ ) та на 9,4% при співставленні результатів груп ХХН I-II/ХХН III-IV ( $p < 0,01$ ).

ТГ були вищими у групах ХХН I-II та ХХН III-IV порівняно з контрольною на 80,2% ( $p < 0,05$ ) та у 2,1 раза ( $p < 0,01$ ) відповідно без вірогідної міжгрупової різниці.

Таблиця 6.2.4

Показники ліпідного обміну у пацієнтів з діабетичною хворобою нирок на тлі LADA-діабету залежно від стадії хронічної хвороби нирок

Показник	Контроль, n=25	LADA+XXH I-II, n=17	LADA+XXH III-IV, n=25
ЗХ, ммоль/л	4,40 [4,25;4,40]	5,33 [4,53;5,98] p <sub>1</sub> =0,000	5,20 [4,54;6,20] p <sub>1</sub> =0,000 p <sub>2</sub> =0,944
ХС ЛПНГ, ммоль/л	2,56 [2,35;2,56]	3,78 [2,70;4,78] p <sub>1</sub> =0,020	3,18 [2,33;4,43] p <sub>1</sub> =0,030 p <sub>2</sub> =0,539
ХС ЛПВГ, ммоль/л	1,87 [1,50;2,45]	1,06 [0,90;1,15] p <sub>1</sub> =0,000	1,17 [1,07;1,55] p <sub>1</sub> =0,001 p <sub>2</sub> =0,032
ТГ, ммоль/л	0,81 [0,60;1,10]	1,46 [0,86;1,78] p <sub>1</sub> =0,017	1,74 [1,03;2,38] p <sub>1</sub> =0,004 p <sub>2</sub> =0,422
ІА	1,35 [0,78;1,96]	3,77 [2,94;5,12] p <sub>1</sub> =0,000	3,64 [2,10;4,55] p <sub>1</sub> =0,000 p <sub>2</sub> =0,381

Примітки: 1. n – кількість спостережень; 2. p<sub>1</sub> – вірогідність змін щодо контролю; 3. p<sub>2</sub> – вірогідність змін щодо групи ХХН I-II.

Таблиця 6.2.5

Показники ліпідного обміну у пацієнтів з діабетичною хворобою нирок на тлі LADA-діабету залежно від категорії альбумінурії

Показник	Контроль, n=25	A1, n=16	A2, n=21	A3, n=5
ЗХ, ммоль/л	4,40 [4,25;4,40]	5,10 [4,40;5,90] p <sub>1</sub> =0,003	5,30 [4,93;5,73] p <sub>1</sub> =0,000 p <sub>2</sub> =0,537	6,67 [5,41;7,85] p <sub>1</sub> =0,000 p <sub>2</sub> =0,198 p <sub>3</sub> =0,103
ХС ЛПНГ, ммоль/л	2,56 [2,35;2,56]	3,18 [2,60;4,60] p <sub>1</sub> =0,006	3,51 [2,14;4,47] p <sub>1</sub> =0,102 p <sub>2</sub> =0,796	4,32 [3,04;4,77] p <sub>1</sub> =0,095 p <sub>2</sub> =0,635 p <sub>3</sub> =0,652
ХС ЛПВГ, ммоль/л	1,87 [1,50;2,45]	1,17 [1,06;1,50] p <sub>1</sub> =0,002	1,09 [0,92;1,23] p <sub>1</sub> =0,000 p <sub>2</sub> =0,208	1,13 [1,09;1,53] p <sub>1</sub> =0,016 p <sub>2</sub> =0,945 p <sub>3</sub> =0,484
ТГ, ммоль/л	0,81 [0,60;1,10]	1,22 [1,03;1,86] p <sub>1</sub> =0,028	1,32 [0,71;1,94] p <sub>1</sub> =0,055 p <sub>2</sub> =0,650	2,32 [1,95;3,01] p <sub>1</sub> =0,000 p <sub>2</sub> =0,046 p <sub>3</sub> =0,008
ІА	1,35 [0,78;1,96]	3,40 [2,28;4,28] p <sub>1</sub> =0,000	3,64 [2,94;4,68] p <sub>1</sub> =0,000 p <sub>2</sub> =0,588	4,35 [2,58;5,69] p <sub>1</sub> =0,013 p <sub>2</sub> =0,539 p <sub>3</sub> =0,594

Примітки: 1. p<sub>1</sub> – вірогідність змін щодо контролю; 2. p<sub>2</sub> - вірогідність змін щодо A1; 3. p<sub>3</sub> - вірогідність змін щодо A2.



ІА зростав при порівнянні ХХН І-ІІ/контроль у 2,8 раза, у групі ХХН ІІІ-ІV/контроль – у 2,7 раза ( $p < 0,001$ ) без різниці між дослідними групами.

Залежно від категорії альбумінурії показники ліпідного обміну у пацієнтів з ДХН на тлі LADA зазнавали наступних змін: рівень ЗХ реєструвався на 15,9% вищим у пацієнтів з категорією А1 у порівнянні з контролем ( $p < 0,01$ ), на 20,5% при А2 відносно контролю ( $p < 0,001$ ) та на 51,6% у разі категорії А3 порівняно з показником контрольної групи ( $p < 0,001$ ) без вірогідної міжгрупової різниці.

Показник ХС ЛПНГ був достовірно більшим у групі пацієнтів з категорією альбумінурії А1 відносно контролю на 24,2% ( $p < 0,01$ ). Даний показник не відрізнявся у групі А2 та А3 порівняно з контролем та при співставленні результатів дослідних груп між собою. ХС ЛПВГ також зазнавали змін порівняно з показниками контрольної групи – реєструвались меншими на 37,4% ( $p < 0,01$ ), 41,7% ( $p < 0,001$ ) та 39,6% ( $p < 0,05$ ) при категоріях альбумінурії А1, А2 та А3 відповідно без міжгрупових відмінностей.

Рівень ТГ був вищим на 50,6% при порівнянні груп А1/контроль ( $p < 0,05$ ) та у 2,9 раза у пацієнтів з категорією альбумінурії А3 порівняно з контрольною групою ( $p < 0,001$ ). При порівнянні результатів А2/контроль та дослідних груп між собою вірогідної різниці виявлено не було. У категорії А3 відбувалося зростання показника ТГ на 90,2% відносно групи А1 ( $p < 0,05$ ) та на 75,8% при порівнянні з результатами А2 ( $p < 0,01$ ).

ІА зростав у 2,5 раза у групі А1 відносно контролю ( $p < 0,001$ ), у 2,7 раза у пацієнтів з категорією А2 ( $p < 0,001$ ) та у 3,2 раза – А3 ( $p < 0,05$ ) без міжгрупових розбіжностей.

Таким чином, дані ліпідограми статистично не відрізнялися залежно від категорії альбумінурії, але значно перевищували показники практично здорових осіб, що свідчить про наявність дисліпідемічних розладів на всіх стадіях прогресування альбумінурії. Водночас рівень ТГ був найвищим у групі пацієнтів з протеїнурією з високою статистичною вірогідністю.

За даними лінійно-регресійного аналізу кореляцій між показниками ниркових функцій та ліпідного обміну у пацієнтів з ДХН на тлі LADA виявлено позитивні кореляційні зв'язки середньої сили між показником ХС ЛПВГ та ШКФ<sub>СКД-ЕРІ</sub> ( $r = 0,381$ ;  $p < 0,05$ ), ШКФ<sub>МДРД</sub> ( $r = 0,373$ ;  $p < 0,05$ ), ШКФ<sub>С-Г</sub> ( $r = 0,507$ ;  $p < 0,05$ ); зворотні середньої

потужності – між показником ЗХ та ШКФ<sub>C-G</sub> ( $r=-0,352$ ;  $p<0,05$ ); вмістом ХС ЛПНГ та ШКФ<sub>C-G</sub> ( $r=-0,382$ ;  $p<0,05$ ); ТГ крові та термінами встановлення ХХН ( $r=-0,386$ ;  $p<0,05$ ).

При LADA1 вірогідних кореляційних зв'язків виявлено не було, тоді як у групі пацієнтів з LADA2 реєструвались прямі зв'язки середньої сили між концентрацією ЗХ та альбумінурією ( $r=0,493$ ;  $p<0,05$ ), показником АКС ( $r=0,436$ ;  $p<0,05$ ), вмістом ХС ЛПВГ та ШКФ<sub>CKD-EPI</sub> ( $r=0,474$ ;  $p<0,05$ ), ШКФ<sub>MDRD</sub> ( $r=0,490$ ;  $p<0,05$ ), ШКФ<sub>C-G</sub> ( $r=0,532$ ;  $p<0,05$ ); зворотні середньої сили – між рівнем ЗХ та ШКФ<sub>C-G</sub> ( $r=-0,485$ ;  $p<0,05$ ).

### 6.2.2. Роль порушень ліпідного обміну у розвитку хронічного пієлонефриту при латентному автоімунному діабеті дорослих

На наступному етапі ми визначили показники ліпідного обміну у пацієнтів з ХП на тлі LADA та порівняли їх з класичними типами ЦД (табл. 6.2.6).

Таблиця 6.2.6

Показники ліпідного обміну у хворих на хронічний пієлонефрит на тлі LADA-діабету порівняно з класичними типами цукрового діабету

Показники	Контроль,	LADA, n=28	ЦД1, n=19	ЦД2, n=14
ЗХ, ммоль/л	4,40 [4,25;4,40]	4,94 [4,25;5,46] p <sub>1</sub> =0,010	4,30 [4,00;4,90] p <sub>1</sub> =0,870 p <sub>2</sub> =0,133	5,59 [5,26;5,75] p <sub>1</sub> =0,000 p <sub>2</sub> =0,030 p <sub>3</sub> =0,001
ХС ЛПНГ, ммоль/л	2,56 [2,35;2,56]	3,40 [2,74;4,21] p <sub>1</sub> =0,000	3,02 [2,63;3,45] p <sub>1</sub> =0,000 p <sub>2</sub> =0,086	4,55 [4,13;5,07] p <sub>1</sub> =0,000 p <sub>2</sub> =0,001 p <sub>3</sub> =0,000
ХС ЛПВГ, ммоль/л	1,87 [1,50;2,45]	1,12 [0,85;1,50] p <sub>1</sub> =0,000	1,53 [1,11;1,62] p <sub>1</sub> =0,003 p <sub>2</sub> =0,044	0,92 [0,74;1,15] p <sub>1</sub> =0,000 p <sub>2</sub> =0,042 p <sub>3</sub> =0,000
ТГ, ммоль/л	0,81 [0,60;1,10]	1,17 [0,86;1,28] p <sub>1</sub> =0,022	1,16 [0,96;1,62] p <sub>1</sub> =0,007 p <sub>2</sub> =0,578	2,35 [1,95;2,86] p <sub>1</sub> =0,000 p <sub>2</sub> =0,001 p <sub>3</sub> =0,001
ІА	1,35 [0,78;1,96]	3,56 [2,58;5,00] p <sub>1</sub> =0,000	1,88 [1,54;3,12] p <sub>1</sub> =0,003 p <sub>2</sub> =0,013	4,80 [3,63;7,38] p <sub>1</sub> =0,000 p <sub>2</sub> =0,053 p <sub>3</sub> =0,000

Примітки: 1. n – кількість спостережень; 2. p<sub>1</sub> – вірогідність змін щодо контролю; 3. p<sub>2</sub> – вірогідність змін щодо LADA; 4. p<sub>3</sub> – вірогідність змін щодо ЦД1.

У групі LADA холестеролемія збільшувалась відносно контрольної групи на 12,3% ( $p=0,01$ ). При ЦД1 рівень ЗХ не відрізнявся від рівня практично здорових осіб та групи LADA. У разі ЦД2 він зростав відносно контролю на 27% ( $p<0,001$ ), на 13,2% щодо LADA ( $p<0,05$ ) та на 30% відносно групи ЦД1 ( $p=0,001$ ).

Аналізуючи вміст ліпопротеїнів фракційно було виявлено, що у групі LADA концентрація ХС ЛПНГ вірогідно зростала на 32,8% у порівнянні з контролем ( $p<0,001$ ). У групі ЦД1 рівень ХС ЛПНГ реєструвався більшим на 18% у порівнянні з показником у контрольній групі ( $p<0,001$ ), але не відрізнявся при співставленні з результатом групи LADA. У пацієнтів з ЦД2 реєструвався найвищий рівень ХС ЛПНГ: на 77,7%, ніж у контролі ( $p<0,001$ ), на 33,8% вищий щодо осіб з LADA ( $p=0,001$ ) та на 50,7% вищий, ніж при ЦД1 ( $p<0,001$ ).

Рівень ХС ЛПВГ у групі LADA виявився на 40,1% нижчим, ніж у контролі ( $p<0,001$ ). Показник ХС ЛПВГ при ЦД1 був на 18,2% меншим, ніж у групі контролю ( $p<0,001$ ), водночас найбільшим серед дослідних груп (на 36,6% вищий, ніж у групі LADA ( $p<0,05$ )). Аналіз групи ЦД2 щодо вищезазначеного показника встановив, що він був удвічі нижчим відносно групи контролю ( $p<0,001$ ), на 17,9% нижчим, ніж при LADA ( $p<0,05$ ) та на 39,9% у порівнянні із вмістом у групі ЦД1 ( $p<0,001$ ).

Рівень ТГ суттєво вірогідно зростав у дослідних групах відносно контролю: на 44,4% у групі LADA ( $p<0,05$ ), 43,2% при ЦД1 ( $p<0,01$ ) та у 2,9 раза у групі ЦД2 ( $p<0,001$ ). У пацієнтів з ЦД2 вміст ТГ в сироватці крові був достовірно удвічі більшим, ніж такий у групі LADA та ЦД1 ( $p=0,001$ ).

Зміни інтегрального ІА у пацієнтів дослідних груп були наступними: при LADA ІА вірогідно зростав щодо контролю у 2,6 раза ( $p<0,001$ ), у 1,9 раза щодо ЦД1 ( $p<0,001$ ) та не зазнавав змін щодо показника при ЦД2. Також спостерігалось вірогідне зростання на 39,3% у пацієнтів з ЦД1 відносно групи контролю ( $p<0,01$ ). У групі ЦД2 показник ІА виявився найвищим – у 3,6 раза відносно контролю та у 2,6 раза щодо ЦД1 ( $p<0,001$ ).

Наступним етапом було встановити кореляційні зв'язки у пацієнтів з ХП на фоні LADA між показниками ліпідного обміну та іншими отриманими результатами.

Дані лінійно-регресійного аналізу кореляцій між показниками антропометрії, фізикального обстеження, вуглеводного обміну, діабетасоційованих аутоімунних

порушень та ліпідного обміну у пацієнтів з ХП на фоні LADA виявили позитивні кореляційні зв'язки середньої сили між рівнем ЗХ та С-пептиду ( $r=0,544$ ;  $p<0,05$ ), інсуліну крові ( $r=0,447$ ;  $p<0,05$ ), індексу HOMA-IR ( $r=0,479$ ;  $p<0,05$ ); ХС ЛПНГ та масою тіла ( $r=0,519$ ;  $p<0,05$ ), ІМТ ( $r=0,598$ ;  $p<0,05$ ), ОТ ( $r=0,535$ ;  $p<0,05$ ), ОТ/ОС ( $r=0,627$ ;  $p<0,05$ ), С-пептидом ( $r=0,544$ ;  $p<0,05$ ), рівнем інсулінемії ( $r=0,527$ ;  $p<0,05$ ), індексом HOMA-IR ( $r=0,594$ ;  $p<0,05$ ); рівнем ТГ та титрами antiGAD ( $r=0,536$ ;  $p<0,05$ ); ІА та масою тіла ( $r=0,514$ ;  $p<0,05$ ), ІМТ ( $r=0,607$ ;  $p<0,05$ ), ОТ ( $r=0,564$ ;  $p<0,05$ ), ОТ/ОС ( $r=0,505$ ;  $p<0,05$ ), вмістом С-пептиду ( $r=0,570$ ;  $p<0,05$ ), індексом HOMA-IR ( $r=0,457$ ;  $p<0,05$ ); негативні сильні кореляційні зв'язки – між ХС ЛПНГ та титрами antiGAD ( $r=-0,773$ ;  $p<0,05$ ); середньої сили – між ХС ЛПВГ та масою тіла ( $r=-0,442$ ;  $p<0,05$ ), ІМТ ( $r=-0,438$ ;  $p<0,05$ ), ОТ ( $r=-0,489$ ;  $p<0,05$ ), ОТ/ОС ( $r=-0,463$ ;  $p<0,05$ ).

Щодо аналізу змін аналогічних показників у пацієнтів з ХП на фоні різних фенотипів LADA (табл. 6.2.7), то вони були наступними: рівень ЗХ вірогідно розрізнявся у співставленні та LADA2/контроль та LADA2/LADA1 (збільшення на 19,5% ( $p<0,001$ ) та 15,6% відповідно ( $p<0,05$ )) без вірогідної різниці при порівнянні результатів LADA1/контроль.

Показник ХС ЛПНГ був найвищим при LADA2: на 74,6% порівняно з контролем та на 44,2% щодо LADA1 ( $p<0,001$ ); у групі LADA1 даний показник реєструвався вірогідно вищим на 21,1% відносно рівня практично здорових осіб ( $p<0,05$ ). ХС ЛПВГ були вірогідно меншими на 34,2% при LADA1 ( $p=0,001$ ) та у 2,1 раза при LADA2 ( $p<0,001$ ) порівняно з контролем, у той час як при LADA1 показник був більшим на 38,2% у порівнянні з LADA2 ( $p<0,05$ ).

Рівень ТГ виявився вірогідно вищим у пацієнтів з LADA1 на 46,9% у порівнянні з групою контролю ( $p<0,01$ ) та достовірно не відрізнявся між фенотипами LADA.

ІА був найвищим при LADA2: достовірний приріст в 3,1 раза порівняно з контролем ( $p<0,001$ ) та на 45,5% порівняно з LADA1 ( $p<0,05$ ); аналогічний показник при LADA1 був у 2,1 раза вірогідно вищим у порівнянні з групою контролю ( $p<0,001$ ).

Таким чином, показник ЗХ не зазнавав змін при різних фенотипах LADA, тоді як ХС ЛПНГ та ІА були вищими при LADA2.

Таблиця 6.2.7

Показники ліпідного обміну у хворих на хронічний пієлонефрит на тлі LADA-діабету залежно від фенотипу захворювання

Показники	Контроль,	LADA1, n=19	LADA2, n=9
ЗХ, ммоль/л	4,40 [4,25;4,40]	4,55 [3,90;5,30] p <sub>1</sub> =0,224	5,26 [4,89;6,19] p <sub>1</sub> =0,000 p <sub>2</sub> =0,049
ХС ЛПНГ, ммоль/л	2,56 [2,35;2,56]	3,10 [2,50;3,40] p <sub>1</sub> =0,014	4,47 [4,10;5,06] p <sub>1</sub> =0,000 p <sub>2</sub> =0,000
ХС ЛПВГ, ммоль/л	1,87 [1,50;2,45]	1,23 [0,90;1,60] p <sub>1</sub> =0,001	0,89 [0,78;1,15] p <sub>1</sub> =0,000 p <sub>2</sub> =0,019
ТГ, ммоль/л	0,81 [0,60;1,10]	1,19 [0,98;1,33] p <sub>1</sub> =0,006	0,83 [0,69;1,04] p <sub>1</sub> =1,000 p <sub>2</sub> =0,088
ІА	1,35 [0,78;1,96]	2,88 [1,81;4,88] p <sub>1</sub> =0,000	4,19 [3,59;7,65] p <sub>1</sub> =0,000 p <sub>2</sub> =0,024

Примітки: 1. n – кількість спостережень; 2. p<sub>1</sub> – вірогідність змін щодо контролю; 3. p<sub>2</sub> – вірогідність змін щодо LADA1.

У пацієнтів з ХП на тлі фенотипу LADA1 були зафіксовані прямі кореляційні зв'язки середньої сили між вмістом ЗХ та рівнем НbA<sub>1c</sub> (r=0,498; p<0,05), а при перебігу ХП на фоні LADA2 – прямі потужні кореляційні зв'язки реєструвались між вмістом ТГ крові та глікемією натще (r=0,900; p<0,05); а також ІА та показником ОТ (r=0,719; p<0,05).

На наступному етапі нашого дослідження ми вивчали показники ліпідного обміну у пацієнтів з LADA залежно від перебігу ХП і з'ясували, що ЗХ у пацієнтів з ПП ХП був вищим на 7,7% порівняно з контролем (p<0,01) та не змінювався у разі порівняння групи ПП ХП з показниками контролю та ПП ХП (табл. 6.2.8).

Фракція ХС ЛПНГ при ПП ХП реєструвалась на 50% більшою, ніж у контролі (p<0,001), а при ПП ХП – на 28,9% (p<0,05) без вірогідної міжгрупової різниці.

Показник ХС ЛПВГ у групі ПП ХП був у 2 рази нижчим за контрольний (p<0,001) та на 35,3% при ПП ХП (p=0,001) без зафіксованих міжгрупових відмінностей.

Рівень ТГ реєструвався вищим на 37% (p<0,05) у групі ПП ХП порівняно з результатом практично здорових осіб без вірогідних змін між дослідними групами.

Таблиця 6.2.8

Показники ліпідного обміну у пацієнтів з LADA-діабетом та хронічним пієлонефритом залежно від перебігу останнього

Показник	Контроль, n=25	Ізольований перебіг, n=16	Поєднаний перебіг, n=12
ЗХ, ммоль/л	4,40 [4,25;4,40]	5,00 [3,85;6,09] p <sub>1</sub> =0,080	4,74 [4,40;5,30] p <sub>1</sub> =0,009 p <sub>2</sub> =0,732
ХС ЛПНГ, ммоль/л	2,56 [2,35;2,56]	3,84 [3,02;4,87] p <sub>1</sub> =0,000	3,30 [2,62;3,80] p <sub>1</sub> =0,013 p <sub>2</sub> =0,211
ХС ЛПВГ, ммоль/л	1,87 [1,50;2,45]	0,92 [0,79;1,18] p <sub>1</sub> =0,000	1,21 [1,01;1,55] p <sub>1</sub> =0,001 p <sub>2</sub> =0,118
ТГ, ммоль/л	0,81 [0,60;1,10]	1,11 [0,86;1,73] p <sub>1</sub> =0,022	1,20 [0,87;1,23] p <sub>1</sub> =0,198 p <sub>2</sub> =0,977
ІА	1,35 [0,78;1,96]	4,61 [2,93;7,10] p <sub>1</sub> =0,000	3,41 [1,94;3,93] p <sub>1</sub> =0,001 p <sub>2</sub> =0,080

Примітки: 1. n – кількість спостережень; 2. p<sub>1</sub> – вірогідність змін щодо контролю; 3. p<sub>2</sub> - вірогідність змін щодо ПП ХП.

ІА значно зростав у дослідних групах порівняно з контролем. Так, даний показник при ПП ХП зростав у 3,4 раза щодо контролю (p<0,001) та у разі ПП ХП – у 2,5 раза (p=0,001) відповідно. Між дослідними групами вірогідних змін показника ІА зареєстровано не було.

Дані лінійно-регресійного аналізу кореляцій між показниками функції нирок та ліпідного обміну у пацієнтів з ХП на тлі LADA виявили позитивні кореляційні зв'язки середньої сили між показниками ХС ЛПВГ та ШКФ<sub>C-G</sub> (r=0,445; p<0,05); негативні середньої сили – між ХС ЛПНГ та ШКФ<sub>CKD-EPI<sub>CysC</sub></sub> (r=-0,560; p<0,05), ШКФ<sub>C-G</sub> (r=-0,530; p<0,05); ІА та ШКФ<sub>C-G</sub> (r=-0,497; p<0,05).

При LADA1 вірогідних кореляційних зв'язків виявлено не було, тоді як у групі пацієнтів з LADA2 реєструвались негативні потужні зв'язки між концентрацією ХС ЛПНГ та ШКФ<sub>CysC</sub> (r=-0,852; p<0,05); вмістом ТГ та ШКФ<sub>C-G</sub> (r=-0,900; p<0,05).

Узагальнений аналіз показників антропометрії, вуглеводного та ліпідного обмінів, артеріального тиску (абдомінальне ожиріння у 54,3% хворих з ХХН на тлі LADA, рівень HbA1c>7% у 77,1%, АГ у 64,3%) показав, що МС є поширеним

симптомокомплексом при ХХН та LADA і трапляється у кожного другого пацієнта, а при фенотипі LADA2 його поширеність наближається до такої при ЦД2 і становить 78,1%. Компоненти метаболічного синдрому за ступенем прояву патологічних змін посідають проміжні позиції між класичними ЦД1 і ЦД2 і є найбільш суттєвими при LADA2-фенотипі, залежать від титрів antiGAD та ступеня інсулінорезистентності.

*Висновки по розділу:*

- ХХН на тлі ЦД супроводжується дисліпідемією, при цьому показники ліпідограми відрізняються у всіх дослідних групах мають найбільший ступінь атерогенних проявів у разі ЦД2 із найменшим ступенем змін при ЦД1. Група LADA за показниками ліпідного обміну посідає проміжне положення між класичними типами ЦД, що свідчить про меншу частоту розвитку дисліпідемії при даному підтипі ЦД зокрема та, відповідно МС в цілому.
- Показник ЗХ не зазнає змін при різних фенотипах LADA у пацієнтів з ХХН, тоді як ХС ЛПНГ та ІА вищі при LADA2 на 17,1% ( $p<0,001$ ) та 42,3% ( $p<0,01$ ) відповідно, що вказує на наявність дисліпідемічного компонента МС при цьому фенотипі захворювання.
- У пацієнтів з початковими стадіями ХХН спостерігаються вірогідно гірші показники ліпідного обміну, що може бути пов'язане з недостатньою увагою до дисліпідемії як компонента метаболічного синдрому притаманного LADA.
- Дані ліпідограми, зокрема рівні ТГ статистично відрізняються у пацієнтів з ХХН та LADA залежно від категорії альбумінурії.
- Показники ліпідного обміну усіх груп значно перевищують такі у практично здорових осіб, що свідчить про наявність дисліпідемічних розладів на всіх стадіях прогресування альбумінурії.
- У пацієнтів з ДХН на тлі LADA показники ліпідограми посідають проміжні позиції між класичними типами ЦД, зокрема рівень ЗХ зростає щодо класичного ЦД1 на 12,5% ( $p<0,01$ ), вміст ХС ЛПНГ є нижчим на 21,5% щодо осіб з ЦД2 ( $p<0,01$ ), ХС ЛПВГ - нижчим на 27,6% відносно ЦД1 ( $p<0,05$ ), але вищим на 14,1% за такий при ЦД2 ( $p<0,01$ ), ІА вірогідно зростає на 78,1% щодо ЦД1 ( $p<0,001$ ) та є меншим, ніж при ЦД2 на 7,4% ( $p<0,001$ ).

- У пацієнтів з ДХН показники ХС ЛПНГ та ІА при LADA2 зростають відносно здорових осіб удвічі ( $p < 0,001$ ) та на 41,8% ( $p < 0,05$ ) відповідно), що вказує на активацію процесів атерогенезу при цьому фенотипі захворювання. Водночас показник ЗХ не зазнає змін при різних фенотипах LADA.
- У пацієнтів з ХП на тлі LADA показники ліпідограми посідають проміжне положення між класичними типами ЦД, проте ХС ЛПНГ та ІА є вищими при фенотипі LADA2 на 44,2% ( $p < 0,001$ ) та 45,5% порівняно з LADA1 ( $p < 0,05$ ) відповідно, що вказує на більш виражену дисліпідемію при цьому фенотипі захворювання.
- Виражена дисліпідемія у поєднанні з гіперглікемією, АГ та абдомінальним ожирінням як компонентами МС ускладнюють перебіг ХХН на тлі LADA.

Результати дослідження, викладені у цьому розділі, висвітлені у друкованих працях [117,264,265,308].



## РОЗДІЛ 7

### ЗНАЧЕННЯ СТАТУСУ ЗАБЕЗПЕЧЕНОСТІ ХОЛЕКАЛЬЦИФЕРОЛОМ У МЕХАНІЗМАХ РОЗВИТКУ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК ПРИ ЛАТЕНТНОМУ АВТОІМУННОМУ ДІАБЕТИ ДОРΟΣЛИХ

Останнім часом з'явилося багато відомостей про роль дефіциту холекальциферолу у розвитку автоімунних захворювань, зокрема ЦД1. Також існують дані щодо значення дефіциту цього вітаміну у розвитку інсулінорезистентності [49,89,273]. Водночас в літературі відсутні дані щодо ролі недостатності або дефіциту холекальциферолу у розвитку та прогресуванні LADA та його ускладнень.

#### 7.1. Особливості статусу забезпеченості холекальциферолом у пацієнтів з хронічною хворобою нирок на тлі LADA-діабету

У пацієнтів з ХХН на тлі LADA дефіцит холекальциферолу був зафіксований у 47,2% пацієнтів, недостатність – у 33,3%, а у 19,4% реєструвались нормальні рівні. Залежно від фенотипу LADA нормальний рівень холекальциферолу був у 11,1% осіб з LADA1 та у 27,8% пацієнтів з LADA2, недостатність визначалась у 27,8% та 38,9% відповідно, а дефіцит – у 61,1% та 33,3% хворих відповідно.

Варно відзначити, що суттєвий дефіцит холекальциферолу встановлено у пацієнтів з LADA як при ДХН, так й при ХП (у 54,5% та 35,7% відповідно). Недостатність реєструвалась у 27,3% та 42,9% відповідно, а у решти хворих сироватковий рівень даного вітаміну відповідав нормальним значенням.

Як показали результати дослідження (рис. 7.1.1), вміст холекальциферолу у групі контролю становив (Me [МКІ]) 40,00 [32,17;53,00] нг/мл, у пацієнтів з LADA – 21,90 [15,14;27,49] нг/мл, при ЦД1 – 19,09 [7,15;28,03] нг/мл та 28,39 [22,86;45,73] нг/мл у разі ЦД2 і був вірогідно нижчим у дослідних групах порівняно з контрольною: на 45,3% при LADA ( $p<0,001$ ), у 2,1 раза при ЦД1 ( $p<0,001$ ) та на 29% при ЦД2 ( $p<0,001$ ). При порівнянні даних пацієнтів з LADA та ЦД1 вірогідної міжгрупової різниці виявлено не було. У групі ЦД2 рівень холекальциферолу реєструвався вищим за такий при LADA та ЦД1 на 29,6% ( $p<0,01$ ) та 48,7% ( $p=0,001$ ) відповідно.

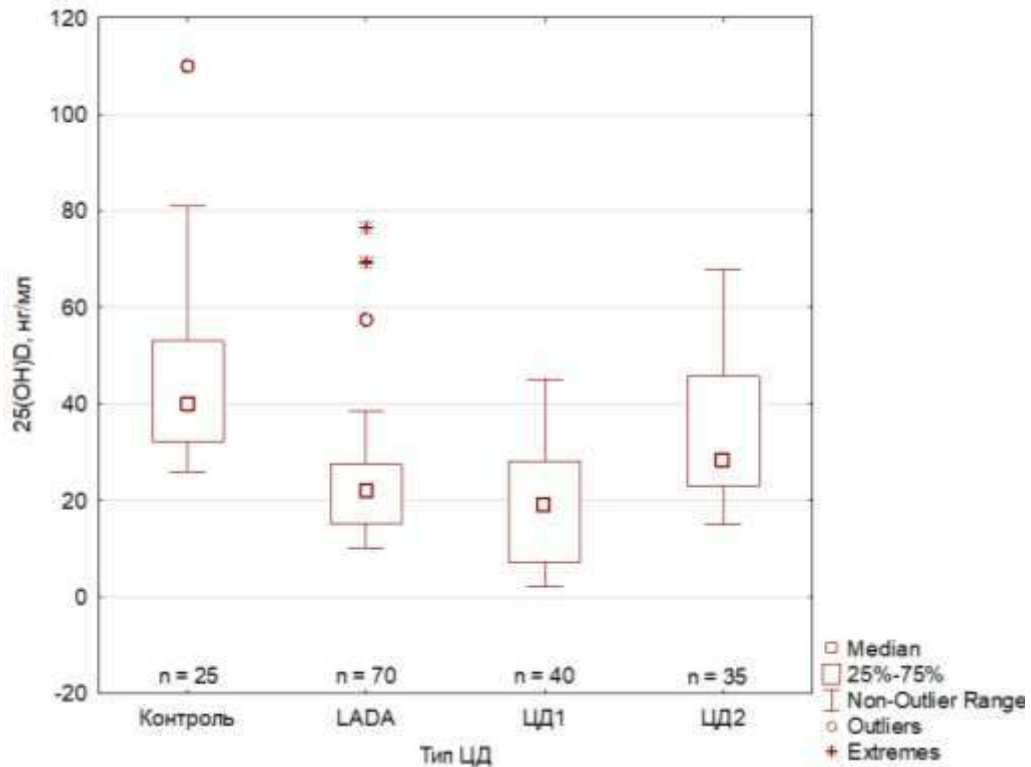


Рис. 7.1. Характеристика статусу забезпечення холекальциферолом у пацієнтів з латентним автоімунним діабетом у дорослих та хронічною хворобою нирок порівняно з класичними типами цукрового діабету, нг/мл

При порівнянні отриманих показників статусу холекальциферолу при фенотипах LADA нами були отримані наступні результати: вміст холекальциферолу у пацієнтів з LADA1 становив 16,54 [13,45;26,30] нг/мл, при LADA2 – 24,69 [16,89;37,20] нг/мл (рис. 7.2). У пацієнтів з LADA1 рівень холекальциферолу був нижчим у 2,4 раза порівняно з контролем з високим ступенем вірогідності ( $p < 0,001$ ). При фенотипі LADA2 він був нижчим на 38,3% щодо групи контролю ( $p = 0,001$ ), але вищими на 49,3%, ніж при LADA1 ( $p < 0,05$ ). Отримані результати свідчать про виражений дефіцит даного вітаміну при ХХН на тлі LADA незалежно від фенотипу захворювання.

При вивченні статусу забезпечення холекальциферолом у пацієнтів з LADA залежно від стадії ХХН (рис. 7.3) зареєстровано, що його вміст становив 22,07 [15,16;28,77] нг/мл у пацієнтів з ХХН I-II та 21,14 [13,80;26,30] нг/мл при ХХН III-IV.

Рівень холекальциферолу реєструвався нижчим у всіх дослідних групах відносно контролю: на 44,8% при ХХН I-II та на 47,1% у пацієнтів з ХХН III-IV з високим ступенем статистичної значущості ( $p < 0,001$ ), проте без вірогідної міжгрупової різниці.

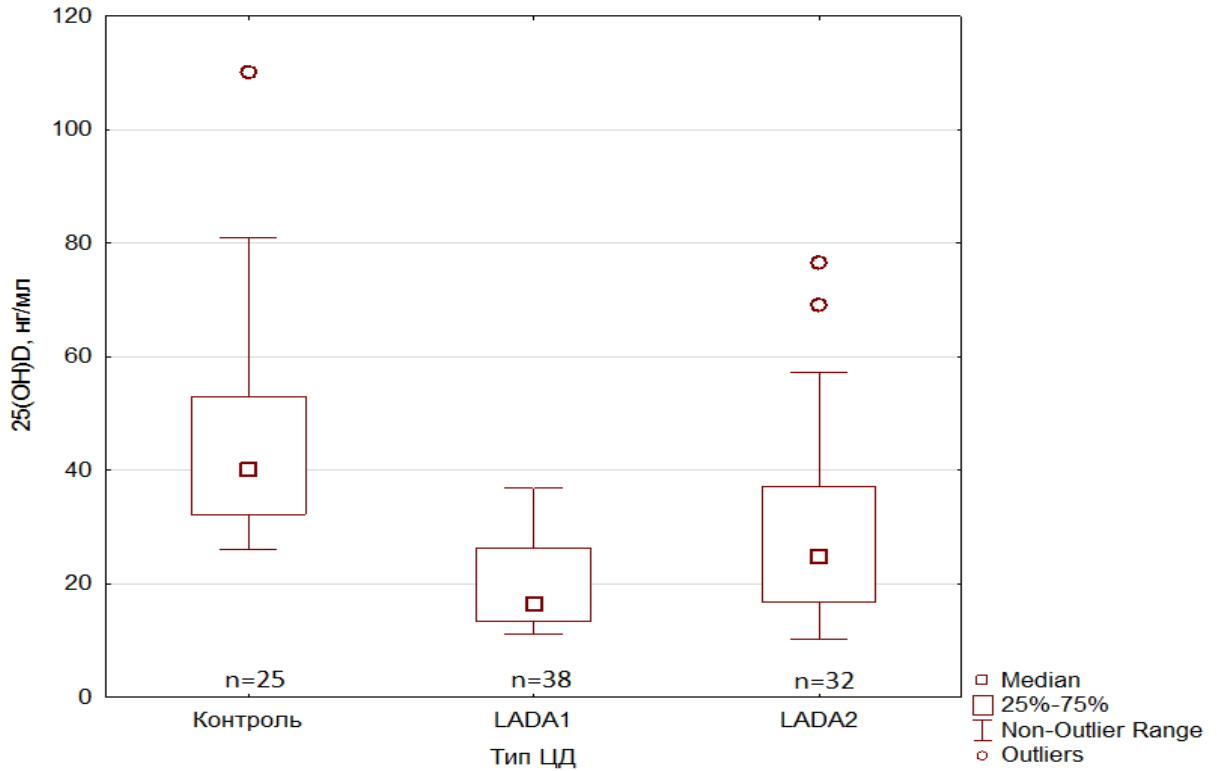


Рис. 7.2. Характеристика статусу забезпечення холекальциферолом у пацієнтів з різними фенотипами латентного аутоімунного діабету у дорослих та хронічною хворобою нирок, нг/мл

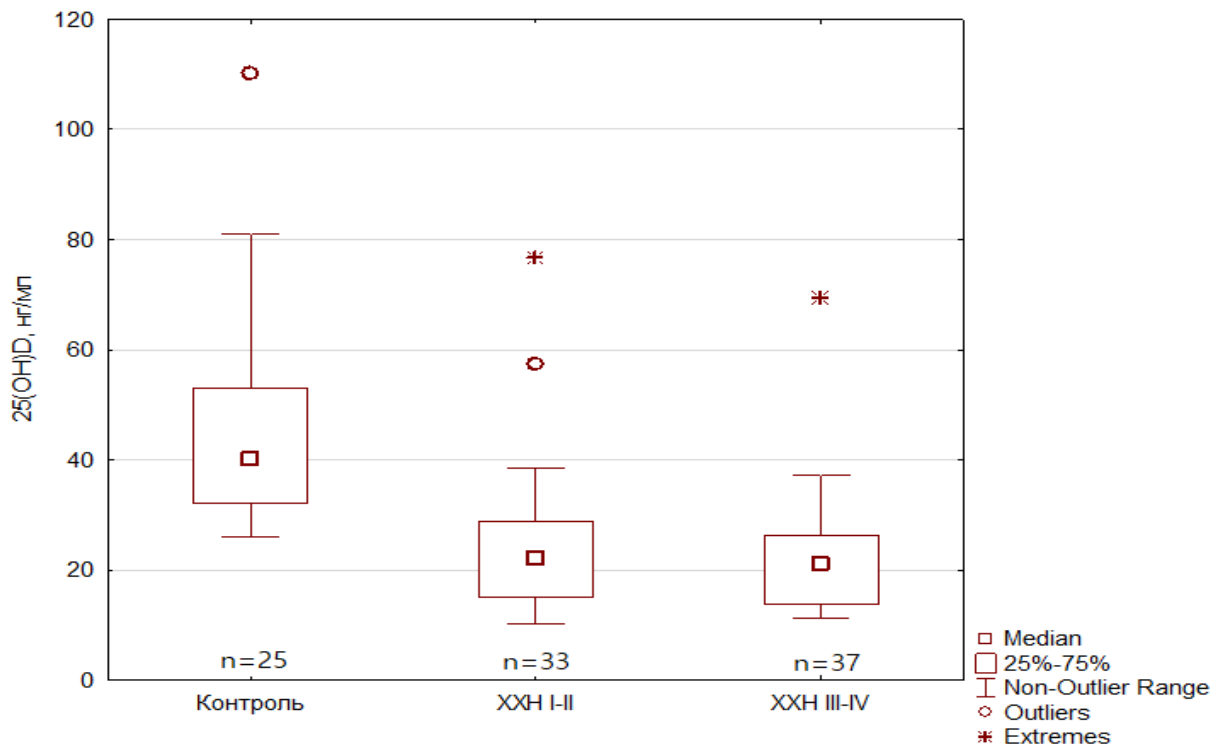


Рис. 7.3. Характеристика показників статусу забезпечення холекальциферолом у пацієнтів з LADA-діабетом залежно від стадії хронічної хвороби нирок, нг/мл

Таким чином, низький вміст холекальциферолу спостерігався у всіх групах пацієнтів з ХХН на тлі LADA незалежно від стадії ХХН.

Залежно від категорії альбумінурії цифри холекальциферолу були наступними: 25,77 [18,45;34,54] нг/мл у пацієнтів з категорією А1, 16,44 [14,29;25,51] нг/мл при А2 та 16,01 [13,07;17,93] нг/мл у разі А3. Рівень холекальциферолу у групі пацієнтів з категорією альбумінурії А1 був нижчим за контрольний на 35,6% ( $p < 0,001$ ), при А2 – у 2,4 раза ( $p < 0,001$ ), при А3 – у 2,5 раза ( $p < 0,05$ ) відповідно. Також у групі пацієнтів з категорією альбумінурії А3 рівень даного вітаміну був нижчим на 37,9%, ніж при А1 ( $p < 0,05$ ) (рис. 7.4).

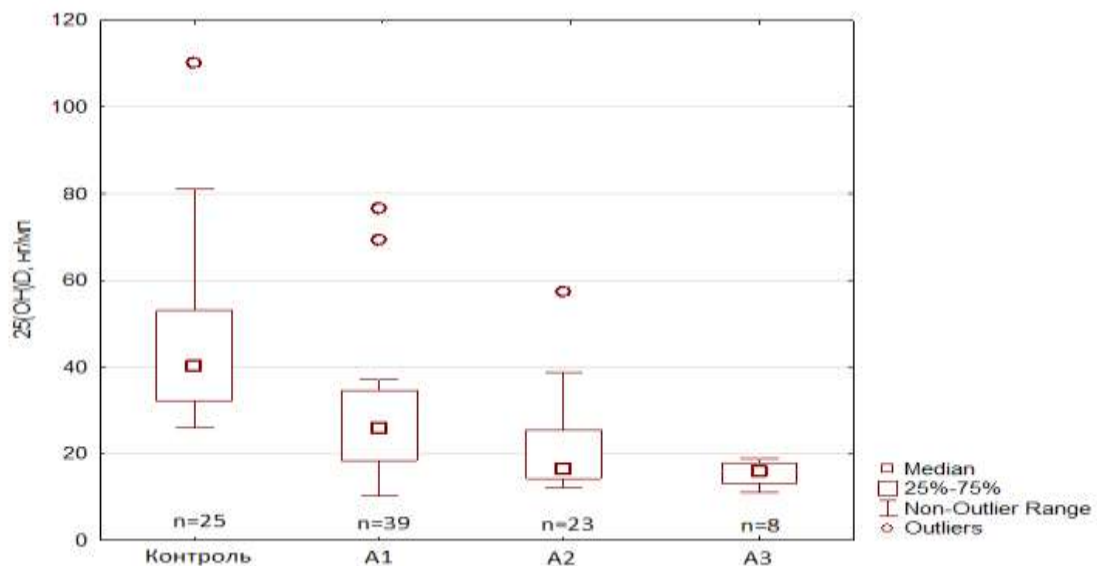


Рис. 7.4. Характеристика показників статусу забезпечення холекальциферолом у пацієнтів з LADA-діабетом залежно від категорії альбумінурії, нг/мл

Отже, низький вміст холекальциферолу спостерігався у всіх групах пацієнтів з ХХН на тлі LADA незалежно від категорії альбумінурії, проте був найнижчим у разі явної протеїнурії.

## 7.2. Характеристика показників статусу забезпеченості холекальциферолом у пацієнтів з LADA-діабетом залежно від причини хронічної хвороби нирок

На наступному етапі ми провели аналіз змін показників статусу забезпеченості холекальциферолом у пацієнтів з ХХН на тлі LADA залежно від причини ХХН (рис. 7.5) і з'ясували, що рівень холекальциферолу у пацієнтів з ізольованою ДХН становив 17,86 [14,98;26,32] нг/мл і реєструвався у 2,2 раза нижчим, ніж у контролі

( $p < 0,001$ ), при ХП даний показник був у 1,6 раза нижчим за контрольний при рівні 24,73 [18,12;32,90] нг/мл, а при ЗФ – становив 20,86 [16,54;26,30] нг/мл і був у 1,9 раза нижчим щодо контролю ( $p < 0,01$ ) без вірогідної міжгрупової різниці.

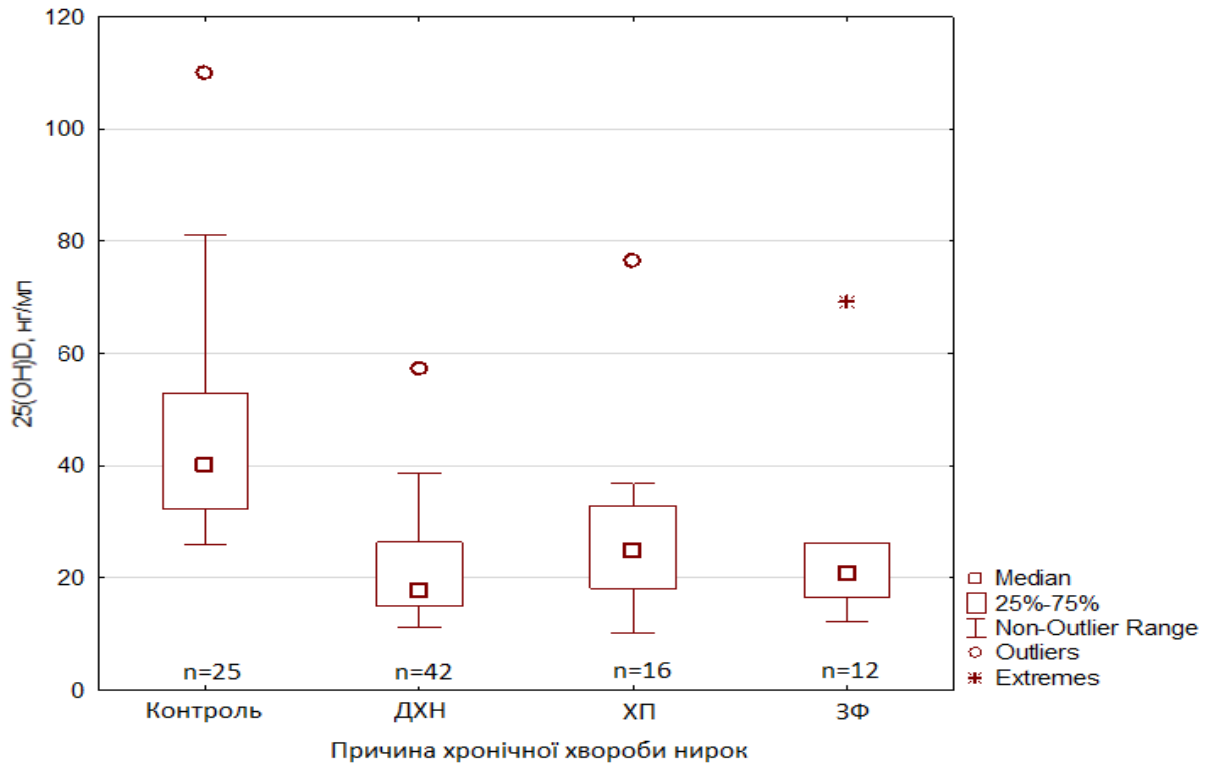


Рис. 7.5. Характеристика показників статусу забезпечення холекальциферолом у пацієнтів з LADA-діабетом залежно від причини хронічної хвороби нирок, нг/мл

За даними лінійно-регресійного аналізу кореляцій між показником статусу забезпеченості холекальциферолом та антропометричними показниками і даними вуглеводного обміну у пацієнтів з ХХН на тлі LADA зворотні кореляційні зв'язки середньої сили реєструвались між рівнем холекальциферолу та глікемією натще ( $r = -0,367$ ;  $p < 0,05$ ), показником  $HbA_{1c}$  ( $r = -0,379$ ;  $p < 0,05$ ); позитивний – між показником холекальциферолу та інсулінемією ( $r = 0,348$ ;  $p < 0,05$ ).

У пацієнтів з LADA1 кореляційних зв'язків виявлено не було; при фенотипі LADA2 позитивні зв'язки середньої сили реєструвались між титром холекальциферолу та рівнем інсуліну крові ( $r = 0,686$ ;  $p < 0,05$ ); зворотні сильні – між титром холекальциферолу та рівнем antiGAD ( $r = -0,723$ ;  $p < 0,05$ ); середньої сили – між вмістом холекальциферолу та глікемією натще ( $r = -0,588$ ;  $p < 0,05$ ), показником  $HbA_{1c}$  ( $r = -0,477$ ;  $p < 0,05$ ).

Оцінюючи зв'язки між показниками рівня холекальциферолу та функцією нирок у пацієнтів з LADA, нами було встановлено негативні зв'язки середньої сили між вмістом холекальциферолу та рівнем сечовини крові ( $r=-0,470$ ;  $p<0,05$ ), альбумінурією ( $r=-0,431$ ;  $p<0,05$ ), показником АКС ( $r=-0,414$ ;  $p<0,05$ ).

У пацієнтів з LADA1 зворотні зв'язки середньої сили виявлено між рівнем холекальциферолу та сечовиною крові ( $r=-0,618$ ;  $p<0,05$ ), показником альбумінурії ( $r=-0,610$ ;  $p<0,05$ ), АКС ( $r=-0,651$ ;  $p<0,05$ ); при фенотипі LADA2 позитивні кореляційні зв'язки середньої сили реєструвались між титрами холекальциферолу та ШКФ<sub>СКД-EPI cysC</sub> ( $r=0,578$ ;  $p<0,05$ ); негативні – між вмістом холекальциферолу та рівнем сироваткового цистатину С ( $r=-0,578$ ;  $p<0,05$ ).

### *7.2.1. Роль статусу забезпеченості холекальциферолом у прогресуванні діабетичної хвороби нирок на тлі LADA-діабету*

На наступному етапі нами було визначено роль статусу забезпеченості холекальциферолом у розвитку ДХН у пацієнтів на фоні LADA. Вміст холекальциферолу у групі контролю становив 40,00 [32,17;53,00] нг/мл, у пацієнтів з LADA – 17,86 [14,98;26,32] нг/мл, при ЦД1 – 19,12 [17,15;25,92] нг/мл та 26,80 [21,16;36,01] нг/мл у разі ЦД2.

Вміст холекальциферолу був вірогідно нижчим у дослідних групах порівняно з контрольною: у 2,2 раза при LADA, у 2,1 раза при ЦД1 ( $p<0,001$ ) та на 67% при ЦД2 ( $p=0,001$ ). Також рівень холекальциферолу реєструвався вищим на 50,1% у групі пацієнтів з ЦД2 відносно LADA та на 40,2% щодо класичного ЦД1 ( $p<0,05$ ) (рис. 7.6).

При порівнянні отриманих показників при фенотипах LADA (рис. 7.7) з'ясувалось, що холекальциферол реєструвався нижчим щодо контрольного показника у 2,7 раза при LADA1 з показником 14,63 [13,14;15,98] нг/мл та на 38,7% при LADA2 при рівні 24,51 [17,86;32,93] нг/мл ( $p<0,001$ ). При порівнянні результатів груп LADA1/LADA2 рівень холекальциферолу виявився нижчим на 40,3% ( $p<0,01$ ).

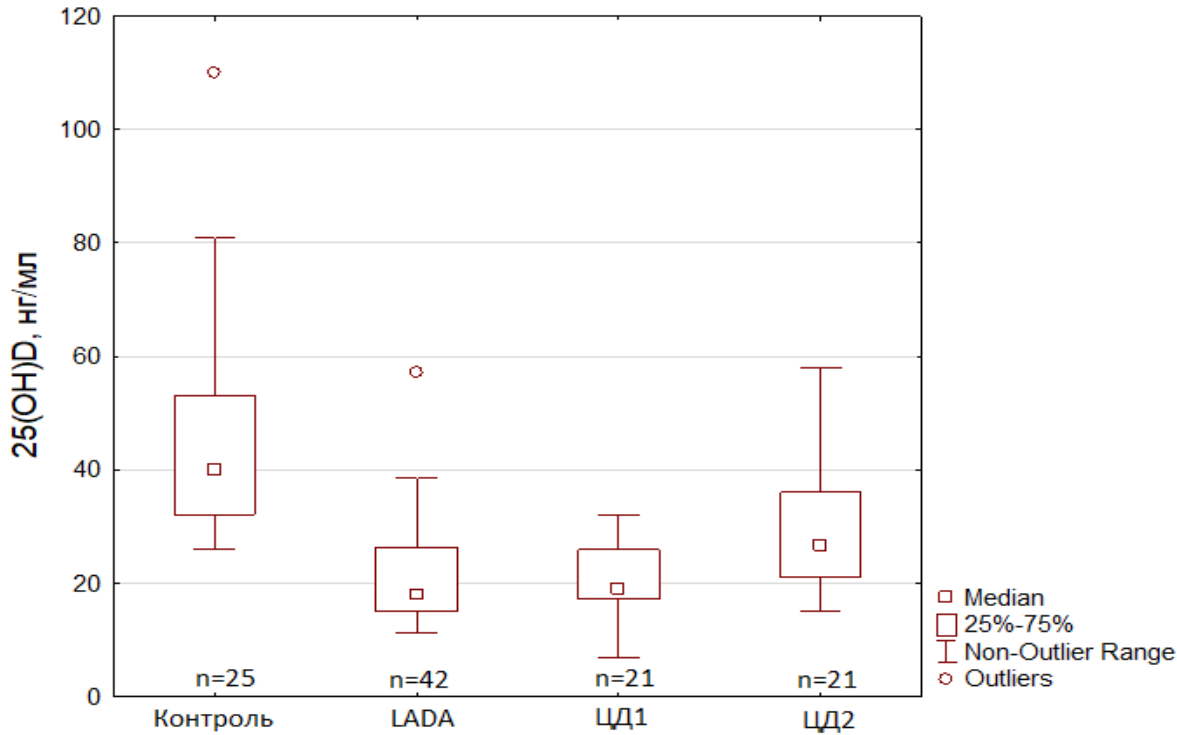


Рис. 7.6. Характеристика показників дефіциту холекальциферолом у пацієнтів з діабетичною хворобою нирок на тлі LADA-діабету порівняно з класичними типами цукрового діабету, нг/мл

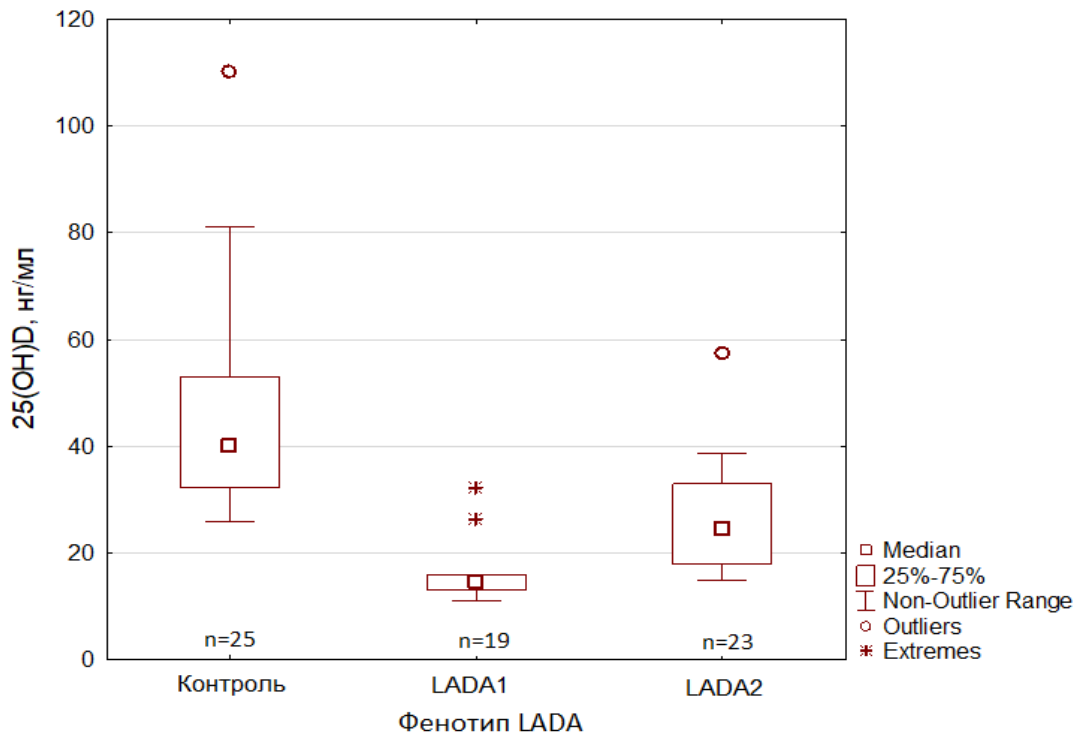


Рис. 7.7. Характеристика показників статусу забезпеченості холекальциферолом у пацієнтів з діабетичною хворобою нирок залежно від фенотипу латентного автоімунного діабету дорослих, нг/мл

Далі ми вивчали зміни показників статусу холекальциферолу у пацієнтів з ДХН на фоні LADA залежно від стадії ХХН (рис. 7.8).

Його вміст становив 16,44 [15,14;12,02] нг/мл у пацієнтів з ХХН I-II та 21,14 [13,45;26,30] нг/мл при ХХН III-IV. Так, рівень холекальциферолу був нижчим у всіх дослідних групах відносно контролю: у 2,4 раза при ХХН I-II та майже удвічі у пацієнтів з ХХН III-IV ( $p < 0,001$ ) без міжгрупової різниці.

Наступним етапом нашого дослідження було вивчення показників статусу холекальциферолу у пацієнтів з ДХН на тлі LADA залежно від альбумінурії (рис. 7.9).

Так, рівень холекальциферолу у групі пацієнтів з категорією альбумінурії A1 становив 26,30 [25,24;32,17] нг/мл і був на 34,3% нижчим за контрольний ( $p < 0,05$ ), у групі A2 – 16,43 [15,12;26,32] нг/мл, що у 2,4 раза нижче рівня практично здорових людей ( $p < 0,001$ ), а при A3 – був меншим відносно контролю у 2,7 раза при концентрації 14,98 [11,15;18,82] нг/мл ( $p = 0,001$ ) без вірогідної міжгрупової різниці.

Отже, рівні холекальциферолу у пацієнтів з ДХН на тлі LADA практично не відрізнялись залежно від стадії ХХН та категорії альбумінурії, що доводить присутність даних розладів на всіх етапах втрати функції нирок.

За даними лінійно-регресійного аналізу кореляцій у пацієнтів з ДХН на фоні LADA між показниками статусу забезпеченості холекальциферолом та ступенем діабетасоційованих автоімунних порушень зареєстровано негативні кореляційні зв'язки середньої сили між рівнем холекальциферолу та титрами antiGAD ( $r = -0,597$ ;  $p < 0,05$ ), показником HbA<sub>1c</sub> ( $r = -0,445$ ;  $p < 0,05$ ). При LADA2 зворотні сильні кореляційні зв'язки реєструвались між рівнем холекальциферолу та титрами antiGAD ( $r = -0,818$ ;  $p < 0,05$ ), у пацієнтів з LADA1 вірогідних зв'язків виявлено не було.

Між показниками статусу забезпеченості холекальциферолом і нирковими функціями у пацієнтів з ДХН на тлі LADA негативні зв'язки середньої сили спостерігались між вмістом холекальциферолу та рівнем сечовини крові ( $r = -0,634$ ;  $p < 0,05$ ), альбумінурією ( $r = -0,465$ ;  $p < 0,05$ ). При LADA1 негативні кореляційні зв'язки середньої сили виявлено між вмістом холекальциферолу та показником АКС ( $r = -0,636$ ;  $p < 0,05$ ), у пацієнтів з LADA2 – між титрами холекальциферолу та рівнем сечовини ( $r = -0,636$ ;  $p < 0,05$ ).



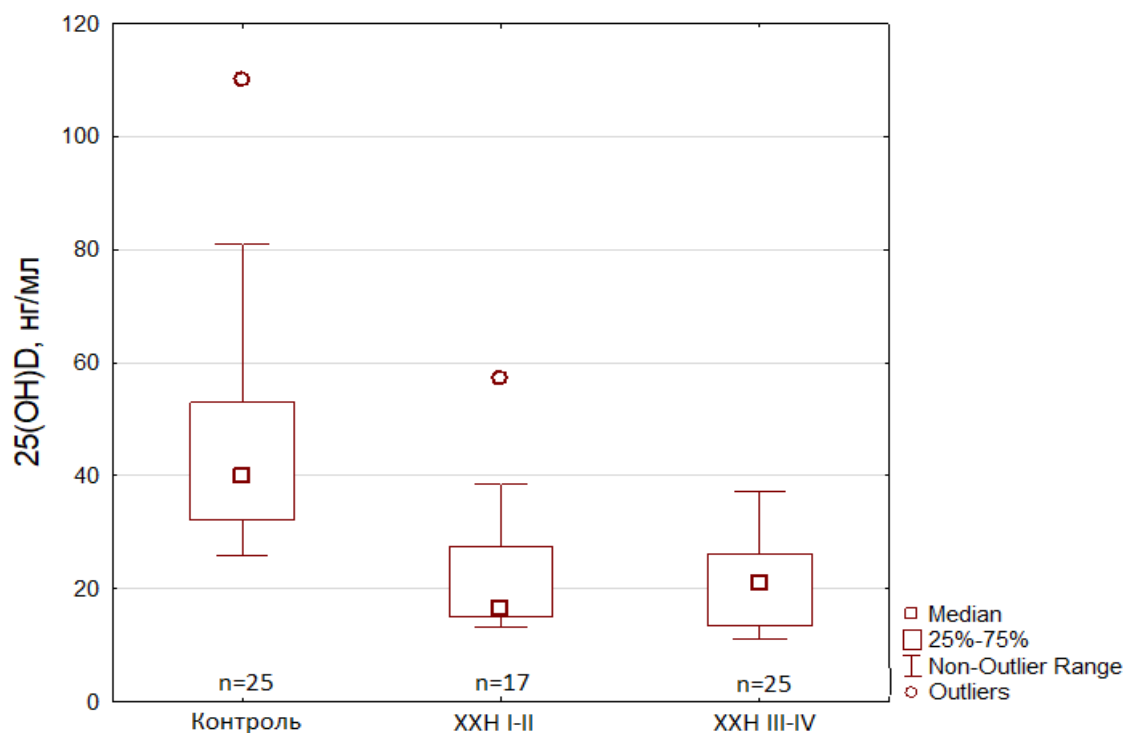


Рис. 7.8. Характеристика показників статусу забезпеченості холекальциферолом у пацієнтів з діабетичною хворобою нирок на тлі LADA-діабету залежно від стадії хронічної хвороби нирок, нг/мл

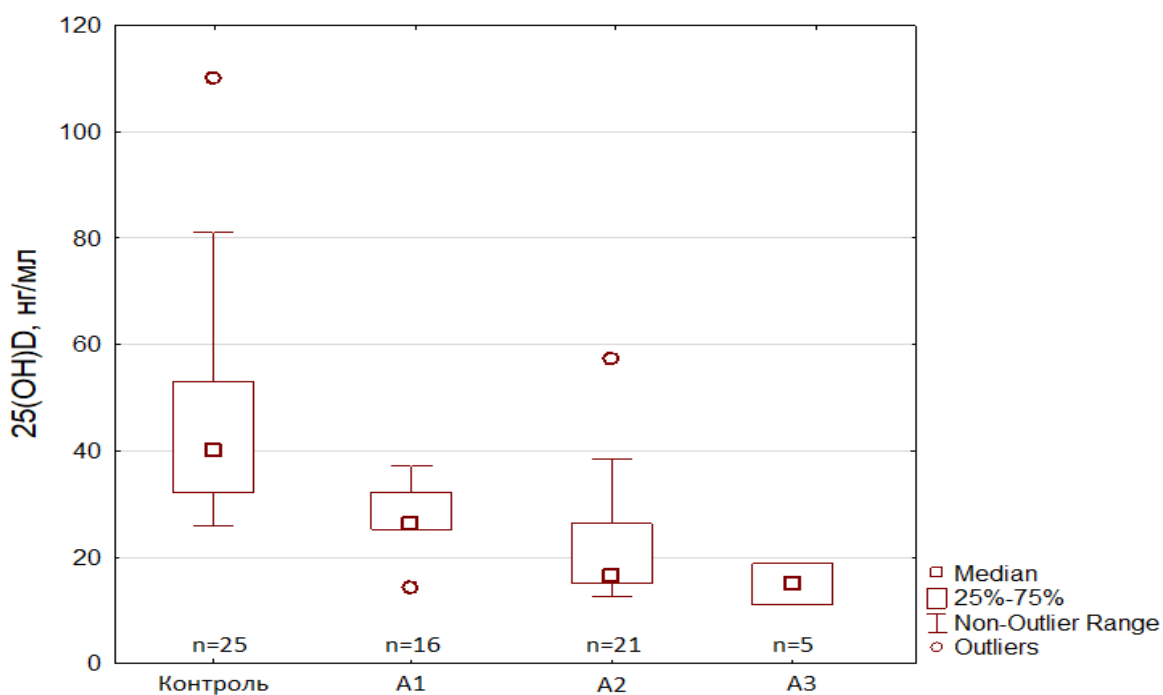


Рис. 7.9. Характеристика показників статусу забезпеченості холекальциферолом у пацієнтів з діабетичною хворобою нирок на тлі LADA-діабету залежно від категорії альбумінурії, нг/мл

### 7.2.2. Значення статусу забезпеченості холекальциферолом у прогресуванні хронічного пієлонефриту на тлі LADA-діабету

На наступному етапі нами було визначено роль ступеню забезпеченості холекальциферолом у розвитку ХП у пацієнтів з LADA (рис. 7.10).

Рівень холекальциферолу у групі контролю становив 40,00 [32,17;53,00] нг/мл, у пацієнтів з LADA – 24,63 [16,54;28,89] нг/мл, при ЦД1 – 18,16 [6,46;30,08] нг/мл та 38,28 [26,90;54,52] нг/мл у разі ЦД2.

Так, вміст холекальциферолу був вірогідно нижчим у дослідних групах LADA та ЦД1 порівняно з контрольною на 38,4% та у 2,2 раза відповідно ( $p < 0,001$ ). При ЦД2 даний показник реєструвався вищим за такий у групі ЦД1 у 2,1 раза ( $p < 0,01$ ) без вірогідної різниці при порівнянні з групою контролю та LADA.

При порівнянні отриманих показників холекальциферолу у пацієнтів з ХП на фоні різних фенотипів LADA (рис. 7.11) з'ясувалось, що він реєструвався нижчим щодо контрольного показника на 43,5% при LADA1 і становив 22,62 [16,79;27,60] нг/мл ( $p = 0,001$ ), а при LADA2 його концентрація була 24,63 [15,89;69,17] нг/мл і не відрізнялась щодо контролю та LADA1.

При вивченні взаємозалежності показників вуглеводного обміну у пацієнтів з ХП на тлі LADA від рівня холекальциферолу зареєстровано негативні кореляційні зв'язки середньої сили між вмістом холекальциферолу та рівнем глікемії натще ( $r = -0,582$ ;  $p < 0,05$ ); при фенотипі LADA1 сильні зворотні зв'язки реєструвались між титрами холекальциферолу та віком маніфестації ЦД ( $r = -0,857$ ;  $p < 0,05$ ); а у разі LADA2 сильний позитивний зв'язок було зафіксовано між рівнем холекальциферолу та віком пацієнтів ( $r = 0,886$ ;  $p < 0,05$ ); потужний негативний – між холекальциферолом та глікемією натще ( $r = -0,886$ ;  $p < 0,05$ ), рівнем HbA<sub>1c</sub> ( $r = -0,886$ ;  $p < 0,05$ ).

При аналізі асоціацій β-клітинної та ниркової функцій у пацієнтів з ХП на тлі LADA та у разі фенотипу LADA2 жодний зв'язків виявлено не було. Натомість у хворих з ХП при фенотипі LADA1 прямі сильні кореляційні зв'язки реєструвались між рівнем холекальциферолу та ШКФ<sub>CKD-EPI</sub> ( $r = 0,929$ ;  $p < 0,05$ ), ШКФ<sub>MDRD</sub> ( $r = 0,881$ ;  $p < 0,05$ ); ШКФ<sub>C-G</sub> ( $r = 0,857$ ;  $p < 0,05$ ); сильні зворотні – між вмістом холекальциферолу та сироватковим калієм ( $r = -0,929$ ;  $p < 0,05$ ).

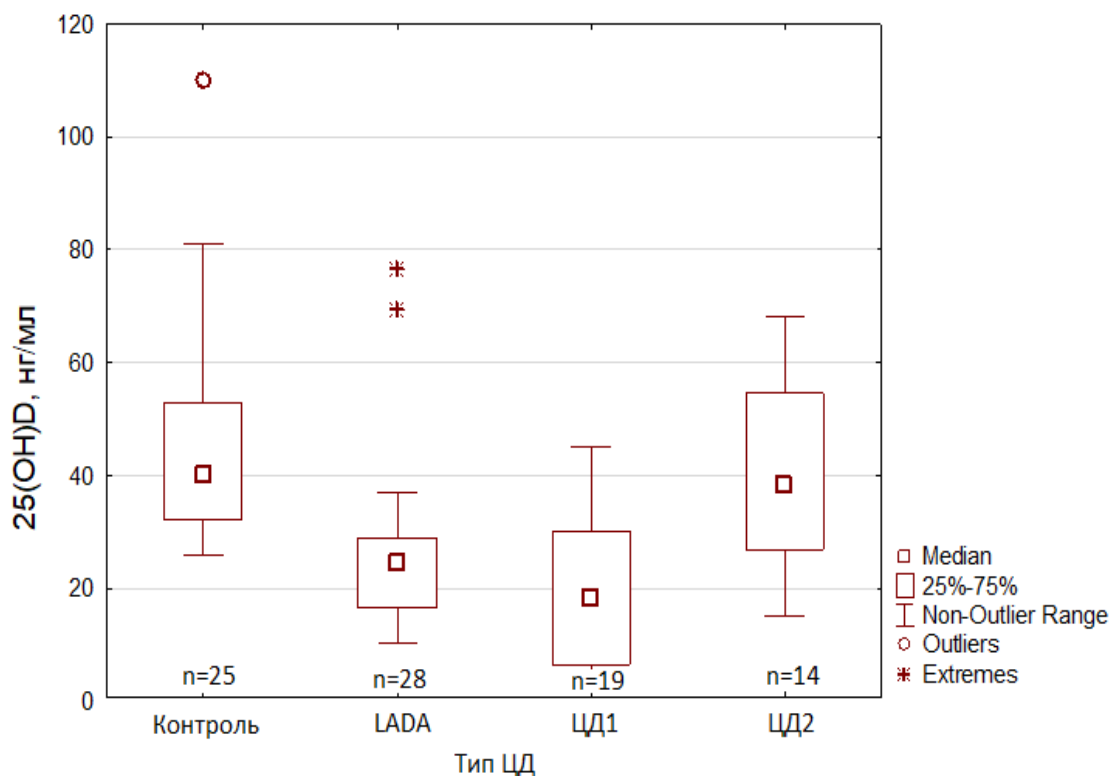


Рис. 7.10. Характеристика показників статусу забезпеченості холекальциферолом у пацієнтів з хронічним пієлонефритом на тлі LADA-діабету порівняно з класичними типами цукрового діабету, нг/мл

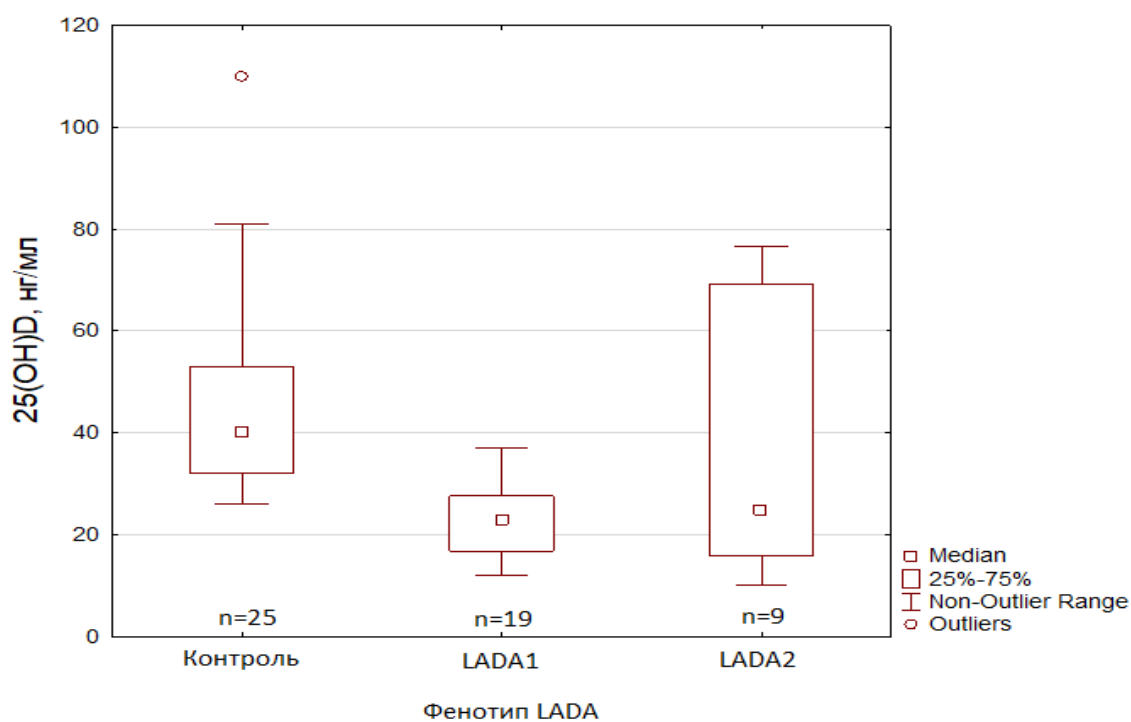


Рис. 7.11. Характеристика показників статусу забезпеченості холекальциферолом у пацієнтів з хронічним пієлонефритом на тлі різних фенотипів латентного аутоімунного діабету дорослих, нг/мл

Далі ми порівняли показники холекальциферолу у пацієнтів з ХП на тлі LADA залежно від перебігу ХП (рис. 7.12). Так, вміст холекальциферолу виявився нижчим у пацієнтів III ХП при значенні 24,73 [18,12;32,90] нг/мл на 38,2% порівняно з контрольною групою ( $p < 0,01$ ). При III ХП рівень даного вітаміну реєструвався у межах 20,86 [16,54;26,30] нг/мл і був нижчим майже удвічі відносно контролю ( $p < 0,01$ ) без вірогідної міжгрупової відмінності.

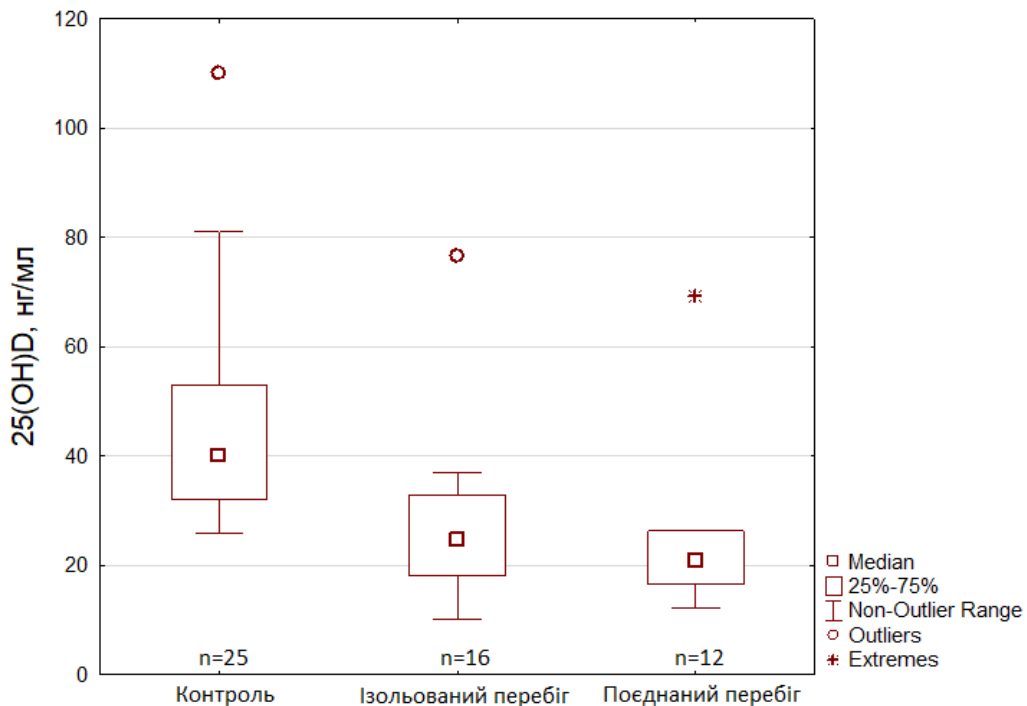


Рис. 7.12. Показники статусу забезпеченості холекальциферолом у пацієнтів з хронічним пієлонефритом на тлі LADA-діабету залежно від варіанту перебігу хронічного пієлонефриту, нг/мл

Отже, дефіцит холекальциферолу у пацієнтів з ХП на тлі LADA реєструвався у більшості пацієнтів незалежно від варіанту перебігу ХП.

За даними лінійно-регресійного аналізу кореляцій між показником статусу забезпеченості холекальциферолом та антропометричними показниками і даними вуглеводного обміну у пацієнтів з LADA та III ХП негативні сильні зв'язки реєструвались між рівнем холекальциферолу та глікемією натще ( $r = -0,952$ ;  $p < 0,05$ ); при III ХП прямі сильні зв'язки було зафіксовано між статусом холекальциферолу та рівнем інсуліну крові ( $r = 0,886$ ;  $p < 0,05$ ), індексом НОМА-IR ( $r = 0,886$ ;  $p < 0,05$ ); сильні зворотні – між холекальциферолом та віком манифестації ЦД ( $r = -0,829$ ;  $p < 0,05$ ).

У разі проведення лінійно-регресійного аналізу кореляцій між показником статусу забезпеченості холекальциферолом та нирковими функціями у пацієнтів з ІІ ХП на тлі LADA загалом та LADA1 зокрема кореляційних зв'язків нами зареєстровано не було, проте у групі пацієнтів з LADA2 сильний зворотний зв'язок було зафіксовано між титрами холекальциферолу та рівнем сироваткового калію ( $r=-0,900$ ;  $p<0,05$ ).

*Висновки по розділу:*

- У пацієнтів з ХХН на тлі ЦД має місце недостатнє забезпечення холекальциферолом, найнижчі рівні якого реєструються у пацієнтів з автоімунним діабетом – на 45,3% при LADA та у 2,1 раза при ЦД1 ( $p<0,001$ ) порівняно з контролем без вірогідної міжгрупової різниці. У групі ЦД2 рівень холекальциферолу є вищим за такий при LADA та ЦД1 на 29,6% ( $p<0,01$ ) та 48,7% ( $p=0,001$ ) відповідно.
- Низький вміст холекальциферолу спостерігається у всіх групах пацієнтів з ХХН на тлі LADA незалежно від фенотипу захворювання та стадії ХХН, що доводить присутність даних розладів на всіх етапах втрати функції нирок. Зниження концентрації холекальциферолу реєструється у всіх групах незалежно від категорії альбумінурії, проте рівень є найнижчим у разі явної протеїнурії (на 37,9% у пацієнтів з А3 у порівнянні з А1 ( $p<0,05$ )).
- У пацієнтів з ХХН на тлі LADA низький вміст холекальциферолу асоціюється із погіршенням компенсації ЦД (вищою глікемією натще та показником  $HbA_{1c}$ , нижчою інсулінпродукуючою функцією, вищими показниками альбумінурії та АКС). При фенотипі LADA2 краще забезпечення холекальциферолом пов'язане з нижчим титр діабетасоційованих автоантитіл antiGAD, нижчим рівнем цистатину С та вищою фільтраційною функцією нирок.
- Дефіцит холекальциферолу у пацієнтів з ХП на тлі LADA реєструвався у більшості пацієнтів незалежно від фенотипу основного захворювання та варіанту перебігу ХП. Результати дослідження, викладені у цьому розділі, висвітлені у друкованих працях

## РОЗДІЛ 8

### АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Цукровий діабет (ЦД) являється складною проблемою сьогодення, оскільки складає значний відсоток навантаження на систему охорони здоров'я усіх країн. Невпинне зростання захворюваності, інвалідності і смертності спонукає науковців та лікарів вивчати дане захворювання, удосконалювати діагностичні підходи, використовувати сучасне патогенетично обґрунтоване лікування, а також наголошувати на необхідності профілактики розвитку як ЦД, так і його ускладнень.

Серед гетерогенних типів ЦД найбільшу увагу на сьогоднішній день привертає латентний автоімунний діабет дорослих (LADA), який поєднує ознаки цукрового діабету 1-го (ЦД1) та 2-го типу (ЦД2) і за оновленою класифікацією Американської діабетичної асоціації (ADA) (2022) відноситься до групи ЦД1 [123].

LADA є доволі поширеним типом діабету, проте недостатньо діагностованим. На відміну від класичного ЦД1, в патогенезі LADA важливу роль відіграє спадково детермінована неавтоімунна дисфункція  $\beta$ -клітин та помірна інсулінорезистентність. Значна частина пацієнтів з LADA залишаються без встановленого діагнозу і, відповідно, без адекватної терапії. Пізніше відносно швидкий розвиток інсулінозалежності примушує замислюватись про правильність встановленого діагнозу, хоча на той час основна маса  $\beta$ -клітин вже загинула [212].

Отже, основою менеджменту LADA повинна стати превенція повної втрати інсулінпродукуючої функції підшлункової залози шляхом вчасної постановки правильного діагнозу.

Хронічна хвороба нирок (ХХН) у пацієнтів з ЦД може розвиватись як ускладнення основного захворювання, або паралельно з ЦД внаслідок недіабетичних причин.

Діабетична хвороба нирок (ДХН) розвивається у всіх пацієнтів з ЦД незалежно від типу, проте з різною частотою та термінами прогресування.

Інфекції сечової системи (ІСС), зокрема хронічний пієлонефрит (ХП), часто розвиваються разом з ЦД, що безумовно ускладнює перебіг основного захворювання, особливо при поєднанні із вже розвиненою ДХН. За даними Faisal A.A. et al. (2017) ХП діагностується у майже третини хворих на ЦД, що вочевидь зумовлено зниженням

імунологічної опірності організму, безпосередньо глюкозурією, яка створює сприятливі умови для розвитку бактеріальної інфекції, порушенням уродинаміки як прояву діабетичної нейропатії, погіршанні кровообігу у самій нирковій тканині, що у свою чергу сприяє подальшій декомпенсації вуглеводного обміну за принципом вадного кола [180].

Кожен із класичних типів діабету має власні підходи до діагностики, лікування та профілактики ниркової дисфункції у даної когорти пацієнтів. Проте LADA, який поєднує ознаки обох класичних типів ЦД і на сьогодні відноситься до групи автоімунного діабету, такого алгоритму не має, оскільки не вивчені особливості ренальних порушень при цьому різновиді діабету, що може призвести до несвоєчасної діагностики ниркових ускладнень та високої частоти розвитку пізніх стадій ХХН.

Дані літератури щодо особливостей перебігу хронічних ускладнень при LADA обмежені. Зокрема повідомляється, що частота макросудинних ускладнень, зокрема атеросклерозу сонної артерії не відрізняється у пацієнтів з LADA у порівнянні з класичним ЦД1 і ЦД2, незважаючи на кращий профіль судинного ризику [105]. За даними інших досліджень (Botnia, Freemantle та HUNT) було встановлено, що ризик серцево-судинної захворюваності та смертності у пацієнтів з LADA є найбільш наближеними до ЦД2.

Діабетична нейропатія при LADA виникає швидше та частіше у порівнянні з ЦД2, що пов'язано з гіршою компенсацією ЦД [202].

Існують тільки поодинокі відомості щодо мікросудинних ускладнень при LADA. Зокрема, тривале спостереження за пацієнтами з цим різновидом діабету виявило нижчий ризик виникнення мікроангіопатій протягом перших дев'яти років після маніфестації, але він зростає у подальшому у порівнянні з ЦД2 [160]. Загалом дані, що стосуються мікросудинних ускладнень у пацієнтів з LADA, особливо ДХН, здебільшого стосуються епідеміології та відрізняються залежно від когорти обстежених пацієнтів, расової належності та діагностичних підходів. При цьому нерозкритим залишається питання особливостей перебігу ХХН при цьому різновиді діабету, не розроблені рекомендації щодо ранньої діагностики, лікування та профілактики, що вказує на актуальність проведення досліджень в цьому напрямку.

Тому ми вирішили удосконалити алгоритм ведення пацієнтів з ХХН на тлі LADA, для реалізації цього дослідити частоту розвитку, діагностичні особливості ХХН при LADA порівняно з пацієнтами з класичними типами ЦД, оцінити особливості клінічного перебігу ДХН та ХП при LADA, залежність основних клінічно-діагностичних проявів ХХН у пацієнтів з LADA від антропометричних параметрів, показників вуглеводного та ліпідного обмінів, показників інсулінорезистентності,  $\beta$ -клітинної функції, маркерів автоімунного діабету, статусу холекальциферолу.

Після попереднього скринінгу нами були обстежені 145 пацієнтів з ЦД та ХХН (71 чоловіка та 74 жінки віком від 19 до 74 років), серед яких 110 пацієнтів із ЦД1 – 40 з класичним ЦД1 та 70 осіб з LADA, а також 35 хворих із ЦД2. Групу контролю склали 25 практично здорових осіб. Пацієнтів з LADA відповідно до основних фенотипів було поділено на 2 групи: LADA1 – фенотип із високими титрами antiGAD  $\geq 180$  Од/мл та LADA2 – із низькими титрами антитіл – від 18 до 180 Од/мл [151].

На момент дослідження тривалість захворювання у хворих на LADA становила 5 років, ЦД1 – 18 років, ЦД2 – 14 років. ДХН була діагностована у 42 пацієнтів з LADA та у 21 пацієнта з ЦД1 та ЦД2. ХП реєструвався у 61 пацієнта – 28 представників групи LADA, 19 хворих з ЦД1 та 14 осіб з ЦД2. У 46% обстежених ХП мав спорадичний перебіг, у 54% – рецидивуючий. На момент обстеження у 43% пацієнтів з ХП реєструвалась ББУ, тоді як 57% були в стадії ремісії.

Для всебічного обстеження пацієнтів з ЦД та представників групи контролю нами були використані наступні методи дослідження: анкетування (для визначення рівнів тривожності та депресії, оцінки якості життя), загальноклінічні (збирання анамнезу, фізикальне обстеження, антропометрія), інструментальні (ультразвукове обстеження нирок, офтальмоскопія), лабораторні (клінічний аналіз крові та сечі, біохімічні аналізи), спектрофотометричні (ліпідний спектр крові), імуноферментні (ідентифікація діабетосоційованих антитіл antiGAD та IA-2 ab, вимірювання сироваткової концентрації цистатину С), імунохемілюмінесцентні (визначення рівнів холекальциферолу, амліну крові).



Беручи до уваги гетерогенність природи LADA та результати багаточисельних досліджень, на першому етапі нашого дослідження ми вирішили визначити терміни маніфестації ХХН у пацієнтів з LADA та порівняти їх із класичними типами діабету.

Як показали результати дослідження, діагноз ХХН у більшості пацієнтів із LADA був встановлений в середньому через 3 роки від початку захворювання, причому значно раніше, ніж при ЦД1 та дещо пізніше порівняно з класичним ЦД2 (при ЦД1 – через 8 років, ЦД2 – в середньому через 2 роки відповідно).

Як відомо, скринінг на предмет ДХН рекомендовано здійснювати через 5 років після маніфестації класичного ЦД1 та одразу на момент постановки діагнозу у разі ЦД2 [55]. Оскільки LADA класифіковано як ЦД1, то відповідно скринінг проводиться згідно настанов, що стосуються автоімунного діабету. Однак, результати нашого дослідження засвідчують, що особи з LADA потребують більш раннього ренального скринінгу порівняно з пацієнтами з класичним ЦД1.

Нами також встановлено, що у разі, якщо причиною ХХН була ДХН, терміни маніфестації ниркових ускладнень збігалися з такими у загальній групі ХХН, проте за наявності ізольованого ХП або його поєднанні з ДХН, діагноз ХХН було встановлено на 7 років раніше, ніж у пацієнтів з ЦД1 та на 1 рік раніше, ніж при ЦД2, хоча практично неможливо точно встановити першочерговість виникнення даних ускладнень.

На нашу думку, більш раннє встановлення діагнозу у пацієнтів з ХП пов'язано із більш вираженою клінічною симптоматикою за рахунок запального процесу.

При розподілі пацієнтів за фенотипами LADA з'ясувалось, що при LADA1, що більш подібний до класичного ЦД1, термін встановлення діагнозу ХХН був на 2 роки пізнішим, ніж при LADA2, який більш наближений до ЦД2.

Таким чином, маніфестація ХХН у пацієнтів з LADA2 подібна до такої в осіб з класичним ЦД2, що вказує на необхідність проведення ренального скринінгу одразу після встановлення діагнозу діабету.

Наступним етапом нашого дослідження було проведення аналізу стадій ХХН та категорій ШКФ у групах пацієнтів з LADA та класичними типами ЦД. Як показали результати, у пацієнтів з LADA найбільш часто (у більше половини обстежених) реєструвалась категорія ХХН III. Друге місце за частотою посідала ХХН II (приблизно

у кожного третього пацієнта), а у решти пацієнтів було виявлено ХХН I (близько 10%) та ХХН IV (біля 5% відповідно). При ЦД1 переважна більшість пацієнтів мали ХХН II (близько 60%) та ХХН III (у понад 30%), у той час як у більш, ніж 80% хворих на ЦД2 встановлено ХХН III і ХХН IV.

На нашу думку, найбільший відсоток пацієнтів з початковими стадіями порушення функції нирок при ЦД1 ймовірно зумовлений своєчасною діагностикою основного захворювання, і, відповідно, більш раннім його контролем, а також тривалішим розвитком класичних мікросудинних ускладнень та їх повільнішим прогресуванням. На відміну від цього, при ЦД2 має місце несвоєчасна діагностика як діабету, так і його ускладнень, а також залученням додаткових патогенетичних механізмів, пов'язаних із інсулінорезистентністю.

У свою чергу, ДХН при LADA, що поєднує риси обох класичних типів ЦД, за перебігом посідає проміжне положення і, відповідно, потребує особливих підходів до діагностики та ведення пацієнтів.

Згідно з рекомендаціями ADA 2022 діагностика ДХН здійснюється за 2-ма основними напрямками: розрахунком фільтраційної здатності нирок та встановленням ступеня альбумінурії [55].

На сьогодні визначення ШКФ вважається основним методом виявлення порушень ниркової функції [7].

Існують декілька методів обчислення ШКФ, які мають різний ступінь валідності. Відповідно до міжнародних протоколів для розрахунку ШКФ рекомендовано використовувати формулу ШКФ<sub>CKD-EPI</sub>, яка враховує концентрацію сироваткового креатиніну, вміст якого залежить від безлічі побічних факторів окрім виключно ниркових [55].

Водночас існують дані, що цистатин С є більш точним ендogenous маркером рівня ШКФ у хворих з прихованими ушкодженнями ниркової тканини у порівнянні з традиційним маркером – креатиніном [31].

Тому з метою оцінки інформативності різних методик ми вирішили відмінності показника ШКФ залежно від існуючих формул, зокрема за цистатином С

(ШКФ<sub>CKD-EPI CysC</sub> та ШКФ<sub>CysC</sub>), за показником сироваткового креатиніну та цистатину С (ШКФ<sub>CKD-EPI creat-cysC</sub>), а також за класичними формулами ШКФ<sub>MDRD</sub> та ШКФ<sub>C-G</sub>.

Було встановлено, що найбільш наближеними до рекомендованої формули ШКФ<sub>CKD-EPI</sub> у пацієнтів з ХХН на тлі LADA є дані, отримані шляхом обчислення за формулами з урахуванням показника сироваткового цистатину С, оскільки у ході дослідження саме ці формули найчастіше підтверджували належність пацієнтів до тієї чи іншої категорії ХХН.

Відомо, що альбумінурія часто буває першим проявом ураження нирок у пацієнтів з ЦД. Проте, на даний час існує безліч робіт, які доводять існування фенотипів ДХН, що перебігають без альбумінурії [92,247]. Тому ми вирішили проаналізувати категорії альбумінурії у пацієнтів з LADA та класичними типами ЦД.

За результатами нашого дослідження у пацієнтів всіх груп переважали категорії альбумінурії А2 (у половини пацієнтів з LADA, у близько 60% – з ЦД1 та ЦД2) та А1 (у близько третини пацієнтів з LADA та ЦД1 та у біля 30% пацієнтів з ЦД2). Слід зазначити, що категорія А3 зустрічалась доволі рідко (у близько 10% при LADA та ЦД1 і біля 15% при ЦД2).

Наступним етапом нашого дослідження було визначення ролі альбумінурії у розвитку та прогресуванні ДХН при LADA.

Вважається, що гломерулосклероз виникає як початкове ураження при ДХН, за яким слідує прогресуючий незворотний фіброз ниркових каналців, що відбувається паралельно з повільним зниженням функції нирок [228]. Пошкодження клубочкового фільтраційного бар'єру призводить до зниження ШКФ у тому числі і через підвищення рівня альбуміну у фільтраті сечі [207]. Гіперглікемія сприяє розвитку клітинного окисного стресу, що призводить до утворення кінцевих продуктів глікації [58]. Внаслідок пошкодження базальної мембрани клубочка збільшується екскрецію альбуміну за рахунок збільшення розміру пор і порушення електричного гомеостазу цієї анатомічної структури. За даними останніх досліджень було доведено значення рецепторного шляху мегалін-кубілін у поглинанні альбуміну клітинами ниркових каналців і патогенезі ДХН [147,150,173].

Як показали результати нашого дослідження, в осіб з ДХН при LADA функція нирок достовірно змінювалась залежно від наявності альбумінурії – рівень альбуміну в сечі зростає, і, як наслідок, відбувалось збільшення показника альбумін-креатинінового співвідношення.

При порівнянні зазначених вище показників у групах з нормоальбумінурією (A-) та альбумінурією (A+) пацієнтів з різними фенотипами LADA, було встановлено, що у категорії A+ рівень альбумінурії зростає у 17 разів та 11 разів при LADA1 та LADA2 відповідно з високим ступенем вірогідності.

АКС статистично значуще збільшувалось у 16 разів при LADA1 та у 7 разів при LADA2 прямопропорційно зростанню альбумінурії. Рівень креатиніну крові був вірогідно меншим на 24% у пацієнтів з A+ проти групи A- при LADA2.

Отже, у пацієнтів з LADA та ЦД2 показники ниркових функцій вірогідно не відрізнялися між групами A- та A+, тоді як при ЦД1 більш суттєве погіршення функції нирок спостерігалось у групі A-, ніж у пацієнтів з A+, що може свідчити про зниження фільтраційної здатності нирок за неальбумінурійними механізмами.

У 2007 році Ініціатива з якості результатів захворювань нирок (KDOQI) запропонувала термін ДХН замість ДН, щоб розширити спектр форм захворювань нирок при ЦД, додавши неальбумінуричний фенотип до вже описаного альбумінуричного [125,242]. Таким чином, було запропоновано використовувати термін ДН лише для специфічної картини підвищеної альбумінурії з подальшою прогресуючою втратою функції нирок.

Фенотипові особливості ДНХ вимагають особливих підходів до діагностики. Ймовірні механізми розвитку зазначених фенотипів представлені на рисунку 8.1 і свідчать про те, що зростанню частоти НАПН сприяє вчасний початок лікування основного захворювання, а також поява нових груп препаратів з нефропротекторним ефектом, які призводять до регресії альбумінурії.

Альбумінурія та ізольоване зниження ШКФ можуть виникати і перебігати разом або окремо як взаємодоповнюючі або «близнюкові» прояви ДХН, і існують два основні шляхи виникнення та прогресування ДХН: альбумінурійний і неальбумінурійний.



Рис. 8.1. Механізми розвитку і прогресування діабетичної хвороби нирок (адаптовано з G. Pugliese et al., 2019 [215]).

На даний час важко дати чіткі характеристики та пояснити патофізіологічні механізми клінічних фенотипів ДХН, оскільки результати досліджень суттєво різняться між собою. Існує гіпотеза щодо переважання макросудинних та тубулоінтерстиційних уражень при НАПН на відміну від класичного АФ з переважним ураженням клубочків нирок, які включають потовщення базальної мембрани гломерул, розширення мезангіуму та гломерулосклероз. На жаль, досі ця інформація не знайшла чіткого підтвердження в гістологічному плані. У одному з досліджень, в яких проводилась біопсія нирок за участі пацієнтів з ЦД2 та різними фенотипами ДХН було виявлено типові гломерулярні ураження як за наявності альбумінурії, так і без неї, у той час як у половини неальбумінурійних пацієнтів реєструвались судинні та тубулоінтерстиційні зміни [75]. Ще в одному дослідженні підтвердився той факт, що гломерулярні, судинні та тубулоінтерстиційні зміни корелювали із втратою ШКФ та були більш характерними для нормоальбумінурії у поєднанні із зниженням ШКФ [81].

Аналізуючи перебіг ДХН у групах пацієнтів з різними типами ЦД було виявлено, що при LADA та ЦД1 переважаними фенотипами є АФ (у близько половини осіб) та НАПН (біля 40% та понад 30% відповідно), а при ЦД2 – всі три фенотипи реєструвались майже з однаковою частотою (близько 30-40%). Привертає увагу висока частота НАПН

при LADA і ЦД1 порівняно з ЦД2. Також слід відзначити, що ПЗН при LADA реєструвалось більш ніж удвічі рідше, ніж при ЦД2, що ймовірно пов'язано з термінами встановлення діагнозу ЦД та початку відповідної терапії.

При аналізі фенотипів ДХН у пацієнтів з різними фенотипами LADA виявилось, що при LADA1 АФ та НАПН траплялись у понад 50% та 30% пацієнтів відповідно, а ПЗН реєструвалось значно рідше (у 16% пацієнтів). Натомість, при LADA2 домінуючим виявився фенотип НАПН – він зустрічався у більшій половині пацієнтів; у близько 35% реєструвався АФ, а ПЗН лише у 13%, що вказує на менш прогресуюче зниження ШКФ у даного фенотипу LADA порівняно з класичним ЦД2.

Виявлення різноманітних фенотипів ДХН в обстежених осіб можна пояснити різницею морфофункціональних змін при кожному з них. АФ є класичним наслідком мікросудинних порушень і, як показав аналіз, є більш характерним для ЦД1. Поява НАПН напряму пов'язана з удосконаленням медикаментозних підходів та появою нових груп антидіабетичних засобів, які дають змогу не тільки зупинити розвиток протеїнурії, але й регресувати вже наявному ураженню нирок. У патогенезі ПЗН важливу роль відіграють як генетично детерміноване пошкодження нирок, так і безпосередньо механізми ураження, зумовлені діабетом, зокрема можливий прогресуючий амیلіоз, викликаний підвищенням секреції панкреатичного гормону амліну, який разом з інсуліном синтезується  $\beta$ -клітинами, тому даний фенотип переважає при ЦД2.

У зв'язку з остаточно незрозумілим патогенезом НАПН і ПЗН, ці два фенотипи повинні бути більш ретельно досліджені для виявлення можливих варіантів їх профілактики та лікування як у пацієнтів з LADA, так і з класичними типами ЦД.

У пацієнтів з ХП на тлі LADA рівні сироваткового креатиніну, сечовини, цистатину С та калію вірогідно зростали із відповідним зменшенням ШКФ, водночас не зазнавали статистично значущих змін щодо груп осіб з класичними типами ЦД.

Залежно від перебігу ХП показники ниркових функцій вірогідно відрізнялися. Зокрема, рівні цистатину С, сироваткового креатиніну та калію при ПП ХП виявились вищими майже удвічі, на близько 20% та на біля 30% за такі у групі ПП ХП відповідно ( $p < 0,05$ ). ШКФ за всіма формулами також реєструвалась нижчою у групі з ПП ХП.

Отже, у пацієнтів з ПП ХП спостерігається вищий ступінь втрати ниркових функцій порівняно з показниками при ПП ХП, що вказує на важкість коморбідного перебігу ДХН та ХП, незалежно від того чи останній є ускладненням ЦД чи самостійним захворюванням на час його маніфестації.

При порівнянні показників альбуміну сечі у пацієнтів з ХП вірогідне зростання високого ступеня реєструвалось у всіх дослідних групах порівняно з контролем: у майже 5 разів при LADA та ЦД2 і у 4 рази при ЦД1 без значущих змін між типами ЦД. Натомість АКС реєструвалося нижчим у 1,7 раза при LADA відносно групи ЦД2 ( $p < 0,05$ ).

Далі ми порівняли особливості змін показників сечі у пацієнтів з ХП залежно від фенотипу LADA, а також від перебігу ХП і не встановили вірогідних змін між рівнем альбуміну сечі та АКС у цих категоріях пацієнтів, хоча вміст альбуміну та АКС при LADA1 були вищими за рівні практично здорових осіб у 5 разів та майже наполовину відповідно, а у разі LADA2 – у 3 рази та майже удвічі відповідно з високим ступенем вірогідності.

При вивченні особливостей емоційно-особистісних розладів у хворих на ХХН на тлі LADA порівняно з класичними типами ЦД було встановлено, що рівень ситуативної тривожності (СТ) та депресії був вищим у пацієнтів з ХХН на тлі LADA та класичного ЦД1, що скоріш за все пов'язано з важчим перебігом автоімунного діабету, необхідністю та неминучістю застосування препаратів інсуліну і вимушеною кардинальною модифікацією способу життя. Аналіз показників тривожності та депресії у хворих на LADA у залежності від стадії ХХН показав, що лише показник СТ є вірогідно вищим у пацієнтів з початковими стадіями ХХН на тлі LADA, у той же час рівні особистісної тривожності (ОСТ) та депресії залишалися незмінними. Також вірогідних змін не було зафіксовано при порівнянні даних показників залежно від тривалості основного захворювання.

На наступному етапі ми вирішили порівняти якість життя (ЯЖ) пацієнтів з ХХН на тлі LADA у порівнянні з класичними типами ЦД, але не виявили значних відхилень у результатах, отриманих за опитувальником SF-12. Кореляційний аналіз показав, що погіршення показників емоційно-особистісних реакцій та ЯЖ асоціювалися із вищим ступенем автоімунітету, більш вираженою дисліпідемією, нижчими рівнями

холекальциферолу, гіршими показниками ниркових функцій та більшим ступенем альбумінурії.

Таким чином, ХХН у пацієнтів з LADA має специфічні особливості перебігу, що потребують окремих підходів до ведення пацієнтів.

Загальновідомо, що гіперглікемія є ключовим механізмом розвитку хронічних ускладнень ЦД, зокрема ХХН. У пацієнтів як з ЦД1, так і ЦД2 тривалий недостатній контроль гіперглікемії призводить до багатьох ускладнень, пов'язаних головним чином з ураженням дрібних та/або великих судин за рахунок глікозилювання сироватки крові та тканинних білків з утворенням кінцевих продуктів глікації, продукції супероксиду, активації протеїнази С (сигнальної молекули, яка збільшує проникність судин та викликає ендотеліальну дисфункцію), збільшення швидкості гексозамінових біосинтетичних та поліолових провідних шляхів, що призводить до накопичення сорбітолу в тканинах, гіпертензії, дисліпідемії, запалення, гіперкоагуляції тощо.

Розлади гомеостазу глюкози вражають приблизно 50% пацієнтів з ХХН I-IV і чинять досить значущий вплив на їх тривалість життя [251].

Проте даних стосовно ролі гіперглікемії у розвитку ХХН у пацієнтів з LADA на сьогодні недостатньо.

Тому на наступному етапі дослідження ми вирішили з'ясувати особливості показників вуглеводного обміну та інсулінорезистентності у хворих на ХХН на тлі LADA залежно від причини, фенотипу захворювання, стадії ХХН та категорії альбумінурії.

Для реалізації поставленого завдання нами досліджувалися показники глікемії та рівень HbA<sub>1c</sub> у пацієнтів з ХХН на тлі LADA порівняно з класичними типами ЦД. Як показали результати дослідження, показники глікемії натще та HbA<sub>1c</sub> у групі ХХН на тлі LADA були значно вищими (на 63% і 72% відповідно) порівняно з практично здоровими особами, але при цьому вірогідної міжгрупової різниці щодо пацієнтів з класичними типами ЦД виявлено не було. Варто зазначити, що у 77% пацієнтів з ХХН на тлі LADA показник HbA<sub>1c</sub> становив більше 7%. При цьому виражена декомпенсація діабету присутня у пацієнтів з LADA як з ДХН, так і з ХП із зростанням HbA<sub>1c</sub> на 73% та на 72% відповідно щодо контролю, тобто незалежно від етіології ХХН.



Отримані результати вказують на недостатню компенсацію LADA, що вкрай негативно впливає на функцію нирок, оскільки гіперглікемія запускає патофізіологічні механізми, що включають зміни гемодинаміки, метаболічні порушення та запалення [275]. При пошкодженні подоцитів цілісність базальної мембрани клубочка порушується і, відповідно, альбумін, а згодом і білки з більшою молекулярною масою можуть просочуватися в сечу. Ці зміни супроводжуються підвищенням тиску в клубочках і прогресуючим зниженням швидкості клубочкової фільтрації. При цьому системна АГ, встановлена у двох третин пацієнтів з LADA, прискорює ці процеси.

На наступному етапі ми проаналізували зміни вищезазначених показників у пацієнтів з ДХН залежно від фенотипу LADA.

Як показали результати дослідження, рівень HbA<sub>1c</sub> виявився нижчим на 14% у групі ДХН на тлі LADA2 відносно LADA1, що вказує на гіршу компенсацію у пацієнтів останньої групи. Варто відзначити, що зазначений показник перевищував рівень 7% у 79% пацієнтів з LADA1 та у 75% - з LADA2.

Гірший показники компенсації вуглеводного обміну при LADA1 можуть бути пов'язані із більшим ступенем ураження інсулярного апарату при даному фенотипі діабету, що у разі відсутності адекватної інсулінотерапії веде до значного порушення вуглеводного обміну.

Кореляційний аналіз показав, що у пацієнтів з ДХН та LADA1 показники вуглеводного обміну погіршуються прямопропорційно віку пацієнтів, водночас обернено – у разі LADA2, що, на нашу думку, пов'язано з особливостями маніфестації кожного окремого фенотипу LADA, ускладненням перебігу LADA2 компонентами метаболічного синдрому та різними підходами до їх менеджменту. При цьому сильніша декомпенсація вуглеводного обміну на тлі швидшої маніфестації ДХН спостерігається у пацієнтів з LADA1, а при LADA2 – навпаки, що може бути наслідком неадекватного лікування діабету у цієї категорії пацієнтів як в аспекті поганого глікемічного контролю, так і несвоечасного скринінгу ДХН.

При аналізі кореляцій між показниками вуглеводного обміну та ниркових функцій у пацієнтів з ДХН на тлі LADA встановлено прямі кореляційні зв'язки

середньої сили між даними глікемії натще та вмістом цистатину С у сироватці крові, що вказує на роль гіперглікемії у розвитку та прогресуванні ДХН.

Традиційно механізм розвитку ДХН є результатом аномального гомеостазу, який включає гемодинамічні порушення, метаболічні розлади та синтез гормонів, таких як Ang-II [241]. Ренін-ангіотензин-альдостеронова система (РААС), утворення кінцевого продукту глікації, активація трансформуючого фактора росту  $\beta$ -1, фактор росту сполучної тканини, протеїнкіназа С, мітоген-активована протеїнкіназа і активні форми кисню є важливими шляхами розвитку та прогресування ДХН. Кожен шлях завдає шкоди через численні медіатори або взаємодіє з іншими шляхами [223]. Проте гіперглікемія і спричинений нею оксидативний стрес вважаються центральними у патогенезі ДХН через підвищення рівня прозапальних білків шляхом проникнення в макрофаги, які виділяють прозапальні цитокіни, що викликають місцеве та системне запалення [286].

Натомість у пацієнтів з ХП на тлі LADA1 виявлені негативні сильні кореляційні зв'язки між рівнем глікемії натще та ШКФ<sub>CKD-EPI</sub> CysC, що свідчить на користь погіршення фільтраційної функції нирок у разі декомпенсації вуглеводного обміну у цієї категорії пацієнтів.

Отримані результати у пацієнтів з ХП можна пояснити тим, що патогенез ЦД тісно пов'язаний зі значним порушенням імунної регуляції. З одного боку, хронічне запалення внаслідок аномальної активації клітин мієлоїдного ряду, таких як нейтрофіли та макрофаги, сприяє прогресуванню діабету, а з іншого боку, опосередковане діабетом зниження регуляції імунного захисту підвищує сприйнятливність до різних інфекцій. ЦД значно впливає на активацію комплементу, хемотаксис нейтрофілів, фагоцитоз, продукцію супероксиду, продукцію прозапальних цитокінів і NETosis, а також на активацію Т/В-клітин, продукцію антитіл та імунологічну пам'ять [201,286]. З іншого боку, глюкозурія, ступінь якої напряму пов'язана з гіперглікемією, разом із вищезазначеними механізмами веде до прогресування ХХН у пацієнтів з ХП, у тому числі на тлі LADA.

На наступному етапі дослідження ми проаналізували показники вуглеводного обміну у пацієнтів з ХХН на тлі LADA залежно від стадії ХХН і визначили, що у всіх

пацієнтів з ХХН спостерігається декомпенсація основного захворювання, але з дещо меншим ступенем прояву при ХХН III-IV більш пізніх стадіях (при ДХН – на 36%), що може бути наслідком, з одного боку, інтенсифікації антидіабетичної терапії, у тому числі за рахунок призначення препаратів інсуліну, з іншого – поступового зменшення активності ниркової інсулінази при прогресуванні ушкодження нирок.

Аналіз показників вуглеводного обміну залежно від категорії альбумінурії в осіб з ХХН показав, що глікемія натще і показник  $HbA_{1c}$  не зазнавали вірогідних міжгрупових відмінностей. Водночас у пацієнтів з ДХН на тлі LADA реєструвалось найбільш суттєве погіршення компенсації у разі категорії A2.

Оскільки LADA є гетерогенним підтипом діабету, що характеризується не тільки руйнуванням острівцевих клітин, опосередкованим аутоімунітетом острівців, а й резистентністю до інсуліну [190], наступний етап нашого дослідження полягав у дослідженні ролі останньої у розвитку ренальних порушень при LADA.

За результатами наших досліджень встановлено, що індекс HOMA-IR у загальній групі пацієнтів з ХХН на тлі LADA не зазнавав статистично значущих змін відносно контролю та інших груп порівняння, водночас даний параметр перевищував нормальні референтні значення у більш, ніж половини пацієнтів. Натомість при ЦД2 індекс HOMA-IR був удвічі вищим у щодо такого у групі контролю (без вірогідних змін щодо групи пацієнтів з LADA).

З огляду на те, що інсулінорезистентність безпосередньо пов'язана з абдомінальним ожирінням, нами досліджено показники ІМТ, ОТ, ОТ/ОС у пацієнтів з ХХН на тлі LADA порівняно з класичними типами ЦД.

Хоча частка пацієнтів з надлишковою масою тіла при ХХН на тлі LADA становила 30%, вірогідного збільшення ІМТ у цієї категорії пацієнтів відносно контролю не зареєстровано. Натомість ОТ при LADA реєструвався вищим на 13% за аналогічний показник у групі класичного ЦД1 з високим ступенем вірогідності. Такі ж тенденції спостерігалися при вивченні співвідношення ОТ/ОС, яке було вищим на 8%, ніж у пацієнтів з класичним ЦД1, але майже на 20% меншим, ніж в групі осіб з ЦД2.

Заслуговує на увагу той факт, що у пацієнтів з ХХН на тлі LADA2 показники інсулінорезистентності суттєво перевищували такі при LADA1. Зокрема, індекс

HOMA-IR у групі LADA2 був значно вищим (у 2,5 раза) відносно LADA1 з високим ступенем вірогідності. Усі антропометричні показники (ІМТ, ОТ, ОТ/ОС) теж вірогідно зростали при фенотипі LADA2 майже на 30%. Таким чином, ступінь інсулінорезистентності та абдомінального ожиріння як складових метаболічного синдрому суттєво зростають у пацієнтів з ХХН на тлі LADA2, що може говорити про патогенетичну та клінічну наближеність даного фенотипу до ЦД2.

На наступному етапі нашого дослідження ми досліджували показники інсулінорезистентності у пацієнтів з LADA залежно від причини ХХН.

У групі ДХН на тлі LADA індекс HOMA-IR вірогідно зростав, а ІМТ, ОТ, ОТ/ОС статистично значуще перевищували відповідні показники не лише у групі контролю, а й у пацієнтів з класичним ЦД1, водночас були вірогідно нижчими, ніж при класичному ЦД2. При цьому індекс HOMA-IR та ІМТ, а також антропометричні показники (ОТ, ОТ/ОС) були значно вищими при ДХН на фоні фенотипу LADA2, що підтверджує провідну роль інсулінорезистентності у розвитку та прогресуванні даного різновиду діабету та його ускладнень.

За даними лінійно-регресійного аналізу кореляцій ми встановили, що вищий ступінь інсулінорезистентності при ДХН на тлі LADA асоціюється із зростанням сироваткового цистатину С, що свідчить про її роль у механізмах ураження нирок при LADA.

У пацієнтів з ДХН, яка перебігає на тлі фенотипу LADA1 зростання АКС асоціюється зі збільшенням ступеня інсулінорезистентності, а при LADA2 – із значною декомпенсацією вуглеводного обміну, що вказує на беззаперечну роль даних механізмів у розвитку та прогресуванні альбумінурийного пошкодження нирок.

Науковцями повідомляється про двонаправлений зв'язок між резистентністю до інсуліну і ХХН. Зокрема, доклінічні дослідження показують, що локальна інсулінорезистентність у клубочкових подоцитах і ниркових каналцях може служити патогенним фактором ХХН при ЦД. При цьому вважається, що початкові вимірювання інсулінорезистентності є прогнозом прогресування ХХН, а уремія при прогресуючій ХХН сама, у свою чергу, пов'язана з погіршенням інсулінорезистентності [8], замикаючи при цьому хибне коло.

ХХН характеризується тривалою циркуляцією у крові уремічних токсинів, які в нормі виділяються нирками і у високих концентраціях негативно впливають на роботу органів та систем [71]. Показано, що сечовина впливає на клітинні функції опосередковано, модифікуючи сироваткові або тканинні сполуки, і безпосередньо через посилення оксидативного стресу [300], який погіршує поглинання глюкози в адипоцитах [62], викликає дисфункцію ентероцитів [280] та ендотелію [62].

На відміну від результатів, отриманих у пацієнтів з LADA та ДХН, в осіб з LADA та ХП не встановлено зростання показників інсулінорезистентності, зокрема індексу НОМА-IR, а маса тіла та показники абдомінального ожиріння зростали тільки при ізольованому перебігу ХП без вірогідних змін при поєднанні ДХН і ХП. На нашу думку, поєднання запалення та механізмів розвитку ДХН веде до гальмування анаболічних процесів та прискорення катаболізму.

Проте аналіз фенотипових особливостей показав, що ступінь інсулінорезистентності при ХП у пацієнтів з LADA2 вірогідно зростає у 3,4 раза щодо LADA1. Також у цієї категорії пацієнтів реєструється збільшення маси тіла та ступеня абдомінального ожиріння, що вказує на ймовірну роль інсулінорезистентності у розвитку ХХН в осіб з ХП при фенотипі LADA2.

Показники інсулінорезистентності не зазнавали достовірних змін між дослідними групами залежно від стадії ХХН, проте у пацієнтів з ДХН ІМТ реєструвався вірогідно вищим у групі ХХН III-IV.

У загальній групі пацієнтів з ХХН на тлі LADA індекс НОМА-IR виявився майже на 50% вищим у пацієнтів з категорією альбумінурії А2 у порівнянні з групою А1, проте не відрізнявся за категорії А3. При цьому показники ІМТ, ОТ, ОТ/ОС перевищували контрольні значення тільки у пацієнтів з категорією А2, що може вказувати на роль інсулінорезистентності у розвитку ранніх ренальних порушень при LADA, а також бути результатом змін метаболізму із зсувом у бік катаболічних процесів при подальшому прогресуванні альбумінурії.

Водночас у пацієнтів з ДХН та LADA зареєстровано зростання індексу НОМА-IR, маса тіла, ОТ в осіб з протеїнурією, що може вказувати на роль

інсулінорезистентності та абдомінального ожиріння у механізмах прогресування дегенеративних процесів у мембранах ниркових клубочків.

Таким чином, поганий глікемічний контроль і високі показники інсулінорезистентності відіграють важливу роль у розвитку і прогресуванні ренальних порушень при LADA. При цьому HOMA-IR та антропометричні показники ІМТ, ОТ, ОТ/ОС разом із показниками компенсації діабету можуть служити прогностичними маркерами прогресування ХХН при цьому різновиді діабету.

Автоімунний ЦД або ЦД1 — це органоспецифічне автоімунне захворювання, яке вражає  $\beta$ -клітини підшлункової залози внаслідок генетично детермінованого запального процесу і призводить до абсолютної інсулінової недостатності. При маніфестації ЦД1 понад 90% пацієнтів мають принаймні одне автоантитіло до компонентів острівців підшлункової залози. Ідентифіковано значне різноманіття специфічних діабетасоційованих автоантитіл, включаючи антитіла до інсуліну, декарбоксилази глутамінової кислоти (GAD) і секреторний білок IA-2, який має домен, подібний до тирозинфосфатази. Ці аутоантитіла є маркерами аутоімунного процесу, а не прямими ефекторами пошкодження. Однак відсутність даних антитіл не виключає діагноз ЦД1. Наявність автоантитіл у родичів хворих на ЦД1 або у здорових осіб має значне прогностичне значення для розвитку захворювання.

Саме тому, на наступному етапі ми проаналізували показники  $\beta$ -клітинної функції та діабет-асоційованих автоімунних порушень у пацієнтів з ХХН на тлі LADA та класичних типів ЦД. Рівень сироваткового інсуліну у пацієнтів з LADA був у 2,5 раза нижчим відносно групи ЦД2 ( $p < 0,01$ ) без змін щодо ЦД1, а вміст С-пептиду вірогідно знижувався відносно групи практично здорових осіб, зростав порівняно з ЦД1, але був нижчим, ніж при ЦД2, що вказує на гетерогенність даного типу ЦД і збережену функцію  $\beta$ -клітин протягом певного часу після маніфестації ЦД.

Відомо, що разом з інсуліном  $\beta$ -клітини острівців Лангерганса продукують ще один гормон – амелін або острівцевий амілоїдний поліпептид [287]. Амелін секретується разом з інсуліном у відповідь на споживання калорій. Основні фізіологічні функції амеліну в підтримці гомеостазу глюкози включають пригнічення вивільнення глюкагону після їжі, уповільнення швидкості випорожнення шлунка та стимуляцію

центру насичення в мозку, зниження апетиту, тим самим забезпечуючи потужний гіпоглікемізувальний ефект [108]. Тому зниження маси  $\beta$ -клітин негативно позначається на зазначених механізмах.

З іншого боку, беззаперечні докази багаточисельних досліджень вказують на чіткий зв'язок панкреатичного амیلіоду з розвитком ЦД [30,56,74]. В умовах гіперсекреції аміліну здатен до агрегації та відкладання у вигляді білка амیلіоду, зокрема в тканинах підшлункової залози та мікросудинному руслі [288]. Проте, олігомери аміліну чинять більшу цитотоксичну дію, на відміну від сформованих депозитів [167].

Водночас роль порушень секреції аміліну у розвитку та прогресуванні ХХН на тлі LADA залишається поза увагою дослідників.

Як показали результати дослідження, ХХН на тлі LADA та ЦД2 супроводжується вираженою гіперамілінемією (у 4,7 раза та 6,8 раза вищий показник, ніж у контролі з високим ступенем вірогідності), що свідчить про патогенетичну подібність даних типів ЦД та можливу роль даного механізму у розвитку ренальних порушень у таких пацієнтів. Проте, у пацієнтів з ЦД1 спостерігається вагомий дефіцит аміліну, що може ускладнювати перебіг діабету, а також негативно впливати на розвиток ускладнень даного захворювання.

Маркери автоімунного діабету були найвищими у групі хворих з ХХН на тлі класичного ЦД1 і не зазнавали вірогідних змін відносно контролю за ЦД2. У пацієнтів з LADA титри antiGAD реєструвались нижчими, ніж при класичному ЦД1, що вказує на менший ступінь діабетосоційованого автоімунітету у цієї категорії пацієнтів.

У пацієнтів з LADA та ДХН результати дослідження вказують на зменшення продукції ендogenous інсуліну, а показники  $\beta$ -клітинної функції посідали проміжне положення між результатами класичних груп ЦД. Натомість рівень амілінемії зростав як при LADA, так і у разі ЦД2, а титри антитіл реєструвались високими при автоімунних типах ЦД із переважанням при класичному ЦД1.

Кореляційним аналізом було встановлено пряму залежність між зменшенням інсулінопродукуючої функції та наростанням концентрації сироваткового креатиніну, гіперкаліємії із зниженням ШКФ.

З одного боку, зменшення маси  $\beta$ -клітин із зниженням продукції ендogenous інсуліну спричиняє декомпенсацію вуглеводного обміну, що, у свою чергу, сприяє прогресуванню ренальних порушень.

З іншого боку, ХХН пов'язана з неповноцінною секрецією інсуліну через пряму токсичну дію сечовини на  $\beta$ -клітини внаслідок посилення оксидативного стресу та білка O-GlcNAcylation [130]. У  $\beta$ -клітині АФК діють як вторинні посередники в секреції інсуліну, стимульованої глюкозою [204], але стійкий окислювальний стрес викликає дисфункцію  $\beta$ -клітин і апоптоз [208]. Надзвичайну чутливість  $\beta$ -клітин до надлишкового виробництва АФК можна пояснити відносно низьким рівнем антиоксидантних ферментів у клітинах [143]. АФК-залежний метаболізм глюкози через гексозаміновий шлях є причиною багатьох побічних ефектів хронічної гіперглікемії [38]. Від 1% до 3% глюкози, яка надходить у клітину, перетворюється гексозаміновим шляхом в уридиндифосфат N-ацетилглюкозамін (UDP-GlcNAc), субстрат для білкового O-GlcNAcylation, оборотної посттрансляційної модифікації, яка характеризується утворенням  $\beta$ -глікозидного зв'язку між гідроксильною групою бічних ланцюгів серину або треоніну та N-ацетилглюкозаміном (GlcNAc) [34,149]. Тривала активація гексозамінового шляху та O-GlcNAcylation погіршують секрецію інсуліну.

В ході кореляційного аналізу встановлено, що у пацієнтів з ДХН на тлі LADA збільшення АКС та зниження ШКФ асоціюються з наростанням гіперамілінемії, що, на нашу думку, може вказувати на пошкодження ниркового фільтру агрегатами  $\beta$ -амілоїду. У свою чергу, за даними літературних джерел ураження ниркової функції призводить до накопичення амліну в організмі [226], спричиняючи більш суттєві порушення різних органів та систем, і таким чином замикається порочне коло.

Наступним етапом нашого дослідження був аналіз показників  $\beta$ -клітинної функції та діабет-асоційованих аутоімунних порушень у пацієнтів з ХП на фоні LADA. Залежно від типу ЦД ми встановили, що синтетична функція  $\beta$ -клітин страждає при LADA і займає проміжне положення між класичними типами ЦД.

При цьому проведення кореляційного аналізу показало, що зниження рівня С-пептиду пов'язане із вищими показниками сироваткового цистатину С та зниженням



ШКФ, що вказує на роль  $\beta$ -клітинної дисфункції, зокрема гальмування інсулінопродукуючої функції, у розвитку ренальних порушень у пацієнтів з ХП на тлі LADA.

На нашу думку, зниження фільтраційної функції нирок на тлі зменшення продукції ендогенного інсуліну у пацієнтів з ХП на тлі LADA пояснюється, з одного боку, декомпенсацією вуглеводного обміну із посиленням глюкозурії, з іншого – погіршенням в системі протиінфекційного імунного захисту, що веде до прогресування ХХН при ХП.

У свою чергу, наростання ниркової фільтраційної дисфункції, зниження ШКФ в осіб з ХП на тлі LADA асоціюється із збільшенням концентрації амліліну у кровоносному руслі, вочевидь за рахунок зниження ниркової елімінації цієї субстанції, що веде до утворення депозитів  $\beta$ -амілоїду та їх накопичення в різних органах і тканинах, зокрема в підшлунковій залозі та нирках, замикаючи при цьому хибне коло.

Заслуговує на увагу той факт, що при ПП ХП як рівень С-пептиду, так і сироваткового амліліну знижувались (були вірогідно меншим у 2 та 3 рази відповідно порівняно з такими у разі ІІ ХП).

У свою чергу, у разі ізольованого ХП наростання рівнів амліліну крові асоціюється зі зменшенням клубочкової фільтрації та вищим ступенем альбумінурії, а високі цифри діабет-асоційованих автоантитіл – із погіршенням як  $\beta$ -клітинної, так і ниркової функцій.

Як показали результати дослідження, при поєднаному перебігу ДХН і ХП (ЗФ ХХН), на відміну від ізольованих форм, спостерігається зниження інсулінпродукуючої функції, що може бути наслідком комплексного впливу хронічного інфекційного та неінфекційного чинників на інсулінпродукуючу функцію підшлункової залози. Гіперамілінемія траплялася лише при ізольованих формах ХП та ДХН, що може вказувати на значну втрату амлілінсинтезуючої функції  $\beta$ -клітин при поєднаному перебігу даних станів.

Проаналізувавши особливості  $\beta$ -клітинної функції та діабет-асоційованих автоімунних порушень у пацієнтів з ХХН на тлі різних фенотипів LADA, ми встановили, що у разі LADA1, на відміну від LADA2 спостерігається депресія інсулінопродукуючої функції острівців (зниження у 2,6 раза за показником інсуліну крові та у майже 3 раза – вмісту С-пептиду), що вказує на ураження  $\beta$ -клітин

підшлункової залози, яке супроводжується розвитком абсолютного дефіциту інсуліну при даному фенотипі захворювання.

Таким чином, інсулінпродукуюча функція у пацієнтів з ХХН на тлі LADA залежить від фенотипу цього різновиду діабету і знижується тільки у разі LADA1, що підтверджує наближеність даного фенотипу до класичного ЦД1.

Як показали результати дослідження, показник сироваткового амліліну реєструвався найвищим при фенотипі LADA2, проте його концентрація зростала і у групі LADA1, що, на нашу думку, може бути результатом зниження ниркової елімінації амліліну при ХХН, зростанням амлілінемії внаслідок інсулінорезистентності при LADA2, а також свідчить про можливість ушкодження нирок агрегатами амлілоїду незалежно від фенотипу основного захворювання.

При порівнянні перебігу ДХН в залежності від фенотипів LADA було встановлено, що у разі LADA1 реєструється інсулінова недостатність та підвищені титри діабет-асоційованих автоантитіл, на противагу результатам групи LADA2 із надлишковою секрецією інсуліну і відсутнім автоімунним компонентом. Концентрація амліліну була значно вищою за контрольний рівень, проте не відрізнялась між дослідними групами.

Лінійно-регресійний аналіз кореляцій показав, що гіперамлілінемія асоціюється зі зниженням показника ШКФ незалежно від фенотипу основного захворювання. При фенотипі LADA2 зростання сироваткових рівнів амліліну супроводжується підвищенням показника цистатину С, наростанням вмісту ендогенного креатиніну та гіперкаліємією. Все це вказує на зв'язок прогресування ренальних порушень із гіперамлілінемією, які можуть розвиватися в результаті ниркового депонування олігомерів амліліну.

У пацієнтів з ХП незалежно від фенотипу LADA інсулінопродукуюча функція зменшувалась, а гіперамлілінемія, як і в осіб з ДХН, переважала у разі LADA2. Показники автоімунітету також були значно вищими при фенотипі LADA1 порівняно з LADA2.

При проведенні кореляційного аналізу встановлено, що в осіб з ХП та фенотипом LADA1 низький показник інсулінемії асоціюється із низькими показниками креатиніну сечі, що свідчить про погіршення фільтраційної здатності нирок при виснаженні

інсулярного апарату, а високі титри автоантитіл – із нижчою ШКФ. У разі фенотипу LADA2 високий вміст С-пептиду асоціюється із вищими показниками альбумінурії та АКС, що свідчить про роль гіперінсулінемії як ключового механізму метаболічного синдрому у розвитку ренальних порушень у даної категорії пацієнтів.

Далі ми з'ясували, що у хворих на LADA ХХН III-IV супроводжується вираженим зниженням показників  $\beta$ -клітинної функції. При цьому гіперамілінемія спостерігалась на всіх стадіях зменшення ШКФ, можливо внаслідок сповільнення вивільнення даного поліпептиду з сечею. При цьому показники діабет-асоційованих автоімунних порушень не залежали від стадій ХХН.

Аналіз даних пацієнтів з ДХН на фоні LADA залежно від стадії ХХН встановив, що при прогресуванні ХХН у пацієнтів відмічається прогресивне зниження інсулінопродукуючої функції, а також зменшення ступеня гіперамілінемії, що може бути наслідком зменшення маси  $\beta$ -клітин.

Вивчення показників  $\beta$ -клітинної функції у пацієнтів з LADA залежно від ступеню альбумінурії показало, що при всіх її категоріях відмічається зменшення продукції ендогенного інсуліну з найбільшим ступенем зазначених змін за наявності протеїнурії. Рівень амліну крові реєструвався найвищим при категоріях А1 та А2, а титри антитіл не зазнавали вірогідних змін залежно від категорії альбумінурії.

У пацієнтів з ДХН на тлі LADA дослідження показників  $\beta$ -клітинної функції залежно від категорії альбумінурії не показало специфічних змін щодо рівнів інсуліну та С-пептиду, проте показник амлінемії у групі А2 зростав у 3,5 раза у порівнянні з відповідним на стадії А1, вочевидь за рахунок зниження елімінації даної субстанції при прогресуванні ХХН.

Лінійно-регресивний аналізом кореляцій доведено, що у пацієнтів з ДХН на тлі LADA збільшення титрів діабет-асоційованих автоімунних маркерів асоціюється зі зниженням інсулінопродукуючої функції  $\beta$ -клітин, нижчими рівнями інсулінорезистентності та кращими показниками антропометрії (масою тіла, ІМТ, співвідношення ОТ/ОС).

Заслуговує на увагу той факт, що високі рівні ІА-2 аб асоціюються зі зниженням ШКФ при ДХН на тлі LADA, що можна пояснити зниженням маси  $\beta$ -клітин, яке веде

до погіршення показників вуглеводного обміну і, як наслідок, прогресування діабетичних ускладнень, зокрема ДХН. У свою чергу, високі рівні автоантитіл при ХХН на тлі фенотипу LADA2 асоціюються із гіршими показниками компенсації ЦД.

Таким чином, погіршення функції нирок у більшості пацієнтів з ХХН на тлі LADA асоціюється зі зростанням ступеня діабет-асоційованого імунітету, втратою інсулінпродукуючої функції  $\beta$ -клітин, гіперамілінемією і залежить від фенотипу захворювання і особливостей перебігу ХХН.

Результати наших досліджень та аналіз даних літератури показали подібність деяких компонентів LADA та ЦД2, що може призводити до зростання серцево-судинного ризику за рахунок артеріальної гіпертензії, ожиріння та дисліпідемії при цьому різновиді діабету [160]. З іншого боку, дисліпідемія відіграє важливу роль у розвитку і прогресуванні ренальних порушень завдяки ряду механізмів взаємообтяження [185].

Тому наступним етапом нашого дослідження було вивчення особливостей перебігу ХХН при LADA залежно від показників ліпідного обміну.

Порівнюючи результати пацієнтів з ХХН на тлі LADA з даними щодо хворих з класичними типами діабету ми з'ясували, що дисліпідемія спостерігалась у всіх дослідних групах: показники були найгіршими у пацієнтів з ЦД2 із найменшим ступенем змін при ЦД1. Група LADA за показниками ліпідного обміну (ЗХ, ХС ЛПНГ, ХС ЛПВГ, ТГ, ІА) посідала проміжне положення між класичними типами ЦД, що свідчить про меншу частоту розвитку дисліпідемії при даному підтипі ЦД зокрема та, відповідно метаболічного синдрому в цілому. Зазначені тенденції спостерігались як у пацієнтів з ДХН, так і з ХП.

Далі ми провели аналіз змін показників ліпідограми у пацієнтів з ХХН на фоні різних фенотипів LADA: рівень ЗХ перевищував контрольний у обох групах (збільшення на 14% при LADA1 та 19% при LADA 2 відповідно, а вміст ХС ЛПНГ був вищим при LADA2 на понад 70% щодо LADA1, а ХС ЛПВГ – меншим на 17 % з високим ступенем вірогідності. Проте рівень ТГ достовірно не відрізнявся між фенотипами LADA. ІА був найвищим при LADA2: на 42% порівняно з LADA1. Водночас у пацієнтів з ДХН вміст ЗХ не зазнавав відмінностей при різних фенотипах

LADA, тоді як ХС ЛПНГ та ІА були вищими при LADA2. Аналогічні тенденції відмічались в осіб з ХП. Усе це вказує на більший ступінь дисліпідемії при фенотипі LADA2 і подібність останнього до класичного ЦД2.

Залежно від стадії ХХН у пацієнтів з LADA вірогідних змін в ліпідогамі зазнали лише показники ХС ЛПВГ із вірогідним зниженням на 12% та ІА із статистично значущим зростанням на 12% відповідно при співставленні результатів груп ХХН I-II/ХХН III-IV, що свідчить про декомпенсацію ліпідного обміну на початкових стадіях ХХН і може бути пов'язане з недостатньою увагою до дисліпідемії як компонента метаболічного синдрому у цієї категорії пацієнтів.

Залежно від категорії альбумінурії зареєстровано вірогідне перевищення рівня ТГ на понад 60% у пацієнтів з категорією альбумінурії А3 порівняно з аналогічним показником групи А2. Решта даних були без суттєвих міжгрупових розбіжностей, хоча значно перевищували рівні практично здорових осіб. Аналогічні тенденції зареєстровано в осіб з ДХН.

На наступному етапі нашого дослідження ми вивчали показники ліпідного обміну у пацієнтів з LADA залежно від причини ХХН і з'ясували, що ЗХ у пацієнтів з ДХН був на понад 20% вірогідно вищим порівняно з контролем; при ЗФ значення його статистично значуще зростало відносно контролю на 8%, але було нижчим на 11% відносно групи ДХН. Вміст ліпопротеїнів пофракційно, ТГ та ІА визначалися без вірогідних змін між дослідними групами.

Дані лінійно-регресійного аналізу кореляцій між показниками ліпідного обміну та антропометрії, фізикального обстеження,  $\beta$ -клітинної функції у пацієнтів з ДХН на тлі LADA виявили пряму залежність середньої сили між вмістом ХС ЛПНГ та інсулінпродукуючою функцією за показниками інсуліну, С-пептиду та рівнем інсулінорезистентності, між концентрацією ТГ та компенсацією діабету, зворотну – між ХС ЛПНГ та показниками діабет-асоційованого автоімунітету і титрами холекальциферолу, а також ХС ЛПВГ та ступенем амілінемії.

При цьому у пацієнтів з ДХН на тлі фенотипу LADA1 високі показники ЗХ асоціювалися із нижчими рівнями С-пептиду, а при LADA2 низький показник ХС ЛПВГ – із гіперамілінемією, що може бути наслідком декомпенсації ліпідного

обміну при маніфестації основного захворювання та зменшенням дисліпідемії у подальшому на фоні відповідної гіполіпідемічної терапії.

На особливу увагу заслуговує встановлений зворотній зв'язок у пацієнтів з ХХН на тлі LADA між зростанням ХС ЛПНГ та зниженням ШКФ, а також кращими показниками фільтраційної функції нирок у разі вищих значень ХС ЛПВГ, зокрема в осіб з фенотипом LADA2. Кореляційний зв'язок середньої сили був встановлений між зростанням показника ЗХ та прогресуванням альбумінурії.

Таким чином, зростання рівня ЗХ та ХС ЛПНГ у пацієнтів з ДХН на тлі LADA асоціюється з вищими показниками інсулінопродукуючої функції підшлункової залози та інсулінорезистентності, а краща забезпеченість ХС ЛПВГ – з нижчими титрами діабетасоційованих автоантитіл та кращими показниками фільтраційної функції нирок. Все це вказує на роль дисліпідемії у розвитку ниркових порушень у пацієнтів з LADA, насамперед з фенотипом LADA2.

Ще у 1995 році групою науковців була розроблена концепція ліпонефротоксичності, спричиненої альбумінурією [246]. Вони припустили, що жирні кислоти накопичуються в проксимальних каналцевих клітинах після ендцитозу альбуміну, навантаженого жирними кислотами, а також за допомогою специфічних транспортерів жирних кислот. Виражена альбумінурія призводить до синтезу та накопичення тригліцеридів. Накопичені жирні кислоти, розчинені в ендцитованому альбуміні, є потужними хемоаттрактантами, які запускають макрофаги *in vivo*, тоді як каналцеві сегменти, інкубовані з альбуміном, збідненим жирними кислотами, не викликають хемопривабливості макрофагів.

Використовуючи модель метаболічного синдрому зі спадковою гіпертригліцеридемією у щурів, Markova et al. [163] повідомили про накопичення в нирковій корі нейтральних ліпідів і ТГ, а не холестерину, пов'язане з підвищеною екскрецією із сечею медіаторів запалення МСР-1, ІЛ-6 та ІЛ-8 і зниженням секреції епідермального фактора росту, що передували появі мікроальбумінурії. Накопичення ліпідів було продемонстровано в проксимальних тубулярних клітинах, але спосіб накопичення, ймовірно, через ендцитоз, не був розглянутий. Дійсно,

ліпонефротоксичність не може бути викликана виключно поглинанням жирних кислот, розчинених у відновленому альбуміні.

S.Khan et al. (2020) [127] припустили, що жирні кислоти можуть потрапляти безпосередньо в проксимальні тубулярні клітини хворих на ЦД за допомогою транспортного білка жирних кислот FATP2 і виявили, що миші з діабетом, які схильні до ХХН і не мають FATP2, демонстрували нормалізацію ШКФ, зниження альбумінурії, покращену гістопатологію нирок і більшу тривалість життя порівняно з тваринами з діабетом, які експресують FATP2.

Таким чином, альбумінурія та ліпонефротоксичність можуть бути двонаправленими, тобто запобігання альбумінурії може призупинити проксимальну ліпідопосередковану тубулопатію, а ослаблення накопичення ліпідів у клітинах проксимальних каналців може відновити їх функцію, покращуючи повторне захоплення альбуміну каналцями та зменшуючи альбумінурію [107].

Як показали результати дослідження, показники ліпідного обміну у пацієнтів з LADA та ХП були значно вищими, ніж у контролі, проте без достовірної різниці між групами ІІ ХП та ІІІ ХП.

Встановлено, що високі показники інсулінопродукуючої функції підшлункової залози та низький ступінь автоімунітету в осіб з ХП на тлі LADA асоціюються із вищим ступенем дисліпідемії незалежно від фенотипу.

У свою чергу, високі рівні ХС ЛПНГ та ІА пов'язані із нижчою ШКФ, а ЗХ та ТГ – із декомпенсацією вуглеводного обміну як у разі фенотипу LADA1, так і LADA2.

Зазначені результати підтверджують важливу роль дисліпідемії в ураженні ниркових функцій у пацієнтів з ХП на тлі LADA.

Узагальнений аналіз показників антропометрії, вуглеводного та ліпідного обмінів, артеріального тиску показав, що МС є поширеним симптомокомплексом при ХХН та LADA і трапляється у кожного другого пацієнта, а при фенотипі LADA2 його поширеність наближається до такої при ЦД2 і становить майже 80%. Компоненти метаболічного синдрому за ступенем прояву патологічних змін посідають проміжні позиції між класичними ЦД1 і ЦД2 і є найбільш суттєвими при LADA2-фенотипі, залежать від титрів antiGAD та ступеня інсулінорезистентності.

З огляду на це, незважаючи на належність LADA згідно сучасної класифікації до ЦД1, пацієнти з фенотипом LADA2 становлять групу високого серцево-судинного ризику і потребують відповідного скринінгу, заходів лікування і профілактики кардіоваскулярних захворювань, рекомендованих для осіб з ЦД2.

Останнім часом з'явилося багато відомостей про роль дефіциту холекальциферолу у розвитку автоімунних захворювань, зокрема ЦД1. Також існують дані щодо значення його дефіциту у розвитку інсулінорезистентності [49,89,273,277]. Водночас в літературі практично відсутні дані щодо ролі недостатності або дефіциту холекальциферолу у розвитку та прогресуванні LADA та його ускладнень, хоча існують дані, що щотижневе споживання жирної риби асоціюється зі зниженим ризиком розвитку LADA [153].

Тому на наступному етапі дослідження ми вивчали особливості статусу забезпеченості холекальциферолом у пацієнтів з ХХН на тлі LADA.

Як показали результати дослідження, вміст холекальциферолу був вірогідно нижчим у дослідних групах порівняно з контрольною: майже на 50% при ХХН на тлі LADA, удвічі – при ЦД1 та практично на третину при ЦД2 з високим ступенем вірогідності. При порівнянні даних пацієнтів з LADA та ЦД1 вірогідної міжгрупової різниці виявлено не було, у той же час у групі ЦД2 рівень холекальциферолу реєструвався найвищим (на 30% за такий при LADA та майже на 50% при ЦД1 відповідно).

Відповідно до рекомендацій Ендокринного товариства, концентрації холекальциферолу  $< 20$  нг/мл визначаються як дефіцит, концентрації між 21 і 29 нг/мл як недостатність, а сироваткові рівні  $> 30$  нг/мл як нормальні [299]. У пацієнтів з ХХН на тлі LADA дефіцит даного гормону був зафіксований у 47% пацієнтів, недостатність – у 33%, і тільки у близько 20% реєструвались нормальні рівні. Залежно від фенотипу LADA нормальний рівень холекальциферолу був у 11% осіб з LADA1 та у 28% пацієнтів з LADA2, недостатність визначалась у близько 28% та 39%, а дефіцит – у 61% та 33% хворих відповідно.

Варно відзначити, що суттєвий дефіцит холекальциферолу встановлено у пацієнтів з LADA як при ДХН, так й при ХП (у близько 55% та 36% відповідно).



Недостатність реєструвалась у 27% та 43% відповідно, а у решти хворих сироватковий рівень даного вітаміну відповідав нормальним значенням.

На наступному етапі нами було визначено роль статусу забезпеченості холекальциферолом у розвитку ДХН у пацієнтів на фоні LADA. Так, вміст холекальциферолу був вірогідно нижчим у дослідних групах порівняно з контрольною: більш ніж у 2 рази при LADA та ЦД1, а також на 67% при ЦД2 з високим ступенем вірогідності. У групі пацієнтів з ЦД2 рівень холекальциферолу реєструвався наполовину вищим відносно значення пацієнтів LADA та на 40% щодо класичного ЦД1.

У пацієнтів з ХП та LADA вміст холекальциферолу був вірогідно нижчим у дослідних групах LADA та ЦД1 порівняно з контрольною на 38% та відповідно більш ніж у 2 рази з високим ступенем вірогідності. При ЦД2 даний показник статистично значуще перевищував такий у групі ЦД1 у 2 рази без вірогідної різниці при порівнянні з групою контролю та LADA.

При порівнянні отриманих показників статусу холекальциферолу в осіб з ХХН залежно від фенотипу LADA з'ясувалось, що у пацієнтів з LADA1 рівень холекальциферолу був нижчим у 2,4 рази порівняно з контролем з високим ступенем вірогідності, а при LADA2 – нижчим на 38% щодо групи контролю, але вищими майже наполовину за такий при LADA1. Отримані результати свідчать про виражений дефіцит даного вітаміну при ХХН на тлі LADA незалежно від фенотипу захворювання, проте з більшим ступенем недостатності у пацієнтів з LADA1. У пацієнтів з ДХН на тлі LADA встановлені аналогічні тенденції. Зокрема, при порівнянні результатів груп LADA1/LADA2 рівень холекальциферолу виявився вірогідно нижчим на 40%.

При ХП холекальциферол реєструвався нижчим щодо контрольного показника на 44% при LADA1, а при LADA2 не відрізнявся щодо результатів контрольної групи та LADA1.

За допомогою кореляційного аналізу у пацієнтів з ХП виявлені асоціації між зниженим вмістом холекальциферолу та декомпенсацією глікемії натще, при фенотипі LADA1 – із старшим віком на час маніфестації, що проявляється зниженням ШКФ та гіперкаліємією, а у разі LADA2 – з більш молодшим віком пацієнтів та суттєвою декомпенсацією вуглеводного обміну.

Заслужує на увагу той факт, що зниження рівня холекальциферолу при ХП та фенотипі LADA1 асоціювалось із пригніченням ШКФ.

У пацієнтів з LADA залежно від стадії ХХН рівень холекальциферолу реєструвався нижчим приблизно на 50% у всіх дослідних групах відносно контролю з високим ступенем статистичної значущості, проте без вірогідної міжгрупової різниці, що доводить присутність його дефіциту на всіх етапах втрати функції нирок. Подібні закономірності встановлені при ДХН на тлі LADA.

Рівень холекальциферолу у пацієнтів з усіма категоріями альбумінурії був вірогідно нижчим за контрольний. У пацієнтів групи А3 рівень даного вітаміну був нижчим на 38%, ніж при А1, що свідчить про вищий ступінь його дефіциту у разі наявної протеїнурії.

Дані лінійно-регресійного аналізу кореляцій показали, що вищий ступінь дефіциту холекальциферолу у хворих на ДХН та LADA асоціювався з гіршою компенсацією діабету, нижчою інсулінпродукуючою функцією та зростанням альбумінурії. У разі фенотипу LADA2 були виявлені додаткові асоціації між зниженням рівня даного вітаміну при вищих показниках діабет-асоційованого імунітету, вищих титрах сироваткового цистатину С та гіршою фільтраційною здатністю нирок.

Вміст холекальциферолу виявився нижчим у пацієнтів ІІ ХП та ІІІ ХП на 38% та майже удвічі порівняно з контрольною групою відповідно без вірогідної міжгрупової відмінності. Також ми з'ясували, що у пацієнтів з LADA та ІІ ХП нижчий статус забезпеченості холекальциферолом асоціювався із погіршенням компенсації ЦД, а при ІІІ ХП – із зниженням  $\beta$ -клітинної функції та вищим ступенем інсулінорезистентності, а також старшим віком пацієнтів при маніфестації основного захворювання.

Вважається, що у пацієнтів з ХХН дефіцит холекальциферолу розвивається через дієтичні обмеження та наявність коморбідних захворювань, що можуть впливати на госпіталізацію та рухливість із потенційним зниженням інсоляції [16,299]. Крім того,  $1\alpha$ -гідроксилювання 25(OH)D порушується внаслідок пошкодження тканини нирок. При цьому довготривала недостатність 25(OH)D і  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  і вторинний гіперпаратиреоз призводять до широкого спектру пошкоджень кісток, які зазвичай зустрічаються у популяції ХХН/МКР, відомих як хронічна хвороба нирок – мінеральні

та кісткові розлади [65]. Тому пацієнти з ХХН зазвичай потребують суплементації даного вітаміну, переважно препаратами на основі холекальциферолу та кальцифедіолу [16], проте конкретних рекомендацій з приводу цього питання на сьогодні немає.

Аналіз результатів власних досліджень та даних літературних джерел дозволили встановити ймовірний механізм розвитку ренальних порушень у пацієнтів з LADA (рис. 8.2).

Відповідно до наведених механізмів, у пацієнтів з LADA високі титри діабет-асоційованих антитіл ведуть до пошкодження бета-клітин, розвитку інсулінової недостатності та гіперглікемії з активацією процесів вільнорадикального окиснення, неферментативного глікозилювання білків, активації протеїнкінази С, поліолового шляху метаболізму глюкози, запалення і, як наслідок, ендотеліальної дисфункції, гемореологічних порушень, що спричиняє розвиток діабетичних мікроангіопатій, зокрема ДХН. При цьому глюкозурія на тлі порушень з боку системи імунного захисту сприяє виникненню інфекції сечових шляхів. Водночас притаманна LADA інсулінорезистентність, особливо при LADA2, створює додаткові передумови до ураження нирок через розвиток артеріальної гіпертензії, ожиріння, дисліпідемії, гіперамілінемії та гіперкоагуляції. З іншого боку, розвиток ХХН спричиняє посилення інсулінорезистентності, порушення інсулінопродукуючої функції, артеріальної гіпертензії, гіперамілінемії, а також дефіциту холекальциферолу (який асоційований із зростанням автоімунітету та інсулінорезистентності), замикаючи при цьому хибне коло.

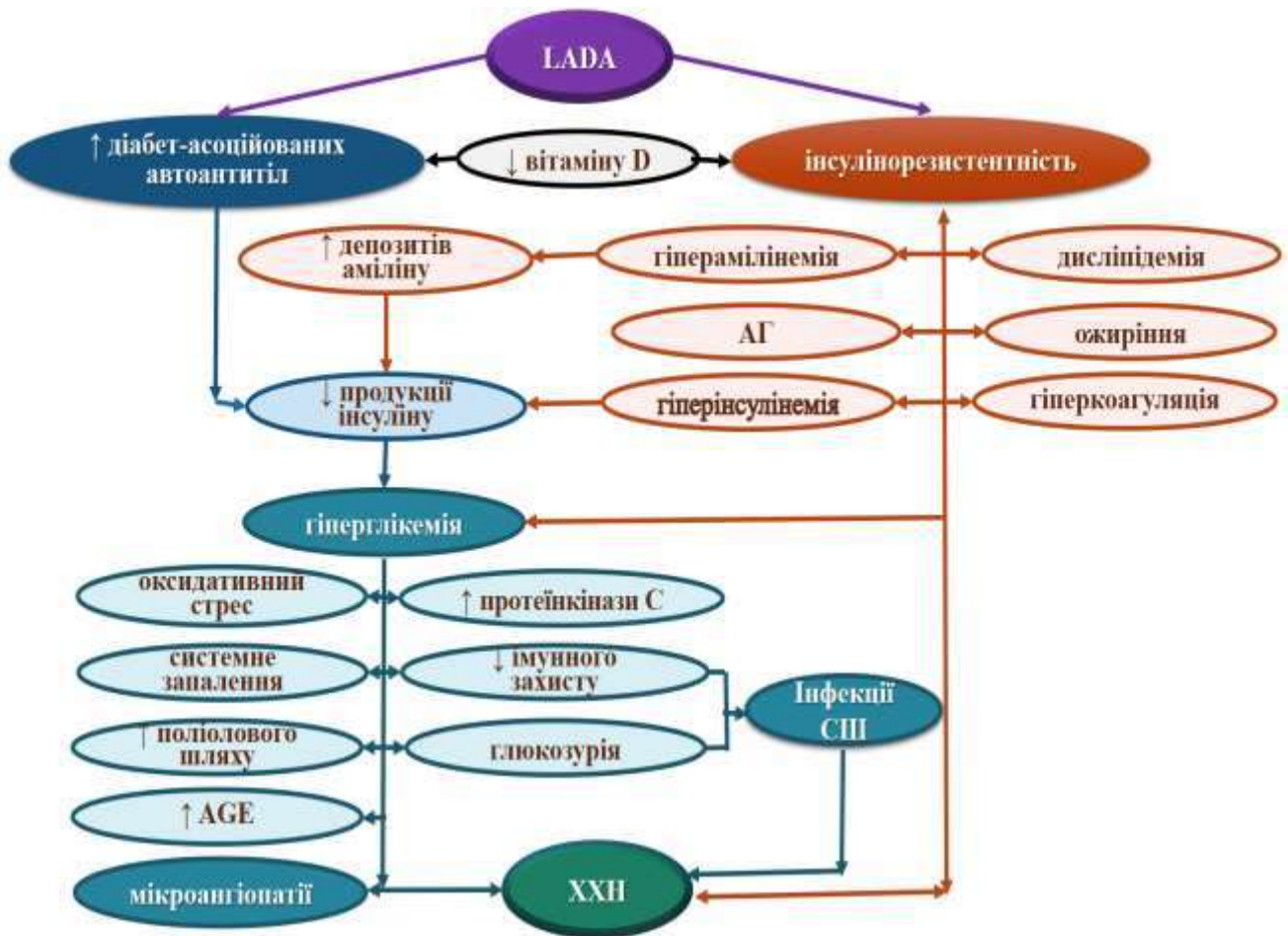


Рис. 8.2. Патогенетичні механізми розвитку ХХН при LADA

Таким чином, аналізуючи все вищевказане, можна дійти висновку, що особливості механізмів розвитку ниркових порушень при LADA порівняно з класичними типами ЦД ведуть до відмінностей у перебігу ХХН, що вимагає особливого підходу до діагностики та лікування цього захворювання.

З огляду на це нами запропонований удосконалений алгоритм введення пацієнтів з ХХН на тлі LADA на підставі отриманих в ході дослідження результатів, даних літератури [65] та рекомендацій щодо менеджменту ХХН, який включає оцінку чинників ризику, скринінг, діагностику, лікування (немедикаментозне, патогенетичне, симптоматичне) та подальший моніторинг (табл. 8.1).

Таблиця 8.1

### Алгоритм введення пацієнтів з ХХН на тлі LADA

#### Встановлення діагнозу LADA

<p style="text-align: center;"><b>Оцінка чинників ризику</b></p> <p><b>Анамнез:</b> тривалість LADA, вік манифестації, особливості способу життя, шкідливі звички, сімейний анамнез, коморбідні захворювання;</p> <p><b>Дані обстеження:</b> ІМТ, ОТ (ОТ/ОС), АТ, глюкоза крові, HbA<sub>1c</sub>, antiGAD (із встановленням фенотипу LADA), С-пептид, ліпіди крові; Оптимально: показники тривожності, депресії, індекс НОМА (особливо при LADA2), ІСАаб, холекальциферол, амелін.</p>	<p style="text-align: center;"><b>Скринінг ХХН</b></p> <p><b>Час проведення:</b> • одразу після діагностики LADA;</p> <p><b>Обстеження:</b> • креатинін, сечовина крові, ШКФ за СКД-ЕРІ; • цистатин С, ШКФ за цистатином С (ШКФ<sub>СКД-ЕРІ cysC</sub>), ШКФ за цистатином С та креатиніном (ШКФ<sub>СКД-ЕРІ creat-cysC</sub>) (оптимально); • альбумін, креатинін сечі, АКС.</p>
<p><b>Діагностика</b></p>	
<p style="text-align: center;"><b>Методи дослідження:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• об'єктивне обстеження;</li> <li>• креатинін, сечовина крові, цистатин С (оптимально);</li> <li>• ШКФ за СКД-ЕРІ, ШКФ за цистатином С (ШКФ<sub>СКД-ЕРІ cysC</sub>), ШКФ за цистатином С та креатиніном (ШКФ<sub>СКД-ЕРІ creat-cysC</sub>) (оптимально);</li> <li>• альбумін, креатинін сечі, АКС;</li> <li>• цитологія осаду сечі, за необхідності – посів сечі з ідентифікацією збудника;</li> <li>• УЗД нирок/судин (ангіографія за показами).</li> </ul>	<p style="text-align: center;"><b>Формулювання діагнозу:</b></p> <p>Встановлення:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• причини ХХН (ДХН, ХП, інші);</li> <li>• стадії ХХН (G1-5);</li> <li>• категорії альбумінурії (A1-3);</li> <li>• фенотипу ДХН.</li> </ul>
<p><b>Лікування</b></p>	
<p><b>Корекція чинників ризику:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• модифікація способу життя (низьковуглеводна / середземноморська, за необхідності – низькокалорійна дієта, адекватне фізичне навантаження), нормалізація ІМТ, ОТ, ОТ/ОС;</li> <li>• відмова від куріння, алкоголю, при категорії альбумінурії А3 – обмеження споживання білка до 0,8 г/кг/добу і кухонної солі;</li> <li>• відміна нефротоксичних препаратів, обережність при проведенні R-контрастних процедур (особливо при ШКФ &lt; 60 мл/хв/1.73м<sup>2</sup>).</li> </ul>	
<p><b>Патогенетичне лікування</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• досягнення цільових рівнів глікемії та HbA<sub>1c</sub>: лікування LADA відповідно до рекомендацій Міжнародного експертного консенсусу з LADA [45], рекомендацій ADA 2022 [12] та консенсусу EASD/ADA 2022 [63], призначення метформіну (особливо пацієнтам з LADA2), відміна препаратів сульфонілсечовини, надання переваги препаратам з доведеним ренопротекторним ефектом (інгібітори НЗКТГ-2 з обережністю, особливо при LADA1 через ризик розвитку ДКА), своєчасна інсулінотерапія при зниженні С-пептиду (особливо при LADA1);</li> <li>• нормалізація АТ (АГ-терапія для досягнення цільового АТ: &lt;130/80 мм рт.ст. за наявності високого кардіоваскулярного ризику, &lt;140/90 мм рт.ст. – при низькому ризику кардіоваскулярних ускладнень; препарати вибору – іАПФ, БРА);</li> <li>• нормалізація ліпідного обміну (статици за показами);</li> <li>• призначення препаратів вітаміну D (за показами, особливо при альбумінурії А3);</li> <li>• призначення пребіотиків, пробіотиків (за показами).</li> </ul>	
<p><b>Терапія ХХН:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ренопротекторна терапія: іАПФ/БРА, іНЗКТГ-2 (з обережністю, особливо при LADA1 через ризик розвитку ДКА), антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів;</li> <li>• При загостренні ХП – антибактеріальні засоби;</li> <li>• Симптоматичне лікування: корекція порушень фосфорно-кальцієвого обміну, анемії (засоби, що стимулюють еритропоез, препарати заліза), діуретики, сорбенти тощо;</li> <li>• Нирковозамісна терапія, трансплантація нирки.</li> </ul>	

Таблиця 8.1 (продовження)

**Подальший моніторинг**

- HbA<sub>1c</sub>: 1 раз на 3 місяці;
- С-пептид: у пацієнтів на ПЦЗ – при LADA2 щорічно, при LADA1 – 1 раз на 6 місяців;
  - Загальний Hb і Ht крові: при ХХН III – 1-2 рази на рік, ХХН IV – 3-4 рази на рік, ХХН V або за необхідності оцінки симптомів / корекції терапії – кожні 1–3 місяці; за наявності альбумінурії А3 – щонайменше 2 рази на рік;
  - Альбумінурія: альбумін, креатинін сечі, АКС: при ХХН III – 1-2 рази на рік (при LADA1 щонайменше 2 рази на рік), ХХН IV – 3-4 рази на рік, ХХН V або за необхідності оцінки симптомів / корекції терапії – кожні 1–3 місяці, за наявності альбумінурії А2 – щонайменше 2 рази на рік, А3 – 4 рази на рік;
- Рівень АТ: щоденно;
- Креатинін і сечовина сироватки: при ХХН III – 1-2 рази на рік, ХХН IV – 3-4 рази на рік, ХХН V або за необхідності оцінки симптомів / корекції терапії – кожні 1–3 місяці. За наявності альбумінурії категорії А2 – щонайменше 1 раз на рік, А3 – 4 рази на рік;
- ШКФ (СКД-ЕРІ): при ХХН III – 1-2 рази на рік, ХХН IV – 3-4 рази на рік, ХХН V або за необхідності оцінки симптомів / корекції терапії – кожні 1–3 місяці. За наявності альбумінурії категорії А2 – щонайменше 1 раз на рік, А3 – 4 рази на рік;
- Оцінка зниження ШКФ – щонайменше 1 раз на рік;
- Альбумін сироватки: при ХХН IV-V та/або за наявності альбумінурії А3 – 2 рази на рік при нормальних показниках;
- Ліпіди сироватки: щорічно (1 раз на 3 місяці при лікуванні статинами), при альбумінурії А3 – щонайменше 2 рази на рік, ХХН IV-V – 4 рази на рік);
- Кальцій (загальний та іонізований) і фосфор плазми: при ХХН IV-V – 1 раз на місяць;
- Паратгормон: при ХХН IV-V – 1 раз на рік;
- Маркери гепатиту: при ХХН IV-V – 1 раз на рік;
- ЕКГ, ЕхоКГ: щорічно і за показами, ХХН IV-V – щоквартально і за показами;
- Очне дно: щорічно і за показами, при ХХН IV-V – щоквартально і за показами;
- Дослідження невропатії: за призначенням невролога;
- Огляд стоп: при кожному відвідуванні лікаря;
- Показники тривожності, депресії, консультація психолога: за показами.

Таким чином, дослідження частоти розвитку, клінічно-діагностичних особливостей ХХН на тлі LADA порівняно з класичними типами ЦД, залежно від антропометричних параметрів, показників вуглеводного та ліпідного обмінів, інсулінорезистентності,  $\beta$ -клітинної функції, маркерів автоімунного діабету, статусу холекальциферолу разом з аналізом даних літератури дозволили встановити чинники ризику, механізми розвитку і прогресування ренальних порушень при LADA та удосконалити алгоритм ведення пацієнтів з ХХН при цьому різновиді діабету.

## ВИСНОВКИ

У дисертації наведене теоретичне узагальнення результатів комплексного дослідження частоти розвитку, клінічно-діагностичних особливостей хронічної хвороби нирок на тлі латентного автоімунного діабету дорослих порівняно з класичними типами цукрового діабету залежно від показників вуглеводного та ліпідного обмінів, інсулінорезистентності,  $\beta$ -клітинної функції, маркерів автоімунного діабету, статусу холекальциферолу, що дозволило встановити чинники ризику, механізми розвитку і прогресування ренальних порушень при латентному автоімунному діабеті дорослих та нове вирішення науково-практичного завдання – удосконалити алгоритм ведення пацієнтів з хронічною хворобою нирок та латентним автоімунним діабетом дорослих.

1. Хронічна хвороба нирок на тлі латентного автоімунного діабету дорослих діагностується після маніфестації діабету значно раніше, ніж при цукровому діабеті 1-го типу (у середньому через 3 роки), супроводжується зниженням якості життя, зростанням депресії, тривожності ( $p < 0,05$ ). При діабетичній хворобі нирок на тлі латентного автоімунного діабету дорослих за частотою переважають ХХН III стадії (у 54,7%) та категорія альбумінурії A2 (у 50%). Зниження швидкості клубочкової фільтрації за цистатином C при фенотипі LADA2 асоціюється із зростанням альбумін-креатинінового співвідношення ( $r = -0,598$ ;  $p < 0,05$ ). При цьому переважає альбумінурійний (у 46,5%) та неальбумінурійний (у 37,2%) фенотипи з подібними тенденціями при цукровому діабеті 1-го типу, у той час як при діабеті 2-го типу домінує прогресуюче зниження функції нирок. При LADA1 альбумінурійний та неальбумінурійний фенотипи трапляються із однаковою частотою, натомість, при LADA2 переважає останній.

2. В осіб з хронічним пієлонефритом на тлі латентного автоімунного діабету дорослих найбільш поширеним є рецидивуючий перебіг захворювання (у 54,1%). При поєднаному перебігу хронічного пієлонефриту та діабетичної хвороби нирок спостерігається вищий ступінь втрати ниркової функції порівняно з показниками при ізольованому перебігу, що вказує на тяжкість даної коморбідності.

3. У пацієнтів з хронічною хворобою нирок на тлі латентного автоімунного діабету дорослих незалежно від етіології має місце незадовільний глікемічний контроль, який реєструється на всіх стадіях захворювання і не залежить від категорії альбумінурії. Показник глікованого гемоглобіну в осіб з LADA1 перевищує такий при LADA2, при діабетичній хворобі нирок асоціюється із її прискороною маніфестацією, при LADA2 – із зростанням альбумін-креатинінового співвідношення ( $r=0,418$ ;  $p<0,05$ ), а при хронічному пієлонефриті – із зниженням швидкості клубочкової фільтрації ( $r=0,815$ ;  $p<0,05$ ).

4. Ступінь інсулінорезистентності та абдомінального ожиріння у пацієнтів з хронічною хворобою нирок на тлі латентного автоімунного діабету дорослих посідають проміжні позиції між класичними типами захворювання, суттєво зростають при LADA2 і є високими при діабетичній хворобі нирок без вірогідних змін при хронічному пієлонефриті. Зростання інсулінорезистентності реєструється лише в осіб з наявною альбумінурією. В осіб з LADA1 зростання показника альбумін-креатинінового співвідношення асоціюється зі збільшенням інсулінорезистентності ( $r=0,479$ ;  $p<0,05$ ), а при LADA2 зниження фільтраційної функції нирок – зі збільшенням індексу маси тіла ( $r=-0,485$ ;  $p<0,05$ ) та обводом талії ( $r=-0,483$ ;  $p<0,05$ ).

5. У пацієнтів з латентним автоімунним діабетом дорослих відбувається втрата інсулінопродукуючої функції із вірогідним ( $p<0,001$ ) зменшенням рівня С-пептиду проградієнтно зниженню функції нирок, що є найбільш суттєвим при LADA1, при швидкості клубочкової фільтрації  $<60$  мл/хв/1,73м<sup>2</sup> та за категорії альбумінурії А3 ( $p<0,05$ ). Діабетична хвороба нирок при LADA1 супроводжується зниженням інсулінпродукуючої функції, при LADA2 – гіперінсулінемією. В осіб з хронічним пієлонефритом зниження рівня С-пептиду пов'язане із вищими показниками цистатину С ( $r=0,537$ ;  $p<0,05$ ) та зі зниженням швидкості клубочкової фільтрації за формулою СКД-ЕРІ Cys C ( $r=0,594$ ;  $p<0,05$ ). При латентному автоімунному діабеті дорослих реєструється підвищення продукції амліліну на всіх стадіях хронічної хвороби нирок із значним переважанням при LADA2 (у 4,4 раза порівняно з фенотипом LADA1,  $p<0,05$ ), яке асоціюється із зростанням альбумін-креатинінового співвідношення ( $r=0,592$ ;  $p<0,05$ ), зниженням швидкості



клубочкової фільтрації за СКD-EPI ( $r=-0,612$ ;  $p<0,05$ ), а за наявності фенотипу LADA1 – із зростанням вмісту цистатину С ( $r=0,829$ ;  $p<0,05$ ).

6. У пацієнтів з хронічною хворобою нирок на тлі латентного автоімунного діабету дорослих титри острівцевих антитіл є високими, особливо при фенотипі LADA1, але антитіла до декарбоксилази глутамінової кислоти – нижчими, ніж при класичному цукровому діабеті 1-го типу ( $p<0,001$ ), що вказує на менший ступінь діабетасоційованого автоімунітету у цієї категорії пацієнтів. Зростання концентрації діабетасоційованих маркерів автоімунітету, зокрема асоціюється зі зниженням швидкості клубочкової фільтрації за формулою C-G ( $r=-0,327$ ;  $p<0,05$ ).

7. Важливим чинником розвитку та прогресування хронічної хвороби нирок на тлі латентного автоімунного діабету дорослих є дисліпідемія, яка проявляється вірогідним підвищенням сироваткового вмісту холестеролу, триацилгліцеролів, ліпопротеїнів низької густини на тлі зниження рівня ліпопротеїнів високої густини та зростанням індексу атерогенності (у 2,6 раза,  $p<0,001$ ). Ступінь дисліпідемії є найбільшим при LADA2, категорії альбумінурії А3 і посідає проміжне положення між класичними типами діабету. Зростання вмісту холестерину ліпопротеїнів низької густини асоціюється із зниженням швидкості клубочкової фільтрації за формулою C-G ( $r=-0,428$ ;  $p<0,05$ ), а вищі рівні ліпопротеїнів високої густини – з меншим ступенем альбумінурії, особливо при LADA2 ( $r=-0,403$ ;  $p<0,05$ ). В осіб з хронічним пієлонефритом зниження швидкості клубочкової фільтрації за СКD-EPI CysC асоціюється зі зростанням холестеролу ліпопротеїнів низької густини ( $r=-0,560$ ;  $p<0,05$ ).

8. Хронічна хвороба нирок на тлі латентного автоімунного діабету дорослих супроводжується дефіцитом (у 47,2%) або нестачею (у 33,3%) холекальциферолу незалежно від фенотипу захворювання та стадії хронічної хвороби нирок із найнижчим рівнем у разі альбумінурії А3, що асоціюється із вищими показниками альбумінурії та альбумін-креатинінового співвідношення ( $r=-0,431$  та  $r=-0,414$  відповідно;  $p<0,05$ ), при фенотипі LADA2 – із зростанням вмісту цистатину С ( $r=-0,578$ ;  $p<0,05$ ) та зниженням швидкості клубочкової фільтрації за СКD-EPI CysC ( $r=0,578$ ;  $p<0,05$ ).

## Практичні рекомендації

1. Головною передумовою запобігання виникнення та прогресування хронічної хвороби нирок при латентному автоімунному діабеті дорослих є максимальна компенсація всіх видів обміну, у першу чергу вуглеводного, нормалізація маси тіла та артеріального тиску. Цільові значення глікемії натще повинні становити 4,4-7,2 ммоль/л, глікованого гемоглобіну – до 7%, загального холестеролу крові – до 4,5 ммоль/л, триацилгліцеролів – до 1,7 ммоль/л, холестеролу ліпопротеїнів низької густини – до 2,6 ммоль/л, високої густини – більше 1,1 ммоль/л, індексу маси тіла – до 25 кг/м<sup>2</sup>, артеріального тиску – до 130/80 мм.рт.ст. або 140/90 мм.рт.ст. для пацієнтів з високим та низьким ризиком виникнення кардіоваскулярних подій відповідно.
2. З метою ранньої діагностики латентного автоімунного діабету дорослих рекомендовано визначати титр антитіл до декарбоксилази глютамінової кислоти у всіх пацієнтів із вперше виявленим цукровим діабетом 2-го типу із симптомами маніфестації, характерними для класичного цукрового діабету 1-го типу із подальшим встановленням фенотипу захворювання.
3. При встановленому діагнозі латентного автоімунного діабету дорослих рекомендовано проведення скринінгу ниркових функцій (визначення швидкості клубочкової фільтрації та альбумін-креатинінового співвідношення) одразу після виявлення захворювання.
4. Рекомендовано використання концентрації сироваткового цистатину С для розрахунку швидкості клубочкової фільтрації у пацієнтів з латентним автоімунним діабетом дорослих та хронічною хворобою нирок незалежно від її стадії та рівня альбумінурії як більш точного маркера ниркових функцій.
5. З метою превенції прогресування ниркових ускладнень при латентному автоімунному діабеті дорослих рекомендовані модифікація способу життя, призначення метформіну (особливо при LADA2), інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (з обережністю при LADA1) та ранню ініціацію інсулінотерапії (особливо при LADA1), при встановленні ХХН – препаратів з ренопротекторними властивостями (інгібітори ангіотензинперетворюючого фермента, блокатори рецепторів до ангіотензину, антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів).

6. Рекомендовано суплементатию препаратів холекальциферолу усім пацієнтам з хронічною хворобою нирок при латентному автоімунному дабеті дорослих із сироватковим рівнем вітаміну D нижче 30 нг/мл.
7. Пацієнтам з хронічною хворобою нирок на тлі латентного автоімунного діабету дорослих рекомендовано проводити психодіагностичне обстеження за допомогою опитувальників тривожності та депресії, за необхідності – консультація психолога.

**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ**

1. Afghahi H, Miftaraj M, Svensson AM, Hadimeri H, Gudbjörnsdottir S, Eliasson B, et al. Swedish National Diabetes Register. Ongoing treatment with renin-angiotensin-aldosterone-blocking agents does not predict normoalbuminuric renal impairment in a general type 2 diabetes population. *J Diabetes Complications*. 2013 May-Jun;27(3):229-34. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2012.10.010. Epub 2012 Dec 12. PMID: 23246248.
2. Afkarian M, Zelnick LR, Hall YN, Heagerty PJ, Tuttle K, Weiss NS, et al. Clinical Manifestations of Kidney Disease Among US Adults With Diabetes, 1988-2014. *JAMA*. 2016 Aug 9;316(6):602-10. doi: 10.1001/jama.2016.10924. PMID: 27532915; PMCID: PMC5444809.
3. Ahlqvist E, Storm P, Käräjämäki A, Martinell M, Dorkhan M, Carlsson A, et al. Novel Subgroups of Adult-Onset Diabetes and Their Association With Outcomes: A Data-Driven Cluster Analysis of Six Variables. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018; 5:361–9. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30051-2.
4. Aida K, Fukui T, Jimbo E, Yagihashi S, Shimada A, Oikawa Y, et al. Distinct Inflammatory Changes of the Pancreas of Slowly Progressive Insulin-Dependent (Type 1) Diabetes. *Pancreas*. 2018; 47(9):1101–9. doi: 10.1097/MPA.0000000000001144.
5. Alam U, Jeziorska M, Petropoulos IN, Pritchard N, Edwards K, Dehghani C, et al. Latent autoimmune diabetes of adulthood (LADA) is associated with small fibre neuropathy. *Diabet Med*. 2018 Dec. doi: 10.1111/dme.13888.
6. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009 Oct 20;120(16):1640-5. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644.
7. Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic Kidney Disease: Challenges, Progress, and Possibilities. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017 Dec 7;12(12):2032-2045. doi:

- 10.2215/CJN.11491116. Epub 2017 May 18. PMID: 28522654; PMCID: PMC5718284.
8. Alqallaf A, Swan P, Docherty NG. Renal insulin resistance in type 2 diabetes mellitus and progression of chronic kidney disease: potential pathogenic mechanisms. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2022 Oct;6:1-10. doi: 10.1080/17446651.2022.2131534.
  9. Alrwithey FA, Alahmadi AEA, Fayez Alshehri AM, Abalhassan IA, Salman Alhamad FM, Khedher YZ, et al. Urinary Tract Infection in Patients with Diabetes Mellitus. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine.* 2017 Oct;69(3):2133-6.
  10. Alvarez JA, Ashraf AP, Hunter GR, Gower BA. Serum 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone are independent determinants of whole-body insulin sensitivity in women and may contribute to lower insulin sensitivity in African Americans. *Am J Clin Nutr.* 2010 Dec;92(6):1344-9. doi: 10.3945/ajcn.110.000976. Epub 2010 Sep 22. PMID: 20861177; PMCID: PMC2980959.
  11. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Erratum. 10. Cardiovascular disease and risk management: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care* 2022;45(1):144-74. *Diabetes Care.* 2022 May 1;45(5):1296. doi: 10.2337/dc22-er05. Erratum for: *Diabetes Care.* 2022 Jan 1;45(Suppl 1):S144-S174. PMID: 35255117; PMCID: PMC9174956.
  12. American Diabetes Association Professional Practice Committee; 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care.* 2022 Jan;45(1):17-38. <https://doi.org/10.2337/dc22-S002>.
  13. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2022 Abridged for Primary Care Providers. *Clin Diabetes.* 2022 Jan;40(1):10-38. doi: 10.2337/cd22-as01. PMID: 35221470; PMCID: PMC8865785.
  14. Andersen CD, Bennet L, Nyström L, Lindblad U, Lindholm E, Groop L, et al. Worse glycaemic control in LADA patients than in those with type 2 diabetes, despite a longer time on insulin therapy. *Diabetologia.* 2013 Feb;56(2):252-8. doi: 10.1007/s00125-012-2759-y. Epub 2012 Oct 25. PMID: 23096095.
  15. Andersen MK, Lundgren V, Turunen JA, Forsblom C, Isomaa B, Groop PH, et al. Latent autoimmune diabetes in adults differs genetically from classical type 1 diabetes

- diagnosed after the age of 35 years. *Diabetes Care*. 2010 Sep;33(9):2062-4. doi: 10.2337/dc09-2188. PMID: 20805278; PMCID: PMC2928363.
16. Anderson PH, Atkins GJ, Turner AG, Kogawa M, Findlay DM, Morris HA. Vitamin D metabolism within bone cells: Effects on bone structure and strength. *Mol. Cell. Endocrinol*. 2011;347:42–7. doi: 10.1016/j.mce.2011.05.024.
  17. Anguiano M, Nowak RJ, Lansbury PT Jr. Protofibrillar islet amyloid polypeptide permeabilizes synthetic vesicles by a pore-like mechanism that may be relevant to type II diabetes. *Biochemistry*. 2002 Sep 24;41(38):11338-43. doi: 10.1021/bi020314u. PMID: 12234175.
  18. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al. EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2021 Oct 14;385(16):1451-61. doi: 10.1056/NEJMoa2107038. Epub 2021 Aug 27. PMID: 34449189.
  19. Arikan E, Sabuncu T, Ozer EM, Hatemi H. The clinical characteristics of latent autoimmune diabetes in adults and its relation with chronic complications in metabolically poor controlled Turkish patients with Type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*. 2005 Sep-Oct;19(5):254-8. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2005.02.004. PMID: 16112499).
  20. Arora P, Roychaudhury A, Pandey R. Non-diabetic Renal Diseases in Patients with Diabetes Mellitus Clinicopathological Correlation. *Indian J Nephrol*. 2020 Sep-Oct;30(5):295-300. doi: 10.4103/ijn.IJN\_13\_19. Epub 2020 Aug 27. PMID: 33707815; PMCID: PMC7869641.
  21. Aswani SM, Chandrashekar U, Shivashankara K, Pruthvi B. Clinical profile of urinary tract infections in diabetics and non-diabetics. *Australas Med J*. 2014 Jan 31;7(1):29-34. doi: 10.4066/AMJ.2014.1906. PMID: 24567764; PMCID: PMC3920469.
  22. Baber U, Mehran R, Sartori S, Schoos MM, Sillesen H, Muntendam P, et al. Prevalence, impact, and predictive value of detecting subclinical coronary and carotid atherosclerosis in asymptomatic adults: the BioImage study. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Mar 24;65(11):1065-74. doi: 10.1016/j.jacc.2015.01.017. PMID: 25790876.

23. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, et al. SHARP Investigators. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011 Jun 25;377(9784):2181-92. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60739-3. Epub 2011 Jun 12. PMID: 21663949; PMCID: PMC3145073.
24. Bajaj M. Nicotine and Insulin Resistance: When the Smoke Clears. *Diabetes*. 2012;61:3078–80. doi: 10.2337/db12-1100.
25. Balme M, McAllister I, Davis WA, Davis TM. Retinopathy in latent autoimmune diabetes of adults: the Fremantle Diabetes Study. *Diabet Med*. 2002 Jul;19(7):602-5. doi: 10.1046/j.1464-5491.2002.00739.x. PMID: 12099965.
26. Banerjee D, Winocour P, Chowdhury TA, De P, Wahba M, Montero R, et al. Association of British Clinical Diabetologists and The Renal Association. Management of hypertension and renin-angiotensin-aldosterone system blockade in adults with diabetic kidney disease: Association of British Clinical Diabetologists and the Renal Association UK guideline update 2021. *BMC Nephrol*. 2022 Jan 3;23(1):9. doi: 10.1186/s12882-021-02587-5. PMID: 34979961; PMCID: PMC8722287.
27. Barnett AH, Bain SC, Bouter P, Karlberg B, Madsbad S, Jervell J, et al. Diabetics Exposed to Telmisartan and Enalapril Study Group. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2004 Nov 4;351(19):1952-61. doi: 10.1056/NEJMoa042274. Epub 2004 Oct 31. Erratum in: *N Engl J Med*. 2005 Apr 21;352(16)1731. PMID: 15516696.
28. Becker B, Kronenberg F, Kielstein JT, Haller H, Morath C, Ritz E, et al. MMKD Study Group. Renal insulin resistance syndrome, adiponectin and cardiovascular events in patients with kidney disease: the mild and moderate kidney disease study. *J Am Soc Nephrol*. 2005 Apr;16(4):1091-8. doi: 10.1681/ASN.2004090742. Epub 2005 Mar 2. PMID: 15743998.
29. Beimler J. Neue Aspekte der medikamentösen Nephroprotektion [New aspects of pharmacological nephroprotection]. *Internist (Berl)*. 2022 Apr 5. German. doi: 10.1007/s00108-022-01297-w. Epub ahead of print. PMID: 35380212.

30. Bell ET. Hyalinization of the islets of Langerhans in diabetes mellitus. *Diabetes*. 1952;1(5):341-4. doi:10.2337/diab.1.5.341;
31. Benoit SW, Ciccia EA, Devarajan P. Cystatin C as a biomarker of chronic kidney disease: latest developments. *Expert Rev Mol Diagn*. 2020 Oct;20(10):1019-26. doi: 10.1080/14737159.2020.1768849. Epub 2020 May 25. PMID: 32450046; PMCID: PMC7657956.
32. Biessels GJ, Despa F. Cognitive decline and dementia in diabetes mellitus: mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol*. 2018 Oct;14(10):591-604. doi: 10.1038/s41574-018-0048-7. PMID: 30022099; PMCID: PMC6397437.
33. Boehringer I, Eli L. Jardiance (empagliflozin) Phase III EMPA-KIDNEY trial will stop early due to clear positive efficacy in people with chronic kidney disease; [updated 2022 March 20; cited 2022 Sept 10]. Available from: <https://www.boehringer-ingelheim.com/human-health/metabolic-diseases/early-stop-chronic-kidney-disease-trial-efficacy>
34. Bond MR, Hanover JA. O-GlcNAc cycling: a link between metabolism and chronic disease. *Annu Rev Nutr*. 2013;33:205–29. doi: 10.1146/annurev-nutr-071812-161240.
35. Bramlage P, Lanzinger S, van Mark G, Hess E, Fahrner S, Heyer CHJ, et al. Patient and disease characteristics of type-2 diabetes patients with or without chronic kidney disease: an analysis of the German DPV and DIVE databases. *Cardiovasc Diabetol*. 2019 Mar 16;18(1):33. doi: 10.1186/s12933-019-0837-x. PMID: 30878037; PMCID: PMC6420726.
36. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2001 Sep 20;345(12):861-9. doi: 10.1056/NEJMoa011161. PMID: 11565518.);
37. Brooks-Worrell BM, Juneja R, Minokadeh A, Greenbaum CJ, Palmer JP. Cellular Immune Responses to Human Islet Proteins in Antibody-Positive Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes*. 1999;48(5):983–8. doi: 10.2337/diabetes.48.5.983
38. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*. 2001;414(6865):813–20. doi: 10.1038/414813a.



39. Bruno G, Runzo C, Cavallo-Perin P, Merletti F, Rivetti M, Pinach S, et al.; Piedmont Study Group for Diabetes Epidemiology. Incidence of type 1 and type 2 diabetes in adults aged 30-49 years: the population-based registry in the province of Turin, Italy. *Diabetes Care*. 2005 Nov;28(11):2613-9. doi: 10.2337/diacare.28.11.2613. PMID: 16249528.
40. Buades JM, Craver L, Del Pino MD, Prieto-Velasco M, Ruiz JC, Salgueira M, et al. Management of Kidney Failure in Patients with Diabetes Mellitus: What Are the Best Options? *J Clin Med*. 2021 Jun 30;10(13):2943. doi: 10.3390/jcm10132943. PMID: 34209083; PMCID: PMC8268456.
41. Buchwalow I, Schnekenburger J, Tiemann K, SamoiloVA V, Bankfalvi A, Poremba C, et al. L-arginine-NO-cGMP signalling pathway in pancreatitis. *Sci Rep*. 2013;3:1899. doi: 10.1038/srep01899. PMID: 23712581; PMCID: PMC3664897.
42. 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;46:44–152. doi: 10.1159/000488816.
43. Busija L, Pausenberger E, Haines TP, Haymes S, Buchbinder R, Osborne RH. Adult measures of general health and health-related quality of life: Medical Outcomes Study Short Form 36-Item (SF-36) and Short Form 12-Item (SF-12) Health Surveys, Nottingham Health Profile (NHP), Sickness Impact Profile (SIP), Medical Outcomes Study Short Form 6D (SF-6D), Health Utilities Index Mark 3 (HUI3), Quality of Well-Being Scale (QWB), and Assessment of Quality of Life (AQoL). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Nov;63 Suppl 11:S383-412. doi: 10.1002/acr.20541. PMID: 22588759.
44. Buzzetti R, Spoletini M, Zampetti S, Campagna G, Marandola L, Panimolle F, et al. Tyrosine Phosphatase-Related Islet Antigen 2(256-760) Autoantibodies, the Only Marker of Islet Autoimmunity That Increases by Increasing the Degree of BMI in Obese Subjects With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(3):513–20. doi: 10.2337/dc14-1638
45. Buzzetti R, Tuomi T, Mauricio D, Pietropaolo M, Zhou Z, Pozzilli P, et al. Management of Latent Autoimmune Diabetes in Adults: A Consensus Statement From an

- International Expert Panel. *Diabetes*. 2020 Oct;69(10):2037-2047. doi: 10.2337/dbi20-0017. Epub 2020 Aug 26. PMID: 32847960; PMCID: PMC7809717.
46. Buzzetti R, Zampetti S, Maddaloni E. Adult-onset autoimmune diabetes: current knowledge and implications for management. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2017;13(11):674-86. DOI: 10.1038/nrendo.2017.99.
47. Carolina Fagundes Silva L, Martins Rocha B, Monteiro Escott G, Franciele Porgere I, Afonso Tochetto L, de Almeida Brondani L, et al. Accuracy Evaluation of 2021 Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, Full Age Spectrum and European Kidney Function Consortium Equations for Estimating Glomerular Filtration Rate in Type 2 Diabetes Mellitus and Healthy Adults. *Clin Chim Acta.* 2022 Jul 2:S0009-8981(22)01215-3. doi: 10.1016/j.cca.2022.06.025. Epub ahead of print. PMID: 35792160.
48. Cervin C, Lyssenko V, Bakhtadze E, Lindholm E, Nilsson P, Tuomi T, et al. Genetic similarities between latent autoimmune diabetes in adults, type 1 diabetes, and type 2 diabetes. *Diabetes*. 2008 May;57(5):1433-7. doi: 10.2337/db07-0299. Epub 2008 Feb 29. PMID: 18310307.
49. Chang Villacreses MM, Karnchanasorn R, Panjawatanan P, Ou HY, Chiu KC. Letter to the Editor From Chang Villacreses et al: "Effects of Vitamin D Supplementation on Insulin Sensitivity and Secretion in Prediabetes". *J Clin Endocrinol Metab.* 2022 Jun 16;107(7):e3086-e3087. doi: 10.1210/clinem/dgac257. PMID: 35468193.
50. Chatenoud L, Bluestone J. CD3-specific antibodies: a portal to the treatment of autoimmunity. *Nat. Rev. Immunol.* 2007;7:622-32.
51. Chen S, Chen Y, Liu X, Li M, Wu B, Li Y, et al. Association of insulin resistance with chronic kidney disease in non-diabetic subjects with normal weight. *PLoS One.* 2013 Sep 13;8(9):e74058. doi: 10.1371/journal.pone.0074058. PMID: 24058515; PMCID: PMC3772877.
52. Chen YY, Wu TT, Ho CY, Yeh TC, Sun GC, Tseng CJ, et al. Blocking of SGLT2 to Eliminate NADPH-Induced Oxidative Stress in Lenses of Animals with Fructose-Induced Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci.* 2022 Jun 27;23(13):7142. doi: 10.3390/ijms23137142. PMID: 35806147; PMCID: PMC9266761.

53. Cherney DZ, Perkins BA, Soleymanlou N, Maione M, Lai V, Lee A, et al. Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. *Circulation*. 2014 Feb 4;129(5):587-97. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005081. Epub 2013 Dec 13. PMID: 24334175.
54. Cherney DZI, Odutayo A, Verma S. A Big Win for Diabetic Kidney Disease: CREDENCE. *Cell Metab*. 2019 May 7;29(5):1024-1027. doi: 10.1016/j.cmet.2019.04.011. PMID: 31067448.
55. Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022;45(1):175-84. 2022. Diabetes care, dc22ad08a. Advance online publication. <https://doi.org/10.2337/dc22-ad08a>
56. Clark A, Wells CA, Buley ID, Cruickshank JK, Vanhegan RI, Matthews DR, et al. Islet amyloid, increased A-cells, decreased B-cells and exocrine fibrosis: quantitative changes in the pancreas in type 2 diabetes. *Diabetes Res*. 1988;9(4):151-9.
57. Collins AJ, Foley RN, Herzog C, Chavers B, Gilbertson D, Ishani A, et al. US Renal Data System 2010 Annual Data Report. *Am J Kidney Dis*. 2011 Jan;57(1 Suppl 1):A8, e1-526. doi: 10.1053/j.ajkd.2010.10.007. PMID: 21184928.
58. Cooper ME. Interaction of metabolic and haemodynamic factors in mediating experimental diabetic nephropathy. *Diabetologia Germany*. 2001;44:1957-72.
59. Cosentino A, Gambelunghe G, Tortoioli C, Falorni A. CTLA-4 gene polymorphism contributes to the genetic risk for latent autoimmune diabetes in adults. *Ann. N. Y. Acad. Sci*. 2002;958:337-40.
60. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020 Jan 7;41(2):255-323. doi: 10.1093/eurheartj/ehz486. Erratum in: *Eur Heart J*. 2020 Dec 1;41(45):4317. PMID: 31497854.
61. Cousminer DL, Ahlqvist E, Mishra R, Andersen MK, Chesi A, Hawa MI, et al. First Genome-Wide Association Study of Latent Autoimmune Diabetes in Adults Reveals Novel Insights Linking Immune and Metabolic Diabetes. *Diabetes Care*. 2018;41(11):2396-403. doi: 10.2337/dc18-1032.

62. D'Apollito M, Du X, Zong H, Catucci A, Maiuri L, Trivisano T, et al. Urea-induced ROS generation causes insulin resistance in mice with chronic renal failure. *J Clin Invest.* 2010 Jan;120(1):203-13. doi: 10.1172/JCI37672. Epub 2009 Dec 1. Erratum in: *J Clin Invest.* 2010 Mar 1;120(3):932. PMID: 19955654; PMCID: PMC2798674.
63. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia.* 2022 Sep 24:1–42. doi: 10.1007/s00125-022-05787-2. Epub ahead of print. PMID: 36151309; PMCID: PMC9510507.
64. DCCT/EDIC Research Group, de Boer IH, Sun W, Cleary PA, Lachin JM, Molitch ME, et al. Intensive diabetes therapy and glomerular filtration rate in type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2011 Dec 22;365(25):2366-76. doi: 10.1056/NEJMoa1111732. Epub 2011 Nov 12. PMID: 22077236; PMCID: PMC3270008.)
65. de Boer IH, Khunti K, Sadusky T, Tuttle KR, Neumiller JJ, Rhee CM, et al. Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Diabetes Care.* 2022 Oct 3:dci220027. doi: 10.2337/dci22-0027. Epub ahead of print. PMID: 36189689.
66. de Groot P, Nikolic T, Pellegrini S, Sordi V, Imangaliyev S, Rampanelli E, et al. Faecal Microbiota Transplantation Halts Progression of Human New-Onset Type 1 Diabetes in a Randomised Controlled Trial. *Gut.* 2021;70(1):92–105. doi: 10.1136/gutjnl-2020-322630
67. Despa S, Sharma S, Harris TR, Dong H, Li N, Chiamvimonvat N, et al. Cardioprotection by controlling hyperamylinemia in a "humanized" diabetic rat model. *J Am Heart Assoc.* 2014 Aug 21;3(4):e001015. doi: 10.1161/JAHA.114.001015. PMID: 25146704; PMCID: PMC4310392.]
68. Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes

- mellitus. *N Engl J Med.* 1993 Sep 30;329(14):977-86. doi: 10.1056/NEJM199309303291401. PMID: 8366922.
69. Dong B, Zhou Y, Wang W, Scott J, Kim K, Sun Z, et al. Vitamin D Receptor Activation in Liver Macrophages Ameliorates Hepatic Inflammation, Steatosis, and Insulin Resistance in Mice. *Hepatology.* 2020 May;71(5):1559-74. doi: 10.1002/hep.30937. Epub 2020 Feb 23. PMID: 31506976.
70. Doshi SM, Friedman AN. Diagnosis and Management of Type 2 Diabetic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017 Aug 7;12(8):1366-1373. doi: 10.2215/CJN.11111016. Epub 2017 Mar 9. PMID: 28280116; PMCID: PMC5544517.
71. Duranton F, Cohen G, De Smet R, Rodriguez M, Jankowski J, Vanholder R; European Uremic Toxin Work Group. Normal and pathologic concentrations of uremic toxins. *J Am Soc Nephrol.* 2012 Jul;23(7):1258-70. doi: 10.1681/ASN.2011121175. Epub 2012 May 24. Erratum in: *J Am Soc Nephrol.* 2013 Dec;24(12):2127-9. PMID: 22626821; PMCID: PMC3380651.
72. Dwyer JP, Parving HH, Hunsicker LG, Ravid M, Remuzzi G, Lewis JB. Renal Dysfunction in the Presence of Normoalbuminuria in Type 2 Diabetes: Results from the DEMAND Study. *Cardiorenal Med.* 2012 Feb;2(1):1-10. doi: 10.1159/000333249. Epub 2011 Oct 26. PMID: 22493597; PMCID: PMC3318932.
73. Edstorp J, Wei Y, Ahlqvist E, Alfredsson L, Grill V, Groop L, et al. Tobacco Use and Incidence of Latent Autoimmune Diabetes in Adults: Results From a Swedish Case-Control, the Norwegian HUNT, and a Mendelian Randomization Study. *Diabetologia.* 2022 Jul 28. doi: 10.1007/s00125-022-05763-w. Epub ahead of print. PMID: 35900371.
74. Ehrlich JC, Ratner IM. Amyloidosis of the islets of Langerhans. A restudy of islet hyalin in diabetic and nondiabetic individuals. *Am J Pathol.* 1961;38(1):49-59.
75. Ekinci EI, Jerums G, Skene A, Crammer P, Power D, Cheong KY, et al. Renal structure in normoalbuminuric and albuminuric patients with type 2 diabetes and impaired renal function. *Diabetes Care.* 2013 Nov;36(11):3620-6. doi: 10.2337/dc12-2572. Epub 2013 Jul 8. PMID: 23835690; PMCID: PMC3816854.
76. EMPA-KIDNEY group. Herrington WG, Preiss D, Haynes R, von Eynatten M, Staplin N, Hauske SJ, et al. The potential for improving cardio-renal outcomes by sodium-

- glucose co-transporter-2 inhibition in people with chronic kidney disease: a rationale for the EMPA-KIDNEY study. *Clin Kidney J.* 2018 Dec;11(6):749-61. doi: 10.1093/ckj/sfy090. Epub 2018 Oct 25. Erratum in: *Clin Kidney J.* 2019 Feb 11;13(4):722. PMID: 30524708; PMCID: PMC6275453.
77. Fang Y, Zhang C, Shi H, Wei W, Shang J, Zheng R, et al. Characteristics of the Gut Microbiota and Metabolism in Patients With Latent Autoimmune Diabetes in Adults: A Case-Control Study. *Diabetes Care.* 2021;44(12):2738–46. doi: 10.2337/dc20-2975.
78. Fawver JN, Ghiwot Y, Koola C, Carrera W, Rodriguez-Rivera J, Hernandez C, et al. Islet amyloid polypeptide (IAPP): a second amyloid in Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res.* 2014;11(10):928-40. doi: 10.2174/1567205011666141107124538. PMID: 25387341.
79. Ferrannini E, Baldi S, Scozzaro T, Tsimihodimos V, Tesfaye F, Shaw W, et al. Fasting Substrate Concentrations Predict Cardiovascular Outcomes in the CANagliflozin cardioVascular Assessment Study (CANVAS). *Diabetes Care.* 2022 Aug 1;45(8):1893-9. doi: 10.2337/dc21-2398. PMID: 35724306.
80. Ferro CJ, Mark PB, Kanbay M, Sarafidis P, Heine GH, Rossignol P, et al. Lipid management in patients with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2018;14:727–49.
81. Fioretto P, Mauer M, Brocco E, Velussi M, Frigato F, Muollo B, et al. Patterns of renal injury in NIDDM patients with microalbuminuria. *Diabetologia.* 1996 Dec;39(12):1569-76. doi: 10.1007/s001250050616. PMID: 8960844.
82. Fontes-Carvalho R, Santos-Ferreira D, Raz I, Marx N, Ruschitzka F, Cosentino F. Protective effects of SGLT-2 inhibitors across the cardiorenal continuum: two faces of the same coin. *Eur J Prev Cardiol.* 2022 Jul 20;29(9):1352-60. doi: 10.1093/eurjpc/zwab034. PMID: 33659986.
83. Forouhi NG, Luan J, Cooper A, Boucher BJ, Wareham NJ. Baseline serum 25-hydroxy vitamin d is predictive of future glycemic status and insulin resistance: the Medical Research Council Ely Prospective Study 1990-2000. *Diabetes.* 2008 Oct;57(10):2619-25. doi: 10.2337/db08-0593. Epub 2008 Jun 30. PMID: 18591391; PMCID: PMC2551670.

84. Fournalanos S, Dotta F, Greenbaum CJ, Palmer JP, Rolandsson O, Colman PG, et al. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) should be less latent. *Diabetologia*. 2005 Nov;48(11):2206-12. doi: 10.1007/s00125-005-1960-7. Epub 2005 Sep 29. PMID: 16193284.
85. Fraser SD, Blakeman T. Chronic kidney disease: identification and management in primary care. *Pragmat Obs Res*. 2016 Aug 17;7:21-32. doi: 10.2147/POR.S97310. PMID: 27822135; PMCID: PMC5087766.
86. Fu AZ, Iglay K, Qiu Y, Engel S, Shankar R, Brodovicz K. Risk characterization for urinary tract infections in subjects with newly diagnosed type 2 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2014 Nov-Dec;28(6):805-10. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2014.06.009. Epub 2014 Jun 17. PMID: 25161100.
87. Gal-Moscovici A, Sprague SM. Use of vitamin D in chronic kidney disease patients. *Kidney Int*. 2010 Jul;78(2):146-51. doi: 10.1038/ki.2010.113. Epub 2010 May 26. PMID: 20505658.
88. Gao B, Wu S, Wang J, Yang C, Chen S, Hou J, et al. Clinical features and long-term outcomes of diabetic kidney disease - A prospective cohort study from China. *J Diabetes Complications*. 2019 Jan;33(1):39-45. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2018.09.019. Epub 2018 Oct 12. PMID: 30482493.
89. Gao Y, Chen Z, Ma Z. Vitamin D is Positively Associated with Bone Mineral Density Muscle Mass and Negatively with Insulin Resistance in Senile Diabetes Mellitus. *Dis Markers*. 2022 Mar 29;2022:9231408. doi: 10.1155/2022/9231408. PMID: 35392498; PMCID: PMC8983190.
90. Garcia Sanchez JJ, Thompson J, Scott DA, Evans R, Rao N, Sörstadius E, et al. Treatments for Chronic Kidney Disease: A Systematic Literature Review of Randomized Controlled Trials. *Adv Ther*. 2022 Jan;39(1):193-220. doi: 10.1007/s12325-021-02006-z. Epub 2021 Dec 8. PMID: 34881414; PMCID: PMC8799552.
91. García-Vega D, González-Juanatey JR, Eiras S. Diabetes in Elderly Cardiovascular Disease Patients: Mechanisms and Regulators. *Int J Mol Sci*. 2022 Jul 17;23(14):7886. doi: 10.3390/ijms23147886. PMID: 35887234; PMCID: PMC9318065.

92. Giandalia A, Giuffrida AE, Gembillo G, Cucinotta D, Squadrito G, Santoro D, et al. Gender Differences in Diabetic Kidney Disease: Focus on Hormonal, Genetic and Clinical Factors. *Int J Mol Sci.* 2021 May 28;22(11):5808. doi: 10.3390/ijms22115808. PMID: 34071671; PMCID: PMC8198374.
93. Gong W, Liu ZH, Zeng CH, Peng A, Chen HP, Zhou H, et al. Amylin deposition in the kidney of patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 2007 Jul;72(2):213-8. doi: 10.1038/sj.ki.5002305. Epub 2007 May 2. PMID: 17495860.
94. Górriz JL, Soler MJ, Navarro-González JF, García-Carro C, Puchades MJ, D'Marco L, et al. GLP-1 Receptor Agonists and Diabetic Kidney Disease: A Call of Attention to Nephrologists. *J Clin Med.* 2020 Mar 30;9(4):947. doi: 10.3390/jcm9040947. PMID: 32235471; PMCID: PMC7231090.
95. Groop L, Lundgren V, Lyssenko V, et al. and the Botnia Study Group: GADA positivity in relatives of type 2 diabetes or LADA. *Diabetes.* 2005; 54(2):160.
96. Groop L, Tuomi T, Rowley M, Zimmet P, Mackay IR. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) – more than a name. *Diabetologia.* 2006 Sep;49(9):1996-8. doi: 10.1007/s00125-006-0345-x. Epub 2006 Jul 4. PMID: 16819610.
97. Grubb A. Non-invasive estimation of glomerular filtration rate (GFR). The Lund model: Simultaneous use of cystatin C- and creatinine-based GFR-prediction equations, clinical data and an internal quality check. *Scand J Clin Lab Invest.* 2010 Apr;70(2):65-70. doi: 10.3109/00365511003642535. PMID: 20170415; PMCID: PMC4673578.
98. Gu HF. Genetic and Epigenetic Studies in Diabetic Kidney Disease. *Front. Genet.* 2019;10:507. doi: 10.3389/fgene.2019.00507.
99. Gu S, Wang A, Ning G, Zhang L, Mu Y. Insulin resistance is associated with urinary albumin-creatinine ratio in normal weight individuals with hypertension and diabetes: The REACTION study. *J Diabetes.* 2020 May;12(5):406-16. doi: 10.1111/1753-0407.13010. Epub 2020 Jan 10. PMID: 31769936; PMCID: PMC9328436.
100. Hammar N, Farahmand B, Gran M, Joelson S, Andersson SW. Incidence of urinary tract infection in patients with type 2 diabetes. Experience from adverse event reporting in clinical trials. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010 Dec;19(12):1287-92. doi: 10.1002/pds.2043. Epub 2010 Oct 21. PMID: 20967764.



101. Hawa MI, Buchan AP, Ola T, Wun CC, DeMicco DA, Bao W, et al. LADA and CARDS: a prospective study of clinical outcome in established adult-onset autoimmune diabetes. *Diabetes Care*. 2014 Jun;37(6):1643-9. doi: 10.2337/dc13-2383. Epub 2014 Apr 10. PMID: 24722498.
102. Heaney RP, French CB, Nguyen S, Ferreira M, Baggerly LL, Brunel L, et al. A novel approach localizes the association of vitamin D status with insulin resistance to one region of the 25-hydroxyvitamin D continuum. *Adv Nutr*. 2013 May 1;4(3):303-10. doi: 10.3945/an.113.003731. PMID: 23674796; PMCID: PMC3650499.
103. Heerspink HJL, Cherney D, Postmus D, Stefánsson BV, Chertow GM, Dwyer JP, et al.; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. A pre-specified analysis of the Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD) randomized controlled trial on the incidence of abrupt declines in kidney function. *Kidney Int*. 2022 Jan;101(1):174-84. doi: 10.1016/j.kint.2021.09.005. Epub 2021 Sep 22. PMID: 34560136.
104. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al.; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2020 Oct 8;383(15):1436-46. doi: 10.1056/NEJMoa2024816. Epub 2020 Sep 24. PMID: 32970396.
105. Hernández M, López C, Real J, Valls J, Ortega-Martinez de Victoria E, Vázquez F, et al. Preclinical carotid atherosclerosis in patients with latent autoimmune diabetes in adults (LADA), type 2 diabetes and classical type 1 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2017 Jul 28;16(1):94. doi: 10.1186/s12933-017-0576-9. PMID: 28750634; PMCID: PMC5532780.
106. Hernandez M, Mollo A, Marsal JR, Esquerda A, Capel I, Puig-Domingo M, et al. Insulin secretion in patients with latent autoimmune diabetes (LADA): half way between type 1 and type 2 diabetes: action LADA 9. *BMC Endocr. Disord*. 2015;15:1. DOI: 10.1186/1472-6823-15-1.
107. Heyman SN, Raz I, Dwyer JP, Weinberg Sibony R, Lewis JB, Abassi Z. Diabetic Proteinuria Revisited: Updated Physiologic Perspectives. *Cells*. 2022 Sep 18;11(18):2917. doi: 10.3390/cells11182917. PMID: 36139492; PMCID: PMC9496872.

108. Hieronymus L, Griffin S. Role of Amylin in Type 1 and Type 2 Diabetes. *Diabetes Educ.* 2015 Dec;41(1):47-56. doi: 10.1177/0145721715607642.
109. Hill CJ, Cardwell CR, Patterson CC, Maxwell AP, Magee GM, Young RJ, et al. Chronic kidney disease and diabetes in the national health service: a cross-sectional survey of the U.K. national diabetes audit. *Diabet Med.* 2014 Apr;31(4):448-54. doi: 10.1111/dme.12312. Epub 2013 Oct 1. PMID: 24102856/
110. Hirai T, Fujiyoshi K, Yamada S, Matsumoto T, Kikuchi J, Ishida K, et al. Advanced Glycation End Products Are Associated with Diabetes Status and Physical Functions in Patients with Cardiovascular Disease. *Nutrients.* 2022 Jul 24;14(15):3032. doi: 10.3390/nu14153032. PMID: 35893886; PMCID: PMC9330730.
111. Hirji I, Guo Z, Andersson SW, Hammar N, Gomez-Caminero A. Incidence of urinary tract infection among patients with type 2 diabetes in the UK General Practice Research Database (GPRD). *J Diabetes Complications.* 2012 Nov-Dec;26(6):513-6. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2012.06.008. Epub 2012 Aug 11. PMID: 22889712.
112. Hjort R, Ahlqvist E, Carlsson PO, Grill V, Groop L, Martinell M, et al. Overweight, obesity and the risk of LADA: results from a Swedish case-control study and the Norwegian HUNT Study. *Diabetologia.* 2018;61(6):1333-43. DOI: 10.1007/s00125-018-4596-0.
113. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007 Jul 19;357(3):266-81. doi: 10.1056/NEJMra070553. PMID: 17634462.
114. Hontsariuk DO, Ferfetska KV, Khrystych TM, Fediv OI, Temerivska TG, Jiguleva EO, Honcharuk LM, Olinik OY. Incidences of C-Reactive Protein, Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ , Adiponectin, Leptin and Resistin in the Blood of Patients Suffering from Chronic Pancreatitis and Type 2 Diabetes Mellitus. *J Med Life.* 2020 Oct-Dec;13(4):568-71.
115. Hu J, Zhang R, Zou H, Xie L, Zhou Z, Xiao Y. Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA): From Immunopathogenesis to Immunotherapy. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Jul 21;13:917169. doi: 10.3389/fendo.2022.917169. PMID: 35937817; PMCID: PMC9350734.
116. Ikee R, Hamasaki Y, Oka M, Maesato K, Mano T, Moriya H, et al. Glucose metabolism, insulin resistance, and renal pathology in non-diabetic chronic kidney

- disease. *Nephron Clin Pract.* 2008;108(2):163-8. doi: 10.1159/000115329. Epub 2008 Feb 6. PMID: 18259103.
117. Ilashchuk O, Tsaryk I. Prevalence of metabolic syndrome in latent autoimmune diabetes in adults depending on the phenotype of the underlying disease. In: Proceedings of the Bukovinian International Medical Congress – BIMCO 2021; 2020 Apr 6th-9th; Chernivtsi, Ukraine. *BIMCO Journal.* 2021;2021:61.
118. Isomaa B, Almgren P, Henricsson M, Taskinen MR, Tuomi T, Groop L, et al. Chronic complications in patients with slowly progressing autoimmune type 1 diabetes (LADA) *Diabetes Care.* 1999;22:1347. doi: 10.2337/diacare.22.8.1347.
119. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, de Jong PE, et al.; AIPRD Study Group. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2003 Aug 19;139(4):244-52. doi: 10.7326/0003-4819-139-4-200308190-00006. PMID: 12965979.
120. Jang CM, Hyun YY, Lee KB, Kim H. Insulin resistance is associated with the development of albuminuria in Korean subjects without diabetes. *Endocrine.* 2015 Feb;48(1):203-10. doi: 10.1007/s12020-014-0242-x. Epub 2014 Mar 28. PMID: 24676759.
121. Jin P, Huang G, Lin J, Luo S, Zhou Z. Epitope analysis of GAD65 autoantibodies in adult-onset type 1 diabetes and latent autoimmune diabetes in adults with thyroid autoimmunity. *Acta Diabetologica.* 2011;48(2):149–55. doi: 10.1007/s00592-010-0250-0.
122. Johansen OE, Boehm BO, Grill V, Torjesen PA, Bhattacharya S, Patel S, et al. C-Peptide Levels in Latent Autoimmune Diabetes in Adults Treated With Linagliptin Versus Glimepiride: Exploratory Results From a 2-Year Double-Blind, Randomized, Controlled Study. *Diabetes Care.* 2014;37(1):e11–2. doi: 10.2337/dc13-1523
123. Jones AG, McDonald TJ, Shields BM, Hagopian W, Hattersley AT. Latent Autoimmune Diabetes of Adults (LADA) Is Likely to Represent a Mixed Population of Autoimmune (Type 1) and Nonautoimmune (Type 2) Diabetes. *Diabetes Care.* 2021 Jun;44(6):1243-51. doi: 10.2337/dc20-2834. Epub 2021 May 20. PMID: 34016607; PMCID: PMC8247509.

124. Kahn SE, D'Alessio DA, Schwartz MW, Fujimoto WY, Ensink JW, Taborsky GJ Jr, et al. Evidence of cosecretion of islet amyloid polypeptide and insulin by beta-cells. *Diabetes*. 1990 May;39(5):634-8. doi: 10.2337/diab.39.5.634. PMID: 2185112.
125. KDOQI. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis*. 2007 Feb;49(2 Suppl 2):S12-154. doi: 10.1053/j.ajkd.2006.12.005. PMID: 17276798.
126. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005 Jan 15-21;365(9455):217-23. doi: 10.1016/S0140-6736(05)17741-1. PMID: 15652604.
127. Khan S, Gaivin R, Abramovich C, Boylan M, Calles J, Schelling JR. Fatty acid transport protein-2 regulates glycemic control and diabetic kidney disease progression. *JCI Insight*. 2020;5:e136845. doi: 10.1172/jci.insight.136845.
128. King P, Peacock I, Donnelly R. The UK prospective diabetes study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. *Br J Clin Pharmacol*. 1999 Nov;48(5):643-8. doi: 10.1046/j.1365-2125.1999.00092.x. PMID: 10594464; PMCID: PMC2014359.
129. Kobyliak N, Falalyeyeva T, Mykhalchyshyn G, Kyriienko D, Komissarenko I. Effect of alive probiotic on insulin resistance in type 2 diabetes patients: Randomized clinical trial. *Diabetes Metab Syndr*. 2018 Sep;12(5):617-24. doi: 10.1016/j.dsx.2018.04.015. Epub 2018 Apr 10. PMID: 29661605.
130. Koppe L, Nyam E, Vivot K, Manning Fox JE, Dai XQ, Nguyen BN, et al. Urea impairs  $\beta$  cell glycolysis and insulin secretion in chronic kidney disease. *The Journal of clinical investigation*. 2016;126(9):3598–612. <https://doi.org/10.1172/JCI86181>
131. Koye DN, Magliano DJ, Reid CM, Jepson C, Feldman HI, Herman WH, et al. Risk of Progression of Nonalbuminuric CKD to End-Stage Kidney Disease in People With Diabetes: The CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) Study. *Am J Kidney Dis*. 2018 Nov;72(5):653-61. doi: 10.1053/j.ajkd.2018.02.364. Epub 2018 May 18. PMID: 29784612.

132. Kramer HJ, Nguyen QD, Curhan G, Hsu CY. Renal insufficiency in the absence of albuminuria and retinopathy among adults with type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2003 Jun 25;289(24):3273-7. doi: 10.1001/jama.289.24.3273. PMID: 12824208.
133. Krolewski AS, Niewczas MA, Skupien J, Gohda T, Smiles A, Eckfeldt JH, et al. Early progressive renal decline precedes the onset of microalbuminuria and its progression to macroalbuminuria. *Diabetes Care*. 2014;37(1):226-34. doi: 10.2337/dc13-0985. Epub 2013 Aug 12. PMID: 23939543; PMCID: PMC3867993.
134. Krolewski AS, Skupien J, Rossing P, Warram JH. Fast renal decline to end-stage renal disease: an unrecognized feature of nephropathy in diabetes. *Kidney Int*. 2017 Jun;91(6):1300-11. doi: 10.1016/j.kint.2016.10.046. Epub 2017 Mar 31. PMID: 28366227; PMCID: PMC5429989.
135. Krolewski AS, Warram JH, Forsblom C, Smiles AM, Thorn L, Skupien J, et al. Serum concentration of cystatin C and risk of end-stage renal disease in diabetes. *Diabetes Care*. 2012 Nov;35(11):2311-6. doi: 10.2337/dc11-2220. Epub 2012 Jul 30. PMID: 22851596; PMCID: PMC3476893.
136. Krolewski AS. Progressive renal decline: the new paradigm of diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2015 Jun;38(6):954-62. doi: 10.2337/dc15-0184. PMID: 25998286; PMCID: PMC4439536.
137. Kühn A, van der Giet M, Kuhlmann MK, Martus P, Mielke N, Ebert N, et al. Kidney Function as Risk Factor and Predictor of Cardiovascular Outcomes and Mortality Among Older Adults. *Am J Kidney Dis*. 2021 Mar;77(3):386-96.e1. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.09.015. Epub 2020 Nov 14. PMID: 33197533.
138. Kume S, Araki SI, Ugi S, Morino K, Koya D, Nishio Y, et al. Secular changes in clinical manifestations of kidney disease among Japanese adults with type 2 diabetes from 1996 to 2014. *J Diabetes Investig*. 2019 Jul;10(4):1032-40. doi: 10.1111/jdi.12977. Epub 2019 Jan 1. PMID: 30451386; PMCID: PMC6626952.
139. Lane PH, Steffes MW, Mauer SM. Glomerular structure in IDDM women with low glomerular filtration rate and normal urinary albumin excretion. *Diabetes*. 1992 May;41(5):581-6. doi: 10.2337/diab.41.5.581. PMID: 1568527.

140. Lau WL, Fisher M, Greenia D, Florioli D, Fletcher E, Singh B, et al. Cystatin C, cognition, and brain MRI findings in 90+-year-olds. *Neurobiol Aging*. 2020 Sep;93:78-84. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2020.04.022. Epub 2020 Apr 29. PMID: 32473464; PMCID: PMC7307913.
141. Law JP, Pickup L, Pavlovic D, Townend JN, Ferro CJ. Hypertension and cardiomyopathy associated with chronic kidney disease: epidemiology, pathogenesis and treatment considerations. *J Hum Hypertens*. 2022 Sep 22. doi: 10.1038/s41371-022-00751-4. Epub ahead of print. PMID: 36138105.
142. Lee HW, Jo AR, Yi DW, Kang YH, Son SM. Prevalent Rate of Nonalbuminuric Renal Insufficiency and Its Association with Cardiovascular Disease Event in Korean Type 2 Diabetes. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2016 Dec;31(4):577-585. doi: 10.3803/EnM.2016.31.4.577. PMID: 28029027; PMCID: PMC5195835.
143. Lenzen S, Drinkgern J, Tiedge M. Low antioxidant enzyme gene expression in pancreatic islets compared with various other mouse tissues. *Free Radic Biol Med*. 1996;20(3):463-6. doi: 10.1016/0891-5849(96)02051-5.
144. Leslie RD, Palmer J, Schloot NC, Lernmark A. Diabetes at the crossroads: relevance of disease classification to pathophysiology and treatment. *Diabetologia*. 2016;59(1):13-20. DOI: 10.1007/s00125-015-3789-z.
145. Leung PS. The Potential Protective Action of Vitamin D in Hepatic Insulin Resistance and Pancreatic Islet Dysfunction in Type 2 Diabetes Mellitus. *Nutrients*. 2016 Mar 5;8(3):147. doi: 10.3390/nu8030147. PMID: 26959059; PMCID: PMC4808876.
146. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med*. 1993 Nov 11;329(20):1456-62. doi: 10.1056/NEJM199311113292004. Erratum in: *N Engl J Med* 1993 Jan 13;330(2):152. PMID: 8413456.
147. Li W, Yang S, Qiao R, Zhang J. Potential value of urinary exosome-derived let-7c-5p in the diagnosis and progression of type II diabetic nephropathy. *Clin Lab*. 2018;64:709-18. doi: 10.7754/Clin.Lab.2018.171031. PMID: 29739042.
148. Li X, Liao L, Yan X, Huang G, Lin J, Lei M, et al. Protective Effects of 1-Alpha-Hydroxyvitamin D3 on Residual Beta-Cell Function in Patients With Adult-Onset Latent

- Autoimmune Diabetes (LADA). *Diabetes/Metabolism Res Rev.* 2009;25(5):411–6. doi: 10.1002/dmrr.977.
149. Lima VV, Spitler K, Choi H, Webb RC, Tostes RC. O-GlcNAcylation and oxidation of proteins: is signalling in the cardiovascular system becoming sweeter? *Clin Sci.* 2012;123(8):473–86. doi: 10.1042/CS20110638.
150. Lin YC, Chang YH, Yang SY, Wu KD, Chu TS. Update of pathophysiology and management of diabetic kidney disease. *J Formos Med Assoc.* 2018;117:662–75. doi: 10.1016/j.jfma.2018.02.007. Epub 2018 Mar 2. PMID: 29486908.
151. Liu L, Li X, Xiang Y, Huang G, Lin J, Yang L, et al.; LADA China Study Group. Latent autoimmune diabetes in adults with low-titer GAD antibodies: similar disease progression with type 2 diabetes: a nationwide, multicenter prospective study (LADA China Study 3). *Diabetes Care.* 2015;38(1):16-21. doi:10.2337/dc14-1770.
152. Liu M, Verma N, Peng X, Srodulski S, Morris A, Chow M, et al. Hyperamylinemia Increases IL-1 $\beta$  Synthesis in the Heart via Peroxidative Sarcolemmal Injury. *Diabetes.* 2016 Sep;65(9):2772-83. doi: 10.2337/db16-0044. Epub 2016 Jun 22. PMID: 27335231; PMCID: PMC5001184.
153. Löfvenborg JE, Andersson T, Carlsson PO, Dorkhan M, Groop L, Martinell M, et al. Fatty fish consumption and risk of latent autoimmune diabetes in adults. *Nutr Diabetes.* 2014 Oct 20;4(10):e139. doi: 10.1038/nutd.2014.36.
154. Lu J, Hou X, Zhang L, Hu C, Zhou J, Pang C, et al. Associations between clinical characteristics and chronic complications in latent autoimmune diabetes in adults and type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2015 May;31(4):411-20. doi: 10.1002/dmrr.2626. Epub 2015 Jan 23. PMID: 25448723.
155. Luk AOY, Lau ESH, Lim C, Kong APS, Chow E, Ma RCW, et al. Diabetes-Related Complications and Mortality in Patients With Young-Onset Latent Autoimmune Diabetes: A 14-Year Analysis of the Prospective Hong Kong Diabetes Register. *Diabetes Care.* 2019 Jun;42(6):1042-50. doi: 10.2337/dc18-1796. Epub 2019 Apr 9. PMID: 30967437.

156. Lutz TA. The role of amylin in the control of energy homeostasis. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2010 Jun;298(6):R1475-84. doi: 10.1152/ajpregu.00703.2009. Epub 2010 Mar 31. PMID: 20357016.
157. Ly H, Verma N, Wu F, Liu M, Saatman KE, Nelson PT, et al. Brain microvascular injury and white matter disease provoked by diabetes-associated hyperamylinemia. *Ann Neurol*. 2017 Aug;82(2):208-22. doi: 10.1002/ana.24992. Epub 2017 Jul 29. PMID: 28696548; PMCID: PMC5568970.
158. Ma A, Liu F, Wang C, Liang K, Yan F, Hou X, et al. Both insulin resistance and metabolic syndrome accelerate the progression of chronic kidney disease among Chinese adults: results from a 3-year follow-up study. *Int Urol Nephrol*. 2018 Dec;50(12):2239-44. doi: 10.1007/s11255-018-1934-6. Epub 2018 Sep 4. PMID: 30182294.
159. MacIsaac RJ, Tsalamandris C, Panagiotopoulos S, Smith TJ, McNeil KJ, Jerums G. Nonalbuminuric renal insufficiency in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004 Jan;27(1):195-200. doi: 10.2337/diacare.27.1.195. PMID: 14693989.
160. Maddaloni E, Coleman RL, Agbaje O, Buzzetti R, Holman RR. Time-varying risk of microvascular complications in latent autoimmune diabetes of adulthood compared with type 2 diabetes in adults: a post-hoc analysis of the UK Prospective Diabetes Study 30-year follow-up data (UKPDS 86). *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020 Mar;8(3):206-15. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30003-6. Epub 2020 Feb 4. PMID: 32032540.
161. Maires MPC, Pereira KR, Silva EKVB, Souza VHR, Teles F, Barbosa PF, et al. Synergic Renoprotective Effects of Combined ASC Therapy with RAAS Blockade in Experimental Advanced CKD. *Stem Cells Int*. 2022 Mar 25;2022:5111782. doi: 10.1155/2022/5111782. PMID: 35371263; PMCID: PMC8975629.
162. Manisha AM, Shangali AR, Mfinanga SG, Mbugi EV. Prevalence and factors associated with latent autoimmune diabetes in adults (LADA): a cross-sectional study. *BMC Endocr Disord*. 2022 Jul 8;22(1):175. doi: 10.1186/s12902-022-01089-1. PMID: 35804315; PMCID: PMC9270809.
163. Markova I, Miklankova D, Huttl M, Kacer P, Skibova J, Kucera J, et al. The Effect of Lipotoxicity on Renal Dysfunction in a Nonobese Rat Model of Metabolic Syndrome: A



- Urinary Proteomic Approach. *J. Diabetes Res.* 2019 Dec 6;2019:8712979. doi: 10.1155/2019/8712979. PMID: 31886287; PMCID: PMC6925916.
164. Mathisen UD, Melsom T, Ingebretsen OC, Jenssen T, Njølstad I, Solbu MD, et al. Estimated GFR associates with cardiovascular risk factors independently of measured GFR. *J Am Soc Nephrol.* 2011 May;22(5):927-37. doi: 10.1681/ASN.2010050479. Epub 2011 Mar 31. PMID: 21454717; PMCID: PMC3083314.
165. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al.; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019 Nov 21;381(21):1995-2008. doi: 10.1056/NEJMoa1911303. Epub 2019 Sep 19. PMID: 31535829.
166. Methven S, Steenkamp R, Fraser S. UK Renal Registry 19th Annual Report: Chapter 5 Survival and Causes of Death in UK Adult Patients on Renal Replacement Therapy in 2015: National and Centre-specific Analyses. *Nephron.* 2017;137 Suppl 1:117-50. doi: 10.1159/000481367. Epub 2017 Sep 29. PMID: 28930724.
167. Mirzabekov TA, Lin MC, Kagan BL. Pore formation by the cytotoxic islet amyloid peptide amylin. *J Biol Chem.* 1996 Jan 26;271(4):1988-92. doi: 10.1074/jbc.271.4.1988. PMID: 8567648.
168. Mogensen CE. How to protect the kidney in diabetic patients: with special reference to IDDM. *Diabetes.* 1997 Sep;46 Suppl 2:S104-11. doi: 10.2337/diab.46.2.s104. PMID: 9285510.
169. Mogensen CE. Progression of nephropathy in long-term diabetics with proteinuria and effect of initial anti-hypertensive treatment. *Scand J Clin Lab Invest.* 1976 Jul;36(4):383-8. doi: 10.1080/00365517609055274. PMID: 959756.
170. Molitch ME, Steffes M, Sun W, Rutledge B, Cleary P, de Boer IH, et al.; Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study Group. Development and progression of renal insufficiency with and without albuminuria in adults with type 1 diabetes in the diabetes control and complications trial and the epidemiology of diabetes interventions and complications study. *Diabetes Care.* 2010 Jul;33(7):1536-43. doi: 10.2337/dc09-1098. Epub 2010 Apr 22. PMID: 20413518; PMCID: PMC2890355.

171. Mollo A, Hernandez M, Marsal JR, Esquerda A, Rius F, Blanco-Vaca F, et al.; Action LADA 8. Latent autoimmune diabetes in adults is perched between type 1 and type 2: evidence from adults in one region of Spain. *Diabetes Metab Res Rev*. 2013 Sep;29(6):446-51. doi: 10.1002/dmrr.2411. Erratum in: *Diabetes Metab Res Rev*. 2013 Nov;29(8):693. Action LADA 8 [added]; multiple investigator names added. Erratum in: *Diabetes Metab Res Rev*. 2018 Jul;34(5):e3017. PMID: 23483713.
172. Moradi H, Vaziri ND, Kashyap ML, Said HM, Kalantar-Zadeh K. Role of HDL dysfunction in end-stage renal disease: A double-edged sword. *J. Ren. Nutr*. 2013;23:203-6. doi: 10.1053/j.jrn.2013.01.022.
173. Mori KP, Yokoi H, Kasahara M, Imamaki H, Ishii A, Kuwabara T, et al. Increase of total nephron albumin filtration and reabsorption in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. United States. 2017;28:278-89. doi: 10.1681/ASN.2015101168. Epub 2016 Jul 6. PMID: 27382987; PMCID: PMC5198272.
174. Myhill P, Davis WA, Bruce DG, Mackay IR, Zimmet P, Davis TM. Chronic complications and mortality in community-based patients with latent autoimmune diabetes in adults: the Fremantle Diabetes Study. *Diabet Med*. 2008 Oct;25(10):1245-50. doi: 10.1111/j.1464-5491.2008.02562.x. PMID: 19046207.
175. Nagendra L, Boro H, Mannar V. Bacterial Infections in Diabetes. [Updated 2022 Apr 5]. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK579762/>
176. Nam GE, Park HS. Perspective on Diagnostic Criteria for Obesity and Abdominal Obesity in Korean Adults. *J Obes Metab Syndr*. 2018 Sep 30;27(3):134-42. doi: 10.7570/jomes.2018.27.3.134. PMID: 31089555; PMCID: PMC6504202.
177. National Kidney Foundation. eGFR Calculator. Available from: [https://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr\\_calculator](https://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator)
178. Nicolle LE. Asymptomatic bacteriuria. *Curr Opin Infect Dis*. 2014 Feb;27(1):90-6. doi: 10.1097/QCO.000000000000019. PMID: 24275697.
179. NIDDK/NIH US Epidemiology of CKD; [Accessed 2014 August 10]. Available from: <http://kidney.niddk.nih.gov/kudiseases/pubs/kustats/#3>.

180. Nikitha, N, Satpathy PK. Study of Infections in Type 2 Diabetes Mellitus. *The Journal of the Association of Physicians of India*. 2022 Apr 01;70(4):11-2. PMID: 35443370.
181. Nordheim E, Geir Jenssen T. Chronic kidney disease in patients with diabetes mellitus. *Endocr Connect*. 2021 Apr 29;10(5):R151-R159. doi: 10.1530/EC-21-0097. PMID: 33830068; PMCID: PMC8111312.
182. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 2000;894:i-xii, 1-253. PMID: 11234459.
183. Oh J, Riek AE, Darwech I, Funai K, Shao J, Chin K, et al. Deletion of macrophage Vitamin D receptor promotes insulin resistance and monocyte cholesterol transport to accelerate atherosclerosis in mice. *Cell Rep*. 2015 Mar 24;10(11):1872-86. doi: 10.1016/j.celrep.2015.02.043. PMID: 25801026; PMCID: PMC4495012.
184. Olsson L, Grill V, Midthjell K, Ahlbom A, Andersson T, Carlsson S. Mortality in adult-onset autoimmune diabetes is associated with poor glycemic control: results from the HUNT Study. *Diabetes Care*. 2013 Dec;36(12):3971-8. doi: 10.2337/dc13-0564. Epub 2013 Oct 15. PMID: 24130367; PMCID: PMC3836133.
185. Osanami A, Tanaka M, Furuhashi M, Ohnishi H, Hanawa N, Yamashita T, et al. Increased LDL-cholesterol level is associated with deterioration of renal function in males. *Clin Kidney J*. 2022 Apr 29;15(10):1888-95. doi: 10.1093/ckj/sfac111. PMID: 36158142; PMCID: PMC9494533.
186. Oskarsson ME, Paulsson JF, Schultz SW, Ingelsson M, Westermark P, Westermark GT. In vivo seeding and cross-seeding of localized amyloidosis: a molecular link between type 2 diabetes and Alzheimer disease. *Am J Pathol*. 2015 Mar;185(3):834-46. doi: 10.1016/j.ajpath.2014.11.016. Epub 2015 Feb 17. PMID: 25700985.
187. Oyama K, Raz I, Cahn A, Goodrich EL, Bhatt DL, Leiter LA, et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin According to Background Use of Cardiovascular Medications in Patients With Type 2 Diabetes: A Prespecified Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2022 Jul 20. doi: 10.1001/jamacardio.2022.2006. Epub ahead of print. PMID: 35857296.
188. Pacilli A, Viazzi F, Fioretto P, Giorda C, Ceriello A, Genovese S, et al.; AMD-Annals Study Group. Epidemiology of diabetic kidney disease in adult patients with type 1

- diabetes in Italy: The AMD-Annals initiative. *Diabetes Metab Res Rev.* 2017 May;33(4). doi: 10.1002/dmrr.2873. Epub 2017 Jan 10. PMID: 27935651.
189. Pan N, Yang S, Niu X. Latent Autoimmune Diabetes in Adults and Metabolic Syndrome-A Mini Review. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Jun 28;13:913373. doi: 10.3389/fendo.2022.913373.
190. Pan Y, Jiang S, Qiu D, Shi J, Zhou M, An Y, et al. Comparing the GFR estimation equations using both creatinine and cystatin c to predict the long-term renal outcome in type 2 diabetic nephropathy patients. *J Diabetes Complications.* 2016 Nov-Dec;30(8):1478-87. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2016.07.013. Epub 2016 Jul 21. PMID: 27593903.
191. Park JH, Oh SW, Ahn SY, Kim S, Na KY, Chae DW, et al. Decreased estimated glomerular filtration rate is not directly related to increased insulin resistance. *Diabetes Res Clin Pract.* 2013 Mar;99(3):366-71. doi: 10.1016/j.diabres.2012.12.006. Epub 2013 Jan 5. PMID: 23298661.
192. Pashkovska N, Tsaryk I, Koval G, Abramova N, Marchuk Yu, Pankiv I, et al. Prevalence of metabolic syndrome in latent autoimmune diabetes in adults depending on the phenotype of the underlying disease. In: *Proceedings of the 23d European Congress of Endocrinology; 2021 May 22-26; Bristol, UK. Endocrine Abstracts.* 2021;71:AEP313. doi: 10.1530/endoabs.73.EP143.
193. Pashkovska N, Tsaryk I. Characteristics of renal functions in patients with diabetes mellitus and chronic pyelonephritis. В: *Матеріали наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. участю Пріоритетні напрямки розвитку ендокринології; 2022 Чер 23-24; Чернівці. Чернівці; 2022, с. 93-4.*
194. Pashkovska NV, Tsaryk IO. Association of autoimmunity and carbohydrate metabolism with vitamin D levels in patients with latent autoimmune diabetes in adults. В: *Матеріали IV Національного конгресу з клінічної імунології, алергології та імунореабілітації; 2021 Тра 19-21; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2021.*
195. Pashkovska NV, Tsaryk IO. Relationship between kidney function and the level of amylinemia in patients with diabetes mellitus. In: *Proceedings of the 24th European*

- Congress of Endocrinology 2022; 2022 May 21-24; Milan, Italy. Milan; 2022. Endocrine Abstracts (2022) 81 EP344 | DOI: 10.1530/endoabs.81.EP344.
196. Patel M, Tsaryk I. Peculiarities of cognitive impairment in diabetic kidney disease. In: Proceedings of the Bukovinian International Medical Congress – BIMCO 2020; 2020 Apr 7th-10th; Chernivtsi, Ukraine. BIMCO Journal. 2020;2020:115.
197. Paudel S, John PP, Poorbaghi SL, Randis TM, Kulkarni R. Systematic Review of Literature Examining Bacterial Urinary Tract Infections in Diabetes. *J Diabetes Res.* 2022 May 17;2022:3588297. doi: 10.1155/2022/3588297. PMID: 35620571; PMCID: PMC9130015.
198. Paul SK, Klein K, Thorsted BL, Wolden ML, Khunti K. Delay in treatment intensification increases the risks of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2015 Aug 7;14:100. doi: 10.1186/s12933-015-0260-x. PMID: 26249018; PMCID: PMC4528846.
199. Pavkov ME, Collins AJ, Coresh J, Nelson RG. Kidney Disease in Diabetes. In: Cowie CC, Casagrande SS, Menke A, Cissell MA, Eberhardt MS, Meigs JB, Gregg EW, Knowler WC, Barrett-Connor E, Becker DJ, Brancati FL, Boyko EJ, Herman WH, Howard BV, Narayan K MV, Rewers M, Fradkin JE, editors. *Diabetes in America*. 3rd ed. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (US); 2018 Aug. CHAPTER 22. PMID: 33651560.
200. Penno G, Solini A, Bonora E, Fondelli C, Orsi E, Zerbini G, et al.; Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Study Group. Clinical significance of nonalbuminuric renal impairment in type 2 diabetes. *J Hypertens.* 2011 Sep;29(9):1802-9. doi: 10.1097/HJH.0b013e3283495cd6. PMID: 21738053.
201. Pérez-Morales R. E., del Pino M. D., Valdivielso J. M., Ortiz A., Mora-Fernández C., Navarro-González J. F. Inflammation in diabetic kidney disease. *Nephron.* 2019;143:12–16. doi: 10.1159/000493278.
202. Perkins BA, Bril V. Diabetic neuropathy: a review emphasizing diagnostic methods. *Clin Neurophysiol.* 2003 Jul;114(7):1167-75. doi: 10.1016/s1388-2457(03)00025-7. PMID: 12842711.

203. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al.; CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 2019 Jun 13;380(24):2295-306. doi: 10.1056/NEJMoa1811744. Epub 2019 Apr 14. PMID: 30990260.
204. Pi J, Bai Y, Zhang Q, Wong V, Floering LM, Daniel K, et al. Reactive oxygen species as a signal in glucose-stimulated insulin secretion. *Diabetes*. 2007;56(7):1783–91. doi: 10.2337/db06-1601. Epub 2007 Mar 30. PMID: 17400930.
205. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: the Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR) Atherosclerosis. 2016.
206. Pittas AG, Dawson-Hughes B. Vitamin D and diabetes. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2010 Jul;121(1-2):425-9. doi: 10.1016/j.jsbmb.2010.03.042. Epub 2010 Mar 18. PMID: 20304061; PMCID: PMC2900448.
207. Podgorski P, Konieczny A, Lis L, Witkiewicz W, Hruby Z. Glomerular podocytes in diabetic renal disease. *Adv Clin Exp Med Poland*. 2019;28:1711-5.
208. Poitout V, Robertson RP. Glucolipotoxicity: fuel excess and beta-cell dysfunction. *Endocr Rev*. 2008;29(3):351–66. doi: 10.1210/er.2007-0023.
209. Pontremoli R, Bellizzi V, Bianchi S, Bigazzi R, Cernaro V, Del Vecchio L, et al. Management of dyslipidaemia in patients with chronic kidney disease: a position paper endorsed by the Italian Society of Nephrology. *J Nephrol*. 2020 Jun;33(3):417-30. doi: 10.1007/s40620-020-00707-2. Epub 2020 Feb 17. PMID: 32065354; PMCID: PMC7220980.
210. Poyner DR, Sexton PM, Marshall I, Smith DM, Quirion R, Born W, et al. International Union of Pharmacology. XXXII. The mammalian calcitonin gene-related peptides, adrenomedullin, amylin, and calcitonin receptors. *Pharmacol Rev*. 2002 Jun;54(2):233-46. doi: 10.1124/pr.54.2.233. PMID: 12037140.

211. Pozzilli P, Guglielmi C. Immunomodulation for the prevention of SPIDDM and LADA. *Ann N Y Acad Sci.* 2006 Oct;1079:90-8. doi: 10.1196/annals.1375.012. PMID: 17130536.
212. Pozzilli P, Pieralice S. Latent Autoimmune Diabetes in Adults: Current Status and New Horizons. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2018;33(2):147-59. DOI: 10.3803/EnM.2018.33.2.147.
213. Pradhan A. Obesity, metabolic syndrome, and type 2 diabetes: inflammatory basis of glucose metabolic disorders. *Nutr Rev.* 2007 Dec;65(12 Pt 2):S152-6. doi: 10.1111/j.1753-4887.2007.tb00354.x. PMID: 18240540.
214. Prudente S, Di Paola R, Copetti M, Lucchesi D, Lamacchia O, Pezzilli S. The rs12917707 polymorphism at the UMOD locus and glomerular filtration rate in individuals with type 2 diabetes: Evidence of heterogeneity across two different European populations. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2017;32:1718–22. doi: 10.1093/ndt/gfw262.
215. Pugliese G, Penno G, Andrea N, Barutta F, Salvatore D P, Reboldi G, et al.; Italian Diabetes Society and the Italian Society of Nephrology. Diabetic kidney disease: New clinical and therapeutic issues. Joint position statement of the Italian Diabetes Society and the Italian Society of Nephrology on "The natural history of diabetic kidney disease and treatment of hyperglycemia in patients with type 2 diabetes and impaired renal function". *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2019 Nov;29(11):1127-50. doi: 10.1016/j.numecd.2019.07.017. Epub 2019 Oct 2. PMID: 31586514.
216. Pugliese G. Updating the natural history of diabetic nephropathy. *Acta Diabetol.* 2014 Dec;51(6):905-15. doi: 10.1007/s00592-014-0650-7. Epub 2014 Oct 9. PMID: 25297841.
217. Raghav A, Ahmad J. Glycated albumin in chronic kidney disease: Pathophysiologic connections. *Diabetes Metab Syndr.* 2018 May;12(3):463-8. doi: 10.1016/j.dsx.2018.01.002. Epub 2018 Feb 1. PMID: 29396251.
218. Regele F, Jelencsics K, Shiffman D, Paré G, McQueen MJ, Mann J.F. Genome-wide studies to identify risk factors for kidney disease with a focus on patients with diabetes. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2015;30(Suppl. S4):iv26–iv34. doi: 10.1093/ndt/gfv087.

219. Retnakaran R, Cull CA, Thorne KI, Adler AI, Holman RR; UKPDS Study Group. Risk factors for renal dysfunction in type 2 diabetes: U.K. Prospective Diabetes Study 74. *Diabetes*. 2006 Jun;55(6):1832-9. doi: 10.2337/db05-1620. PMID: 16731850.
220. Richard IG Holt, J Hans DeVries, Amy Hess-Fischl, Irl B Hirsch, M Sue Kirkman, Tomasz Klupa, et al.; The Management of Type 1 Diabetes in Adults. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 1 November 2021; 44 (11): 2589–625. <https://doi.org/10.2337/dci21-0043>
221. Ring A. Help stop the ‘silent epidemic’ of kidney disease: Become a Kidney Health Coach. 2018. <https://www.kidneyfund.org/kidney-today/become-a-kidney-coach.html>
222. Ruggenenti P, Cravedi P, Remuzzi G. The RAAS in the pathogenesis and treatment of diabetic nephropathy. *Nat Rev Nephrol*. 2010 Jun;6(6):319-30. doi: 10.1038/nrneph.2010.58. Epub 2010 May 4. PMID: 20440277.
223. Samsu N. Diabetic Nephropathy: Challenges in Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *Biomed Res Int*. 2021 Jul 8;2021:1497449. doi: 10.1155/2021/1497449.
224. Sandholm N, Van Zuydam N, Ahlqvist E, Juliusdottir T, Deshmukh HA, Rayner NW, et al. The genetic landscape of renal complications in type 1 diabetes. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2017;28:557-74. doi: 10.1681/ASN.2016020231.
225. Sasso FC, Pafundi PC, Simeon V, De Nicola L, Chiodini P, Galiero R, et al. Efficacy and durability of multifactorial intervention on mortality and MACEs: A randomized clinical trial in type-2 diabetic kidney disease. *Cardiovasc. Diabetol*. 2021;20:1–12. doi: 10.1186/s12933-021-01343-1.
226. Saulnier PJ, Dieter BP, Tanamas SK, McPherson SM, Wheelock KM, Knowler WC, et al. Association of Serum Amyloid A with Kidney Outcomes and All-Cause Mortality in American Indians with Type 2 Diabetes. *Am J Nephrol*. 2017;46(4):276-84. doi: 10.1159/000481269. Epub 2017 Sep 22. PMID: 28934744; PMCID: PMC5654688
227. Scheen AJ, Delanaye P. Inhibiteurs des SGLT2 et bloqueurs du système rénine-angiotensine. Similitudes, différences et complémentarité [SGLT2 inhibitors and RAAS blockers : similarities, differences and complementarity]. *Rev Med Liege*. 2022 Jan;77(1):18-24. French. PMID: 35029336.



228. Schena FP, Gesualdo L. Pathogenetic mechanisms of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. United States; 2005;16 Suppl 1:S30–3.
229. Schultz N, Byman E, Fex M, Wennström M. Amylin alters human brain pericyte viability and NG2 expression. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2017 Apr;37(4):1470-82. doi: 10.1177/0271678X16657093. Epub 2016 Jan 1. PMID: 27354094; PMCID: PMC5453466.
230. Schultz N, Byman E; Netherlands Brain Bank, Wennström M. Levels of retinal IAPP are altered in Alzheimer's disease patients and correlate with vascular changes and hippocampal IAPP levels. *Neurobiol Aging*. 2018 Sep;69:94-101. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2018.05.003. Epub 2018 Jun 1. PMID: 29864717.
231. Sechi LA, Catena C, Zingaro L, Melis A, De Marchi S. Abnormalities of glucose metabolism in patients with early renal failure. *Diabetes*. 2002;51:1226–32. doi: 10.2337/diabetes.51.4.1226.
232. Sexton PM, Paxinos G, Kenney MA, Wookey PJ, Beaumont K. In vitro autoradiographic localization of amylin binding sites in rat brain. *Neuroscience*. 1994 Sep;62(2):553-67. doi: 10.1016/0306-4522(94)90388-3. PMID: 7830897.
233. Sharma SG, Bomback AS, Radhakrishnan J, Herlitz LC, Stokes MB, Markowitz GS, et al. The modern spectrum of renal biopsy findings in patients with diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013 Oct;8(10):1718-24. doi: 10.2215/CJN.02510213. Epub 2013 Jul 25. PMID: 23886566; PMCID: PMC3789339.
234. Signore A, Capriotti G, Chianelli M, Bonanno E, Galli F, Catalano C, et al. Detection of Insulinitis by Pancreatic Scintigraphy With <sup>99m</sup>Tc-Labeled IL-2 and MRI in Patients With LADA (Action LADA 10). *Diabetes Care* (2015) 38(4):652–8. doi: 10.2337/dc14-0580
235. Skupien J, Warram JH, Smiles AM, Stanton RC, Krolewski AS. Patterns of Estimated Glomerular Filtration Rate Decline Leading to End-Stage Renal Disease in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2016 Dec;39(12):2262-69. doi: 10.2337/dc16-0950. Epub 2016 Sep 19. PMID: 27647852; PMCID: PMC5127236.
236. Staplin N, Haynes R, Herrington WG, Reith C, Cass A, Fellström B, et al.; SHARP Collaborative Group. Smoking and Adverse Outcomes in Patients With CKD: The Study of Heart and Renal Protection (SHARP). *Am J Kidney Dis*. 2016 Sep;68(3):371-80. doi:

- 10.1053/j.ajkd.2016.02.052. Epub 2016 Apr 23. PMID: 27118687; PMCID: PMC4996629.
237. Sumida K, Nadkarni GN, Grams ME, Sang Y, Ballew SH, Coresh J, et al.; Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Conversion of Urine Protein-Creatinine Ratio or Urine Dipstick Protein to Urine Albumin-Creatinine Ratio for Use in Chronic Kidney Disease Screening and Prognosis : An Individual Participant-Based Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2020 Sep 15;173(6):426-35. doi: 10.7326/M20-0529. Epub 2020 Jul 14. PMID: 32658569; PMCID: PMC7780415.
238. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022 Jan;183:109119. doi: 10.1016/j.diabres.2021.109119. Epub 2021 Dec 6. PMID: 34879977.
239. Szczech LA, Stewart RC, Su HL, DeLoskey RJ, Astor BC, Fox CH, et al. Primary care detection of chronic kidney disease in adults with type-2 diabetes: the ADD-CKD Study (awareness, detection and drug therapy in type 2 diabetes and chronic kidney disease). *PLoS One.* 2014 Nov 26;9(11):e110535. doi: 10.1371/journal.pone.0110535. PMID: 25427285; PMCID: PMC4245114.
240. Szeto HH, Liu S, Soong Y, Alam N, Prusky GT, Seshan SV. Protection of mitochondria prevents high-fat diet-induced glomerulopathy and proximal tubular injury. *Kidney Int.* 2016 Nov;90(5):997-1011. doi: 10.1016/j.kint.2016.06.013. Epub 2016 Aug 9. PMID: 27519664.
241. Tavafi M. Diabetic nephropathy and antioxidants. *Journal of Nephropathology.* 2013;2:20-7. doi: 10.5812/nephropathol.9093. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8285185/> - B16.
242. Teng J, Dwyer KM, Hill P, See E, Ekinci EI, Jerums G, et al. Spectrum of renal disease in diabetes. *Nephrology (Carlton).* 2014 Sep;19(9):528-36. doi: 10.1111/nep.12288. PMID: 24899354.
243. Teumer A, Tin A, Sorice R, Gorski M, Yeo NC, Chu AY, et al. Genome-wide Association Studies Identify Genetic Loci Associated With Albuminuria in Diabetes. *Diabetes.* 2016;65:803–17. doi: 10.2337/db15-1313.

244. Thomas C, Wurzer L, Malle E, Ristow M, Madreiter-Sokolowski CT. Modulation of Reactive Oxygen Species Homeostasis as a Pleiotropic Effect of Commonly Used Drugs. *Front Aging*. 2022 Jun 14;3:905261. doi: 10.3389/fragi.2022.905261. PMID: 35821802; PMCID: PMC9261327.
245. Thomas MC, Macisaac RJ, Jerums G, Weekes A, Moran J, Shaw JE, et al. Nonalbuminuric renal impairment in type 2 diabetic patients and in the general population (national evaluation of the frequency of renal impairment co-existing with NIDDM [NEFRON] 11). *Diabetes Care*. 2009 Aug;32(8):1497-502. doi: 10.2337/dc08-2186. Epub 2009 May 26. PMID: 19470839; PMCID: PMC2713618.
246. Thomas ME, Morrison AR, Schreiner GF. Metabolic effects of fatty acid-bearing albumin on a proximal tubule cell line. *Am. J. Physiol*. 1995;268:F1177–F1184. doi: 10.1152/ajprenal.1995.268.6.F1177
247. Thorn LM, Gordin D, Harjutsalo V, Hägg S, Masar R, Saraheimo M, et al.; FinnDiane Study Group. The Presence and Consequence of Nonalbuminuric Chronic Kidney Disease in Patients With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2015 Nov;38(11):2128-33. doi: 10.2337/dc15-0641. Epub 2015 Aug 26. PMID: 26310691.
248. Tiberti C, Zampetti S, Capoccia D, Campagna G, Lucantoni F, Anastasi E, et al. Evidence of Diabetes-Specific Autoimmunity in Obese Subjects With Normal Glucose Tolerance. *Diabetes/Metabolism Res Rev*. 2018;34(8):e3055. doi: 10.1002/dmrr.3055
249. Tong X, Yu Q, Ankawi G, Pang B, Yang B, Yang H. Insights into the Role of Renal Biopsy in Patients with T2DM: A Literature Review of Global Renal Biopsy Results. *Diabetes Ther*. 2020 Sep;11(9):1983-99. doi: 10.1007/s13300-020-00888-w. Epub 2020 Aug 5. PMID: 32757123; PMCID: PMC7434810.
250. Trirogoff ML, Shintani A, Himmelfarb J, Ikizler TA. Body mass index and fat mass are the primary correlates of insulin resistance in nondiabetic stage 3-4 chronic kidney disease patients. *Am J Clin Nutr*. 2007 Dec;86(6):1642-8. doi: 10.1093/ajcn/86.5.1642. PMID: 18065581.
251. Trivin C, Metzger M, Haymann JP, Boffa JJ, Flamant M, Vrtovsnik F, et al.; NephroTest Study Group. Glycated Hemoglobin Level and Mortality in a Nondiabetic

- Population with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015 Jun 5;10(6):957-64. doi: 10.2215/CJN.08540814. Epub 2015 May 15. PMID: 25979978; PMCID: PMC4455212.
252. Tsalamandris C, Allen TJ, Gilbert RE, Sinha A, Panagiotopoulos S, Cooper ME, et al. Progressive decline in renal function in diabetic patients with and without albuminuria. *Diabetes*. 1994 May;43(5):649-55. doi: 10.2337/diab.43.5.649. PMID: 8168641.
253. Tsaryk I, Pashkovska N, Koval G, Abramova N, Marchuk Yu, Piddubna A, et al. Features of phenotypes of diabetic kidney disease depending on the type of underlying disease. In: *Proceedings of the 22nd European Congress of Endocrinology; 2021 May 22-26; Bristol, UK. Endocrine Abstracts*. 2020;71:AEP204. doi: 10.1530/endoabs.70.AEP300.
254. Tsaryk I, Pashkovska N. Features of carbohydrate metabolism and  $\beta$ -cells function in patients with diabetes mellitus and chronic pyelonephritis. В: *Матеріали наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. участю Пріоритетні напрямки розвитку ендокринології; 2022 Чер 23-24; Чернівці. Чернівці; 2022, с. 100-1.*
255. Tsaryk I, Pashkovska N. Features of the Course of Chronic Kidney Disease in Patients with Type 1 and Type 2 Diabetes, Depending on the Level of Amylinemia. *Clinical Diabetology*. 2022;11(3):210-1. doi: 10.5603/DK.a2022.0022.
256. Tsaryk I, Pashkovska N. Nephrological complications in latent autoimmune diabetes in adults. In: *Proceedings of the 14th International scientific and practical conference; 2022 Aug 04-06; Manchester, United Kingdom. Manchester: Cognum; 2022, p. 19-26.*
257. Tsaryk I, Pashkovska N. Relationship between the Level of Amylinemia and Albuminuria Categories in Patients with Latent Autoimmune Diabetes in Adults. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*. 2022;10(B):1479-83. doi: 10.3889/oamjms.2022.9802.
258. Tsaryk I, Pashkovska N. The role of markers of renal damage in the diagnosis of early stages of kidney injury in patients with latent autoimmune diabetes in adults. *Journal of Medicine and Life*. 2022;15(6):792-6. doi: 10.25122/jml-2022-0062.
259. Tsaryk I, Pashkovska N. The role of vitamin D deficiency in the development of latent autoimmune diabetes in adults. In: *Proceedings of the 23d European Congress of*

- Endocrinology; 2021 May 22-26; Bristol, UK. Endocrine Abstracts. 2021;71:AEP204. doi: 10.1530/endoabs.73.AEP204.
260. Tsaryk I, Pashkovska N. The structure of kidney damage in patients with latent autoimmune diabetes in adults. В: Матеріали наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. участю Проблемні питання ендокринології; 2021 Чер 22-23; Чернівці. Чернівці; 2021.
261. Tsaryk I. Epidemiology of phenotypes of diabetic kidney disease depending on the type of diabetes mellitus. В: Матеріали наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. участю Ожиріння та метаболічний синдром: міждисциплінарні аспекти; 2020 Чер 25-26; Чернівці. Чернівці; 2020, с. 108-10.
262. Tsaryk I. Phenotypic features of diabetic kidney disease depending on the type of underlying disease. In: Proceedings of the Bukovinian International Medical Congress – BIMCO 2020; 2020 Apr 7th-10th; Chernivtsi, Ukraine. BIMCO Journal. 2020;2020:115.
263. Tsaryk I. The role of insulin resistance in the development of disturbance of cognitive functions and emotional-personality responses in type 2 diabetes. In: Proceedings of the 57th Polish and 15th International Conference Juvenes Pro Medicina 2019; May 24-25; Lodz, Poland. Lodz; 2019, p. 157.
264. Tsaryk IO, Ilashchuk OI, Pashkovska NV. Prevalence of metabolic syndrome in latent autoimmune diabetes in adults depending on the level of autoimmunity. В: Матеріали IV Національного конгресу з клінічної імунології, алергології та імунореабілітації; 2021 Тра 19-21; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2021.
265. Tsaryk IO, Pashkovska NV, Ilashchuk OI. Prevalence of risk factors of cardiometabolic complications in latent autoimmune diabetes in adults. Буковинський медичний вісник. 2021;25(2):125-9. doi: 10.24061/2413-0737.XXV.2.98.2021.20.
266. Tsaryk IO, Pashkovska NV. Features of the level of amylinemia in patients with latent autoimmune diabetes in adults. In: Proceedings of the 24th European Congress of Endocrinology 2022; 2022 May 21-24; Milan, Italy. Milan; 2022. Endocrine Abstracts (2022) 81 P106 | DOI: 10.1530/endoabs.81.P106.
267. Tsaryk IO, Pashkovska NV. Peculiarities of the course of diabetic kidney disease in patients with latent autoimmune diabetes in adults. International Journal of

- Endocrinology. 2021; 17 (2): 26-30. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.17.2.2021.230565>.
268. Tsaryk IO, Pashkovska NV. The structure of chronic kidney disease in latent autoimmune diabetes in adults. In: Proceedings of the V International Scientific and Practical Conference; 2020 May 17-19; Barcelona, Spain. Barcelona; 2020, p. 81-8.
269. Tsaryk IO. Case report: latent autoimmune diabetes in adults. В: Матеріали 101-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет»; 2020 Лют 10, 12, 17; Чернівці. Чернівці; 2020, с. 461-2.
270. Tsaryk IO. Frequency of phenotypes of diabetic kidney disease in latent autoimmune diabetes in adults. В: Матеріали підсумкової 102-ї наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2021 Лют 08, 10, 15; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2021, с. 453.
271. Tsaryk IO. Relationship between amylinemia level and kidney function in patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease. В: Матеріали 103-ї підсумкової наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2022 Лют 07, 09, 14; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2022, с. 470-1.
272. Tsimihodimos V, Mitrogianni Z, Elisaf M. Dyslipidemia associated with chronic kidney disease. *Open Cardiovasc. Med. J.* 2011;5:41-8. doi: 10.2174/1874192401105010041.
273. Tucker LA. Serum, Dietary, and Supplemental Vitamin D Levels and Insulin Resistance in 6294 Randomly Selected, Non-Diabetic U.S. Adults. *Nutrients.* 2022 Apr 28;14(9):1844. doi: 10.3390/nu14091844. PMID: 35565811; PMCID: PMC9100608.
274. Turner R, Stratton I, Horton V, Manley S, Zimmet P, Mackay IR, et al. UKPDS 25: autoantibodies to islet-cell cytoplasm and glutamic acid decarboxylase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes. UK Prospective Diabetes Study Group. *Lancet.* 1997 Nov 1;350(9087):1288-93. doi: 10.1016/s0140-6736(97)03062-6. Erratum in: *Lancet* 1998 Jan 31;351(9099):376. PMID: 9357409.

275. Umanath K, Lewis JB. Update on Diabetic Nephropathy: Core Curriculum 2018. *Am J Kidney Dis.* 2018 Jun;71(6):884-95. doi: 10.1053/j.ajkd.2017.10.026. Epub 2018 Feb 3. PMID: 29398179.
276. United States Renal Data System. 2019 USRDS Annual Data Report Epidemiology of Kidney Disease in the United States. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. 2020 Jan 01;75(1):A6-A7. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.09.003>.
277. Urbanovych A, Shykula S. Vitamin D and diabetes mellitus. *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal* [Internet]. 2022 Jun.29 [cited 2022 Nov.12];18(1):78-83. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.18.1.2022.1148>.
278. Vaidya A, Williams JS. The relationship between vitamin D and the renin-angiotensin system in the pathophysiology of hypertension, kidney disease, and diabetes. *Metabolism.* 2012 Apr;61(4):450-8. doi: 10.1016/j.metabol.2011.09.007. Epub 2011 Nov 9. PMID: 22075270; PMCID: PMC3290690.
279. Vaziri N.D. Role of dyslipidemia in impairment of energy metabolism, oxidative stress, inflammation and cardiovascular disease in chronic kidney disease. *Clin. Exp. Nephrol.* 2014;18:265–8. doi: 10.1007/s10157-013-0847-z.
280. Vaziri ND, Yuan J, Norris K. Role of urea in intestinal barrier dysfunction and disruption of epithelial tight junction in chronic kidney disease. *Am J Nephrol.* 2013;37(1):1–6. doi: 10.1159/000345969.
281. Verma N, Ly H, Liu M, Chen J, Zhu H, Chow M, et al. Intraneuronal Amylin Deposition, Peroxidative Membrane Injury and Increased IL-1 $\beta$  Synthesis in Brains of Alzheimer's Disease Patients with Type-2 Diabetes and in Diabetic HIP Rats. *J Alzheimers Dis.* 2016 May 5;53(1):259-72. doi: 10.3233/JAD-160047. PMID: 27163815; PMCID: PMC4920720.
282. Wang X, Yang L, Cheng Y, Zheng P, Hu J, Huang G, et al. Altered T-Cell Subsets and Transcription Factors in Latent Autoimmune Diabetes in Adults Taking Sitagliptin, a Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor: A 1-Year Open-Label Randomized Controlled Trial. *J Diabetes Invest.* 2019;10(2):375–82. doi: 10.1111/jdi.12873. Epub 2018 Aug 3. PMID: 29883070; PMCID: PMC6400151.

283. Wanner C, Inzucchi SE, Zinman B, Koitka-Weber A, Mattheus M, George JT, et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Consistent effects of empagliflozin on cardiovascular and kidney outcomes irrespective of diabetic kidney disease categories: Insights from the EMPA-REG OUTCOME trial. *Diabetes Obes Metab*. 2020 Dec;22(12):2335-47. doi: 10.1111/dom.14158. Epub 2020 Sep 10. PMID: 32744354.
284. Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*. 1992 Jun;30(6):473-83. PMID: 1593914.
285. Weiler HA, Lowe J, Krahn J, Leslie WD. Osteocalcin and vitamin D status are inversely associated with homeostatic model assessment of insulin resistance in Canadian Aboriginal and white women: the First Nations Bone Health Study. *J Nutr Biochem*. 2013 Feb;24(2):412-8. doi: 10.1016/j.jnutbio.2011.12.007. Epub 2012 May 4. PMID: 22560354.
286. Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress, and diabetes. *Journal of Clinical Investigation*. 2005;115:1111-9. doi: 10.1172/JCI25102.
287. Westermark P, Andersson A, Westermark GT. Islet amyloid polypeptide, islet amyloid, and diabetes mellitus. *Physiol Rev*. 2011 Jul;91(3):795-826. doi: 10.1152/physrev.00042.2009. PMID: 21742788.
288. Westermark P, Engström U, Johnson KH, Westermark GT, Betsholtz C. Islet amyloid polypeptide: pinpointing amino acid residues linked to amyloid fibril formation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990 Jul;87(13):5036-40. doi: 10.1073/pnas.87.13.5036. PMID: 2195544; PMCID: PMC54256.
289. Wheeler DC, James J, Patel D, Viljoen A, Ali A, Evans M, et al.; as part of the Improving Diabetes Steering Committee. SGLT2 Inhibitors: Slowing of Chronic Kidney Disease Progression in Type 2 Diabetes. *Diabetes Ther*. 2020 Dec;11(12):2757-74. doi: 10.1007/s13300-020-00930-x. Epub 2020 Sep 29. PMID: 32996085; PMCID: PMC7524028.
290. Williams JM, Murphy SR, Wu W, Border JJ, Fan F, Roman RJ. Renoprotective effects of empagliflozin in type 1 and type 2 models of diabetic nephropathy superimposed with



- hypertension. *Geroscience*. 2022 Jun 29. doi: 10.1007/s11357-022-00610-7. Epub ahead of print. PMID: 35767209.
291. Wookey PJ, Tikellis C, Du HC, Qin HF, Sexton PM, Cooper ME. Amylin binding in rat renal cortex, stimulation of adenylyl cyclase, and activation of plasma renin. *Am J Physiol*. 1996 Feb;270(2 Pt 2):F289-94. doi: 10.1152/ajprenal.1996.270.2.F289. PMID: 8779889.
292. Wu HJ, Wu E. The Role of Gut Microbiota in Immune Homeostasis and Autoimmunity. *Gut Microbes*. 2012;3(1):4–14. doi: 10.4161/gmic.19320.
293. Xiang Y, Huang G, Shan Z, Pan L, Luo S, Yang L, et al. Glutamic Acid Decarboxylase Autoantibodies Are Dominant But Insufficient to Identify Most Chinese With Adult-Onset non-Insulin Requiring Autoimmune Diabetes: LADA China Study 5. *Acta Diabetologica* (2015) 52(6):1121–7. doi: 10.1007/s00592-015-0799-8
294. Xiang Y, Huang G, Zhu Y, Zuo X, Liu X, Feng Q, et al. Identification of Autoimmune Type 1 Diabetes and Multiple Organ-Specific Autoantibodies in Adult-Onset non-Insulin-Requiring Diabetes in China: A Population-Based Multicentre Nationwide Survey. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(4):893–902. doi: 10.1111/dom.13595
295. Yaffe K, Kurella-Tamura M, Ackerson L, Hoang TD, Anderson AH, Duckworth M, et al.; CRIC Study Investigators. Higher levels of cystatin C are associated with worse cognitive function in older adults with chronic kidney disease: the chronic renal insufficiency cohort cognitive study. *J Am Geriatr Soc*. 2014 Sep;62(9):1623-9. doi: 10.1111/jgs.12986. Epub 2014 Aug 14. PMID: 25125225; PMCID: PMC4201363.
296. Yau K, Dharia A, Alrowiyti I, Cherney DZI. Prescribing SGLT2 Inhibitors in Patients With CKD: Expanding Indications and Practical Considerations. *Kidney Int Rep*. 2022 May 5;7(7):1463-76. doi: 10.1016/j.ekir.2022.04.094. PMID: 35812300; PMCID: PMC9263228.
297. Yokoyama H, Sone H, Oishi M, Kawai K, Fukumoto Y, Kobayashi M; Japan Diabetes Clinical Data Management Study Group. Prevalence of albuminuria and renal insufficiency and associated clinical factors in type 2 diabetes: the Japan Diabetes Clinical Data Management study (JDDM15). *Nephrol Dial Transplant*. 2009 Apr;24(4):1212-9. doi: 10.1093/ndt/gfn603. Epub 2008 Nov 4. PMID: 18984626

298. Yu S, Fu AZ, Qiu Y, Engel SS, Shankar R, Brodovicz KG, et al. Disease burden of urinary tract infections among type 2 diabetes mellitus patients in the U.S. *J Diabetes Complications*. 2014 Sep-Oct;28(5):621-6. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2014.03.012. Epub 2014 Mar 26. PMID: 24929797.
299. Zappulo F, Cappuccilli M, Cingolani A, Scrivo A, Chiocchini ALC, Nunzio MD, et al. Vitamin D and the Kidney: Two Players, One Console. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022 Aug;23(16):9135. DOI: 10.3390/ijms23169135. PMID: 36012412; PMCID: PMC9409427.
300. Zub L, Shkarutyak A, Buzdugan I, Vivsyannik V. Malabsorption syndrome aggravates calcium homeostasis impairment in chronic kidney disease patients. *Ukr. J. Nephrol. and Dial.* [Internet]. 2022 Jun.6 [cited 2022 Nov.12];0(2(74)):33-7.
301. Атлас: діабет в Україні, 2021. Доступно: <https://diabetesatlas.com.ua>
302. Денесюк ВІ, Денесюк ОВ, Коваленко ВМ, редактор. Внутрішня медицина: підручник. 2019. Розділ 5. Захворювання нирок. Доступно: <https://compendium.com.ua/uk/tutorials-uk/vnutrishnya-meditsina/5-rozdil-zakhvoriuvannia-nyrok/5-2-hronichnij-piyelonefrit/>
303. Дробижев МЮ. Депрессия у больных сахарным диабетом: (обзор литературы). Часть II. / М.Ю. Дробижев, Т.А. Захарчук // *Міжнар. ендокринол. ж.* 2007;1:87-92.
304. Земщиков ВС, Хамнуева ЛЮ, Быкова НМ. Латентный аутоиммунный диабет взрослых. *Сибирский медицинский журнал*. 2014;2: 16-20.
305. Карелин А. Большая энциклопедия психологических тестов. М.: Эксмо. 2007. 416 с.
306. Луньова ГГ, Кривенко ЄО, В'юницька ЛВ. Цистатин С, як ранній маркер ушкодження ниркової тканини. *Зб. наук. праць співробіт. НМАПО імені П.Л.Шупика*. 2014;23(2).
307. Пашковська Н.В. Латентний автоімунний діабет у дорослих (LADA): сучасний погляд на проблему. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2019;15(3):272-80. doi: 10.22141/2224-0721.15.3.2019.172116.
308. Пашковська НВ, Царик Ю, Ілащук ОІ. Оцінка ризику метаболічного синдрому при латентному автоімунному діабеті дорослих. В: *Матеріали наук.-практ.*

- інтернет-конф. з міжнар. участю Ожиріння та метаболічний синдром: міждисциплінарні аспекти; 2020 Чер 25-26; Чернівці. Чернівці; 2020, с. 73-5.
309. Протокол надання медичної допомоги хворим на пієлонефрит. Додаток до наказу МОЗ №593 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Нефрологія" від 02-12-2004.
310. Реан А. Психология и психодиагностика личности. Теория, методы исследования, практикум / А. Реан. Прайм Еврознак, 2007. 480 с.
311. Саприна ТВ, Прохоренко ТС, Лазаренко ФЭ, Ворожцова ИН, Рязанцева НВ. Взаимосвязь иммунологических и метаболических факторов в развитии и прогрессировании микроангиопатий при латентном аутоиммунном диабете взрослых (LADA). Бюллетень сибирской медицины. 2014;13(1):73-8.
312. Соловьева ОЕ. Особенности дебюта и развития сосудистых осложнений у больных медленно прогрессирующим аутоиммунным диабетом взрослых: дис... канд. мед. наук: 14.00.03, 14.00.06 / Соловьева Оксана Евгеньевна. 2002:125.
313. Тащук ВК, Полянська ОС, Гулага Ю. Вплив еплеренону на рівень альдостерону та фактора Віллебранда у хворих на інфаркт міокарда з хронічною хворобою нирок. Запорізький медичний журнал. 2022;24(1):13-6.  
<https://doi.org/10.14739/2310-1210.2022.1.239214>
314. Тихонова Т.М. Формування мікросудинних ускладнень у хворих із повільно прогресуючим автоімунним діабетом дорослих. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2014; 1 (46).
315. Царик Ю, Пашковська НВ. Коморбідність латентного автоімунного діабету дорослих і метаболічного синдрому. В: Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю Актуальні проблеми коморбідності у клініці внутрішньої медицини; 2021 Чер 15-16; Чернівці. Чернівці; 2021.
316. Царик Ю, Пашковська НВ. Особливості вуглеводного обміну у пацієнтів з латентним автоімунним діабетом дорослих залежно від ступеню автоімунітету. В: Матеріали IV Національного конгресу з клінічної імунології, алергології та імунореабілітації; 2021 Тра 19-21; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2021.

317. Царик Ю, Пашковська НВ. Особливості перебігу хронічних ускладнень при латентному автоімунному діабеті дорослих. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2021;1:45-51. doi: 10.30978/CEES-2021-1-45.
318. Царик Ю, Пашковська НВ. Фенотипи діабетичної хвороби нирок (огляд літератури та власні дані). Міжнародний ендокринологічний журнал. 2020;16(3):99-105. doi: 10.22141/2224-0721.16.3.2020.205277.
319. Царик Ю. Розподіл фенотипів діабетичної хвороби нирок при латентному автоімунному діабеті дорослих. Буковинський медичний вісник. 2020;24(2):149-52. doi: 10.24061/2413-0737.XXIV.2.94.2020.56.
320. Шіран А. Особливості функціонального стану серцево-судинної системи у хворих на повільно прогресуючий аутоімунний діабет дорослих. Буков. мед. вісн. 2007;11(3):107-10.

## ДОДАТОК А

### Список публікацій здобувача

#### *Список праць, у яких опубліковані основні результати дисертації:*

1. Tsaryk I, Pashkovska N. Features of the Course of Chronic Kidney Disease in Patients with Type 1 and Type 2 Diabetes, Depending on the Level of Amylinemia. *Clinical Diabetology*. 2022;11(3):210-1. doi: [10.5603/DK.a2022.0022](https://doi.org/10.5603/DK.a2022.0022) (Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення статті до друку).

2. Tsaryk I, Pashkovska N. Relationship between the Level of Amylinemia and Albuminuria Categories in Patients with Latent Autoimmune Diabetes in Adults. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*. 2022;10(B):1479-83. doi: [10.3889/oamjms.2022.9802](https://doi.org/10.3889/oamjms.2022.9802) (Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення статті до друку).

3. Tsaryk I, Pashkovska N. The role of markers of renal damage in the diagnosis of early stages of kidney injury in patients with latent autoimmune diabetes in adults. *Journal of Medicine and Life*. 2022;15(6):792-6. doi: [10.25122/jml-2022-0062](https://doi.org/10.25122/jml-2022-0062) (Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення статті до друку).

4. Царик Ю, Пашковська НВ. Фенотипи діабетичної хвороби нирок (огляд літератури та власні дані). *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2020;16(3):99-105. doi: [10.22141/2224-0721.16.3.2020.205277](https://doi.org/10.22141/2224-0721.16.3.2020.205277) (Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення статті до друку).

5. Царик Ю. Розподіл фенотипів діабетичної хвороби нирок при латентному автоімунному діабеті дорослих. *Буковинський медичний вісник*. 2020;24(2):149-52. doi: [10.24061/2413-0737.XXIV.2.94.2020.56](https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXIV.2.94.2020.56) (Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення статті до друку).

6. Царик ІО, Пашковська НВ. Особливості перебігу хронічних ускладнень при латентному автоімунному діабеті дорослих. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2021;1:45-51. doi: [10.30978/CEES-2021-1-45](https://doi.org/10.30978/CEES-2021-1-45) (Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення статті до друку).

7. Tsaryk IO, Pashkovska NV. Peculiarities of the course of diabetic kidney disease in patients with latent autoimmune diabetes in adults. International Journal of Endocrinology. 2021; 17 (2): 26-30. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.17.2.2021.230565> (Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення статті до друку).

8. Tsaryk IO, Pashkovska NV, Plashchuk OI. Prevalence of risk factors of cardiometabolic complications in latent autoimmune diabetes in adults. Буковинський медичний вісник. 2021;25(2):125-9. doi: [10.24061/2413-0737.XXV.2.98.2021.20](https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXV.2.98.2021.20) (Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення статті до друку).

***Наукові праці, що засвідчують апробацію матеріалів дисертації:***

9. Tsaryk I. The role of insulin resistance in the development of disturbance of cognitive functions and emotional-personality responses in type 2 diabetes. In: Proceedings of the 57th Polish and 15th International Conference Juvenes Pro Medicina 2019; May 24-25; Lodz, Poland. Lodz; 2019, p. 157. (Здобувачка виступила на секційному засіданні, публікація тез).

10. Tsaryk IO. Case report: latent autoimmune diabetes in adults. В: Матеріали 101-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет»; 2020 Лют 10, 12, 17; Чернівці. Чернівці; 2020, с. 461-2. (Здобувачка виступила на секційному засіданні, публікація тез).

11. Tsaryk I. Phenotypic features of diabetic kidney disease depending on the type of underlying disease. In: Proceedings of the Bukovinian International Medical Congress –

BIMCO 2020; 2020 Apr 7th-10th; Chernivtsi, Ukraine. BIMCO Journal. 2020;2020:115. *(Здобувачка виступила на секційному засіданні, публікація тез).*

12. Patel M, Tsaryk I. Peculiarities of cognitive impairment in diabetic kidney disease. In: Proceedings of the Bukovinian International Medical Congress – BIMCO 2020; 2020 Apr 7th-10th; Chernivtsi, Ukraine. BIMCO Journal. 2020;2020:115. *(Здобувачка виступила на секційному засіданні, публікація тез).*

13. Tsaryk IO, Pashkovska NV. The structure of chronic kidney disease in latent autoimmune diabetes in adults. In: Proceedings of the V International Scientific and Practical Conference; 2020 May 17-19; Barcelona, Spain. Barcelona; 2020, p. 81-8. *(Здобувачка виступила на секційному засіданні, публікація тез).*

14. Tsaryk I. Epidemiology of phenotypes of diabetic kidney disease depending on the type of diabetes mellitus. В: Матеріали наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. участю Ожиріння та метаболічний синдром: міждисциплінарні аспекти; 2020 Чер 25-26; Чернівці. Чернівці; 2020, с. 108-10. *(Здобувачка виступила на секційному засіданні, публікація тез).*

15. Пашковська НВ, Царик ІО, Ілашук ОІ. Оцінка ризику метаболічного синдрому при латентному автоімунному діабеті дорослих. В: Матеріали наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. участю Ожиріння та метаболічний синдром: міждисциплінарні аспекти; 2020 Чер 25-26; Чернівці. Чернівці; 2020, с. 73-5. *(Здобувачка виступила на секційному засіданні, публікація тез).*

16. Tsaryk IO. Frequency of phenotypes of diabetic kidney disease in latent autoimmune diabetes in adults. В: Матеріали підсумкової 102-ї наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2021 Лют 08, 10, 15; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2021, с. 453. *(Здобувачка виступила на секційному засіданні, публікація тез).*

17. Ілашчук О, Tsaryk I. Prevalence of metabolic syndrome in latent autoimmune diabetes in adults depending on the phenotype of the underlying disease. In: Proceedings of the Bukovinian International Medical Congress – BIMCO 2021; 2020 Apr 6th-9th; Chernivtsi, Ukraine. BIMCO Journal. 2021;2021:61. *(Здобувачка виступила на секційному засіданні, публікація тез).*

18. Царик Ю, Пашковська НВ. Особливості вуглеводного обміну у пацієнтів з латентним автоімунним діабетом дорослих залежно від ступеню автоімунітету. В: Матеріали IV Національного конгресу з клінічної імунології, алергології та імунореабілітації; 2021 Тра 19-21; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2021. *(Здобувачка виступила на секційному засіданні, публікація тез)*.

19. Tsaryk I, Pashkovska N, Koval G, Abramova N, Marchuk Yu, Piddubna A, et al. Features of phenotypes of diabetic kidney disease depending on the type of underlying disease. In: Proceedings of the 22nd European Congress of Endocrinology; 2021 May 22-26; Bristol, UK. Endocrine Abstracts. 2020;71:AEP204. doi: [10.1530/endoabs.70.AEP300](https://doi.org/10.1530/endoabs.70.AEP300) *(Здобувачка виступила на секційному засіданні, публікація тез)*.

20. Tsaryk I, Pashkovska N. The role of vitamin D deficiency in the development of latent autoimmune diabetes in adults. In: Proceedings of the 23d European Congress of Endocrinology; 2021 May 22-26; Bristol, UK. Endocrine Abstracts. 2021;71:AEP204. doi: [10.1530/endoabs.73.AEP204](https://doi.org/10.1530/endoabs.73.AEP204) *(Здобувачка виступила на секційному засіданні, публікація тез)*.

21. Pashkovska N, Tsaryk I, Koval G, Abramova N, Marchuk Yu, Pankiv I, et al. Prevalence of metabolic syndrome in latent autoimmune diabetes in adults depending on the phenotype of the underlying disease. In: Proceedings of the 23d European Congress of Endocrinology; 2021 May 22-26; Bristol, UK. Endocrine Abstracts. 2021;71:AEP313. doi: [10.1530/endoabs.73.EP143](https://doi.org/10.1530/endoabs.73.EP143) *(Здобувачка виступила на секційному засіданні, публікація тез)*.

22. Царик Ю, Пашковська НВ. Коморбідність латентного автоімунного діабету дорослих і метаболічного синдрому. В: Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю Актуальні проблеми коморбідності у клініці внутрішньої медицини; 2021 Чер 15-16; Чернівці. Чернівці; 2021. *(Здобувачка виступила на секційному засіданні, публікація тез)*.

23. Tsaryk I, Pashkovska N. The structure of kidney damage in patients with latent autoimmune diabetes in adults. В: Матеріали наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. участю Проблемні питання ендокринології; 2021 Чер 22-23; Чернівці. Чернівці; 2021. *(Здобувачка виступила на секційному засіданні, публікація тез)*.



24. Tsaryk IO. Relationship between amylinemia level and kidney function in patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease. В: Матеріали 103-ї підсумкової наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2022 Лют 07, 09, 14; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2022, с. 470-1. *(Здобувачка виступила на секційному засіданні, публікація тез).*

25. Tsaryk IO, Pashkovska NV. Features of the level of amylinemia in patients with latent autoimmune diabetes in adults. In: Proceedings of the 24th European Congress of Endocrinology 2022; 2022 May 21-24; Milan, Italy. Milan; 2022. Endocrine Abstracts (2022) 81 P106 | DOI: 10.1530/endoabs.81.P106 *(Здобувачка виступила на секційному засіданні, постерна доповідь, публікація тез).*

26. Pashkovska NV, Tsaryk IO. Relationship between kidney function and the level of amylinemia in patients with diabetes mellitus. In: Proceedings of the 24th European Congress of Endocrinology 2022; 2022 May 21-24; Milan, Italy. Milan; 2022. Endocrine Abstracts (2022) 81 EP344 | DOI: 10.1530/endoabs.81.EP344 *(Здобувачка виступила на секційному засіданні, постерна доповідь, публікація тез).*

27. Tsaryk I, Pashkovska N. Features of carbohydrate metabolism and  $\beta$ -cells function in patients with diabetes mellitus and chronic pyelonephritis. В: Матеріали наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. участю Пріоритетні напрямки розвитку ендокринології; 2022 Чер 23-24; Чернівці. Чернівці; 2022, с. 100-1. *(Здобувачка виступила на секційному засіданні, публікація тез).*

28. Pashkovska N, Tsaryk I. Characteristics of renal functions in patients with diabetes mellitus and chronic pyelonephritis. В: Матеріали наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. участю Пріоритетні напрямки розвитку ендокринології; 2022 Чер 23-24; Чернівці. Чернівці; 2022, с. 93-4. *(Здобувачка виступила на секційному засіданні, публікація тез).*

29. Tsaryk I, Pashkovska N. Nephrological complications in latent autoimmune diabetes in adults. In: Proceedings of the 14th International scientific and practical conference; 2022 Aug 04-06; Manchester, United Kingdom. Manchester: Cognum; 2022, p. 19-26. *(Здобувачка виступила на секційному засіданні, стаття).*

***Список праць, які додатково відображають наукові результати дисертації:***

30. Tsaryk IO, Ilashchuk OI, Pashkovska NV. Prevalence of metabolic syndrome in latent autoimmune diabetes in adults depending on the level of autoimmunity. В: Матеріали IV Національного конгресу з клінічної імунології, алергології та імунореабілітації; 2021 Тра 19-21; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2021. *(Публікація тез)*.

31. Pashkovska NV, Tsaryk IO. Association of autoimmunity and carbohydrate metabolism with vitamin D levels in patients with latent autoimmune diabetes in adults. В: Матеріали IV Національного конгресу з клінічної імунології, алергології та імунореабілітації; 2021 Тра 19-21; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2021. *(Публікація тез)*.

## ДОДАТОК Б

### Відомості про апробацію результатів дисертації

*Основні результати дисертаційного дослідження було представлено на наступних наукових форумах:*

- VII Міжнародному медико-фармацевтичному конгресі студентів і молодих учених ВІМСО 2016 (6-8 квітня 2016р., м. Чернівці) *(доповідь, публікація)*;
- VIII Міжнародному медико-фармацевтичному конгресі студентів і молодих учених ВІМСО 2017 (5-7 квітня 2017р., м. Чернівці) *(доповідь, публікація)*;
- 57-ій Польській та 15-ій Міжнародній конференції Juvenes Pro Medicina (24-25 травня 2019р., м. Лодзь, Польща) *(доповідь, публікація)*;
- 101-й підсумковій конференції професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету (10, 12, 17 лютого 2020р., м.Чернівці) *(доповідь, публікація)*;
- XI Міжнародному медико-фармацевтичному конгресі студентів і молодих учених ВІМСО 2020 Online *(доповідь, публікація)*;
- Міжнародній науково-практичній конференції “Eurasian scientific congress” (17-19 травня 2020р., м. Барселона) *(доповідь, публікація)*;
- 22-ому Європейському ендокринологічному конгресі (5-9 вересня 2020р.) *(доповідь, публікація)*;
- 102-й підсумковій конференції професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету (8, 10, 15 лютого 2021р., м. Чернівці) *(доповідь, публікація)*;
- XII Міжнародному медико-фармацевтичному конгресі студентів і молодих учених ВІМСО 2021 (7-8 квітня 2020р., м. Чернівці; 6-9 квітня 2021р., м.Чернівці) *(доповідь, публікація)*;
- Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми коморбідності у клініці внутрішньої медицини» (15-16 квітня 2021р., м.Чернівці) *(доповідь, публікація)*;

- IV-му Національному конгресі з клінічної імунології, алергології та імунореабілітації (19-21 травня 2021р., м.Чернівці) *(доповідь, публікації)*;
- 23-ому Європейському ендокринологічному конгресі (22-26 травня 2021р.) *(доповідь, публікації)*;
- 103-й підсумковій конференції професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету (7, 9, 14 лютого 2022р., м.Чернівці) *(доповідь, публікація)*;
- 24-ому Європейському ендокринологічному конгресі (21-24 травня 2022р.) *(доповідь, публікації)*;
- Науково-практичній інтернет-конференції з міжнародною участю «Пріоритетні напрямки розвитку ендокринології» (23-24 червня 2022 р., м.Чернівці) *(доповідь, публікації)*;
- Міжнародній науково-практичній конференції “International scientific innovations in human life” (4-6 серпня 2022р., м.Манчестер) *(доповідь, публікація)*.

## ДОДАТОК Б.1

Додаток № 3  
до наказу МОЗ України

## ЗАТВЕРДЖУЮ



Заступник директора з наукової роботи  
Українського науково-практичного центру  
ендокринної хірургії, трансплантації  
ендокринних органів і тканин МОЗ  
України

Юзвенко Т.Ю.

« 15 » \_\_\_\_\_ 2022 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. «Доцільність визначення вмісту сироваткового цистатину С для діагностики ранніх стадій хронічної хвороби нирок при латентному автоімунному діабеті дорослих»  
( назва пропозиції для впровадження\*)
  2. ЗВО «Буковинський державний медичний університет», пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002, Пашковська Н.В., Царик І.О.  
(заклад-розробник, його поштова адреса, п.і.п. автора (авторів\*))
  3. Джерело інформації<sup>\*)</sup>: Iryna Tsaryk, Nataliia Pashkovska. The role of markers of renal damage in the diagnosis of early stages of kidney injury in patients with latent autoimmune diabetes in adults. Journal of Medicine and Life. 2022 Jun. 6;15(6):792-6. DOI: 10.25122/jml-2022-0062.
  4. Впроваджено згідно плану впровадження підрозділу закладу-розробника п. \*\*)
- 
5. Термін впровадження \*\*) червень – серпень 2022 року
  6. Загальна кількість хворих, яким застосована запропонована розробка\*\*): 15 хворих
  7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації п. \*\*): Підвищення ефективності виявлення ранніх стадій хронічної хвороби нирок при латентному автоімунному діабеті у дорослих.

8. Зауваження, пропозиції<sup>\*\*\*)</sup>

« 15 » \_\_\_\_\_ 2022 р.

## Особа, відповідальна за впровадження:

Н.с. відділу профілактики, лікування цукрового діабету та його ускладнень  
Українського НПЦЕХ, ТЕОіТ

*Марченко О.В.* Марченко О.В.

## ДОДАТОК Б.2

Додаток № 3  
до наказу МОЗ України

## ЗАТВЕРДЖУЮ



Заступник директора з наукової роботи  
Українського науково-практичного центру  
ендокринної хірургії, трансплантації  
ендокринних органів і тканин МОЗ  
України

Юзвенко Т.Ю.

« 15 » \_\_\_\_\_ 2022 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. «Спосіб діагностики діабетичної хвороби нирок у пацієнтів з латентним автоімунним діабетом дорослих»

( назва пропозиції для впровадження\*)

2. ЗВО “Буковинський державний медичний університет”, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002, Пашковська Н.В., Царик І.О.

(заклад-розробник, його поштова адреса, п.і.п. автора (авторів\*))

3. Джерело інформації\*): І.О. Tsaryk, N.V. Pashkovska. Peculiarities of the course of diabetic kidney disease in patients with latent autoimmune diabetes in adults. International Journal of Endocrinology. 2021; 17 (2): 26-31. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.17.2.2021.230565>

4. Впроваджено згідно плану впровадження підрозділу закладу-розробника п. \*\*)

5. Термін впровадження \*\*) січень – червень 2022 року

6. Загальна кількість хворих, яким застосована запропонована розробка\*\*): 23 хворих

7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації п. \*\*): Підвищення ефективності прогнозування розвитку діабетичної хвороби нирок при цукровому діабеті.

8. Зауваження, пропозиції \*\*\*) \_\_\_\_\_

« 15 » \_\_\_\_\_ 2022 р.

Особа, відповідальна за впровадження:

Н.с. відділу профілактики, лікування цукрового діабету та його ускладнень  
Українського НПЦЕХ, ТЕОіТ

Марченко О.В.



## ДОДАТОК Б.3

Додаток № 3  
до наказу МОЗ України

## ЗАТВЕРДЖУЮ

Заступник директора з наукової роботи  
Українського науково-практичного центру  
ендокринної хірургії, трансплантації  
ендокринних органів і тканин МОЗ  
України

Юзвенко Т.Ю.

2022 р.



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. «Спосіб прогнозування розвитку діабетичної хвороби нирок та її фенотипу у пацієнтів з цукровим діабетом»

(назва пропозиції для впровадження\*)

2. ЗВО "Буковинський державний медичний університет", пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002, Пашковська Н.В., Царик І.О.

(заклад-розробник, його поштова адреса, п.і.п. автора (авторів)\*\*)

3. Джерело інформації): I.O. Tsaryk, N.V. Pashkovska. Peculiarities of the course of diabetic kidney disease in patients with latent autoimmune diabetes in adults. International Journal of Endocrinology. 2021; 17 (2): 26-31. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.17.2.2021.230565>

4. Впроваджено згідно плану впровадження підрозділу закладу-розробника п. \*\*)

5. Термін впровадження \*\*) січень – червень 2022 року

6. Загальна кількість хворих, яким застосована запропонована розробка\*\*): 23 хворих

7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації п. \*\*): Підвищення ефективності прогнозування розвитку діабетичної хвороби нирок при цукровому діабеті.

8. Зауваження, пропозиції \*\*\*)

« 15 » \_\_\_\_\_ 2022 р.

Особа, відповідальна за впровадження:

Н.с. відділу профілактики, лікування цукрового діабету та його ускладнень

Українського НПЦЕХ, ТЕОІТ

Марченко О.В.

## ДОДАТОК Б.4

Додаток № 3  
до наказу МОЗ України

**ЗАТВЕРДЖУЮ**

Заступник директора з наукової роботи  
Українського науково-практичного центру  
ендокринної хірургії, трансплантації  
ендокринних органів і тканин МОЗ  
України

Юзвенко Т.Ю.

15 09 2022 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. «Спосіб прогнозування розвитку хронічної хвороби при латентному автоімунному діабеті дорослих залежно від рівня амілінемії»  
(назва пропозиції для впровадження\*)
  2. ЗВО «Буковинський державний медичний університет», пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002, Пашковська Н.В., Царик І.О.  
(заклад-розробник, його поштова адреса, п.і.п. автора (авторів\*))
  3. Джерело інформації\*): Tsaryk I, Pashkovska N. Relationship between the Level of Amylinemia and Albuminuria Categories in Patients with Latent Autoimmune Diabetes in Adults. Open Access Maced J Med Sci [Internet]. 2022 Jun. 12;10(B):1479-83. DOI: 10.3889/oamjms.2022.9802.
  4. Впроваджено згідно плану впровадження підрозділу закладу-розробника п. \*\*)
- 
5. Термін впровадження \*\*) червень – серпень 2022 року
  6. Загальна кількість хворих, яким застосована запропонована розробка\*\*): 15 хворих
  7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації п. \*\*): Підвищення ефективності виявлення ранніх стадій хронічної хвороби нирок при латентному автоімунному діабеті у дорослих.

8. Зауваження, пропозиції \*\*\*)

« 15 » 09 2022 р.

Особа, відповідальна за впровадження:

Н.с. відділу профілактики, лікування цукрового діабету та його ускладнень  
Українського НІЦЕХ, ТЕОІТ

Марченко О.В.



## ДОДАТОК Б.5

ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор КНП  
«Вінницький обласний клінічний  
високоспеціалізований ендокринологічний  
центр Вінницької обласної Ради»  
Лікар вищої категорії, к.м.н. Пруднус П.Г.  
(керівник закладу, в якому проведено впровадження)  
" 15 " 09 2022 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Пропозиція для впровадження:** «Доцільність визначення вмісту сироваткового цистатину С для діагностики ранніх стадій хронічної хвороби нирок при латентному автоімунному діабеті дорослих»
- 2. Установа-розробник:** ЗВО «Буковинський державний медичний університет», кафедра клінічної імунології, алергології та ендокринології, 58002, м. Чернівці, пл. Театральна, 2.  
Розробники: аспірантка кафедри клінічної імунології, алергології та ендокринології ЗВО «Буковинський державний медичний університет» Ірина Царик, завідувачка кафедри клінічної імунології алергології та ендокринології ЗВО «Буковинський державний медичний університет» Наталія Пашковська.  
Джерела інформації: Iryna Tsaryk, Natalija Pashkovska. The role of markers of renal damage in the diagnosis of early stages of kidney injury in patients with latent autoimmune diabetes in adults. Journal of Medicine and Life. 2022 Jun. 6;15(6):792-6. DOI: 10.25122/jml-2022-0062.  
**Базова установа, яка проводить впровадження:** КНП «Вінницький обласний клінічний високоспеціалізований ендокринологічний центр Вінницької обласної Ради», м. Вінниця, Мічуріна, 32.
- 3. Результати застосування** пропозиції за період вересень 2021 – травень 2022 р. Матеріали використовуються у практичній роботі лікарів ВОКВЕЦ.
- 4. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими у джерелі інформації (п.3):** використання результатів наукових досліджень дало змогу звернути увагу на раннє виявлення діабетичної нефропатії та спрогнозувати перебіг стану при латентному автоімунному діабеті у дорослих.
- 5. Зауваження, пропозиції:** не вносилися.
- 6. Затверджено і заслухали** на засіданні медроди ВОКВЕЦ 19 жовтня 2022 р.

Відповідальний за впровадження:

Хмара Н.А.

Медичний директор

Семенюк І.В.

## ДОДАТОК Б.6

Додаток № 3  
до наказу МОЗ України



Генеральний директор КНП «Львівський  
обласний державний клінічний лікувально-  
діагностичний ендокринологічний центр»  
Юрій ВЕНДЗИЛОВИЧ  
(керівник закладу, в якому проведено впровадження\*)  
« 06 » \_\_\_\_\_ 2022 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. «Спосіб прогнозування розвитку діабетичної хвороби нирок та її фенотипу у пацієнтів з цукровим діабетом»

(назва пропозиції для впровадження\*)

2. ЗВО «Буковинський державний медичний університет», пл. Театральна, 2,  
м. Чернівці: Пашковська Н.В., Царик І.О.

(заклад-розробник, його поштова адреса, п.і.п. автора (авторів)\*)

3. Джерело інформації): І.О. Tsaryk, N.V. Pashkovska . Peculiarities of the course of diabetic kidney disease in patients with latent autoimmune diabetes in adults. International Journal of Endocrinology. 2021; 17 (2): 26-31. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.17.2.2021.230565>

4. Впроваджено згідно плану впровадження підрозділу закладу-розробника п. \*\*) \_\_\_\_\_

5. Термін впровадження \*\*) січень – грудень 2024 року

6. Загальна кількість хворих, яким застосована запропонована розробка\*\*): 23 хворих

7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації п. \*\*): Підвищення ефективності прогнозування розвитку діабетичної хвороби нирок при цукровому діабеті.

8. Зауваження, пропозиції \*\*\*) \_\_\_\_\_

« 06 » \_\_\_\_\_ 2022 р.

Особа, відповідальна за впровадження:

Медичний директор \_\_\_\_\_

(посада, підпис, І.П.П.)

\*) заповнюється розробником

\*\*) тільки по пропозиціям, які включені до плану впровадження підрозділу закладу-розробника

\*\*\*) заповнюється організацією, яка впроваджує розробку

\*\*\*\*) в акт вдруковуються тільки ті показники, на які впливає впроваджена розробка.

## ДОДАТОК Б.7

Додаток № 3  
до наказу МОЗ України



Генеральний директор КНП «Львівський  
обласний державний клінічний лікувально-  
діагностичний ендокринологічний центр»  
Юрій ВЕНДЗИЛОВИЧ  
(керівник закладу, в якому проведено впровадження)  
« 06 » 04 2022 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. «Спосіб діагностики діабетичної хвороби нирок у пацієнтів з латентним автоімунним діабетом дорослих»  
( назва пропозиції для впровадження\*)
2. ЗВО «Буковинський державний медичний університет», пл. Театральна, 2,  
м. Чернівці: Пашковська Н.В., Царик І.О.  
(заклад-розробник, його поштова адреса, п.і.п. автора (авторів)\*)
3. Джерело інформації<sup>\*)</sup>: І.О. Tsaryk, N.V. Pashkovska . Peculiarities of the course of diabetic kidney disease in patients with latent autoimmune diabetes in adults. International Journal of Endocrinology. 2021; 17 (2): 26-31. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.17.2.2021.230565>
4. Впроваджено згідно плану впровадження підрозділу закладу-розробника п. \*\*) \_\_\_\_\_
5. Термін впровадження \*\*) січень – грудень 2024 року
6. Загальна кількість хворих, яким застосована запропонована розробка\*\*): 23 хворих
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації п. \*\*): Підвищення ефективності прогнозування розвитку діабетичної хвороби нирок при цукровому діабеті.

8. Зауваження, пропозиції \*\*\*) \_\_\_\_\_  
« 06 » 04 2022 р.

Особа, відповідальна за впровадження:

Медичний директор \_\_\_\_\_  
(посада, підпис, І.П.П.)

\*) заповнюється розробником

\*\*\*) тільки по пропозиціям, які включені до плану впровадження підрозділу закладу-розробника

\*\*\*\*) заповнюється організацією, яка впроваджує розробку

\*\*\*\*\*) в акт вдруковуються тільки ті показники, на які впливає впроваджена розробка.



## ДОДАТОК Б.8

Додаток № 3  
до наказу МОЗ України



Генеральний директор КНП «Львівський  
обласний державний клінічний лікувально-  
діагностичний ендокринологічний центр»  
Юрій ВЕНДЗИЛОВИЧ  
(керівник закладу, в якому проведено впровадження\*)  
« 06 » « 04 » 2022 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. «Оцінка ризику виникнення метаболічного синдрому при латентному автоімунному діабеті у дорослих»  
( назва пропозиції для впровадження\*)
2. ЗВО «Буковинський державний медичний університет», пл. Театральна, 2,  
м. Чернівці: Пашковська Н.В., Царик І.О.  
(заклад-розробник, його поштова адреса, п.і.п. автора (авторів)\*)
3. Джерело інформації): Пашковська Н.В. Латентний автоімунний діабет у дорослих (LADA): сучасний погляд на проблему. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2019; 15(3): 272-280. doi:10.22141/2224-0721.15.3.2019.172116.
4. Впроваджено згідно плану впровадження підрозділу закладу-розробника п. \*\*)
5. Термін впровадження \*\*) червень – грудень 2021 року
6. Загальна кількість хворих, яким застосована запропонована розробка\*\*): 30 хворих
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації п. \*\*): Підвищення ефективності прогнозування ризику виникнення метаболічного синдрому при латентному автоімунному діабеті у дорослих.

8. Зауваження, пропозиції \*\*\*) \_\_\_\_\_  
« 06 » « 04 » 2022 р.  
Особа, відповідальна за впровадження  
Медичний директор \_\_\_\_\_  
(посада, підпис, І.П.П.)

\*) заповнюється розробником

\*\*) тільки по пропозиціям, які включені до плану впровадження підрозділу закладу-розробника

\*\*\*) заповнюється організацією, яка впроваджує розробку

\*\*\*\*) в акт вносяться тільки ті показники, на які впливає впроваджена розробка.

## ДОДАТОК Б.9

Додаток № 3  
до наказу МОЗ України



«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
Генеральний директор  
(головний лікар)  
КНП «Тернопільська  
обласна клінічна лікарня» ТОВ  
В.С. Бліхар  
2022р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. «Спосіб діагностики діабетичної хвороби нирок у пацієнтів з латентним автоімунним діабетом дорослих»

(назва пропозиції для впровадження\*)

2. ЗВО «Буковинський державний медичний університет», пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002, Пашковська Н.В., Царик І.О.

(заклад-розробник, його поштова адреса, п.і.п. автора (авторів)\*)

3. Джерело інформації\*): І.О. Tsaryk, N.V. Pashkovska. Peculiarities of the course of diabetic kidney disease in patients with latent autoimmune diabetes in adults. International Journal of Endocrinology. 2021; 17 (2): 26-31. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.17.2.2021.230565>

4. Впроваджено згідно плану впровадження підрозділу закладу-розробника п. \*\*)

5. Термін впровадження \*\*) січень– червень 2022 року

6. Загальна кількість хворих, яким застосована запропонована розробка \*\*): 23 хворих

7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації п. \*\*): Підвищення ефективності прогнозування розвитку діабетичної хвороби нирок при цукровому діабеті.

8. Зауваження, пропозиції \*\*\*)

« 14 » 09 2022 р.

Особа, відповідальна за впровадження:

Доцент кафедри внутрішньої медицини Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського, к.мед.н.

Крицький Т.І.

## ДОДАТОК Б.10

Додаток № 3  
до наказу МОЗ України



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. «Оцінка ризику виникнення метаболічного синдрому при латентному автоімунному діабеті у дорослих»

(назва пропозиції для впровадження<sup>\*</sup>)

2. ЗВО України «Буковинський державний медичний університет», пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002, Пашковська Н.В., Царик І.О.

(заклад-розробник, його поштова адреса, п.і.п. автора (авторів)<sup>\*</sup>)

3. Джерело інформації<sup>\*</sup>: Пашковська Н.В. Латентний автоімунний діабет у дорослих (LADA): сучасний погляд на проблему. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2019; 15(3): 272-280. doi:10.22141/2224-0721.15.3.2019.172116.

4. Впроваджено згідно плану впровадження підрозділу закладу-розробника п. <sup>\*\*</sup>)

5. Термін впровадження <sup>\*\*</sup>) січень– червень 2022 року

6. Загальна кількість хворих, яким застосована запропонована розробка <sup>\*\*</sup>): 23 хворих

7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації п. <sup>\*\*</sup>): Підвищення ефективності прогнозування ризику виникнення метаболічного синдрому при латентному автоімунному діабеті у дорослих.

8. Зауваження, пропозиції <sup>\*\*\*</sup>)

« 14 » 09 2022р.

Особа, відповідальна за впровадження:

Доцент кафедри внутрішньої медицини Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського, к.мед.н.

 Крицький Т.І.

## ДОДАТОК Б.11

Додаток № 3  
до наказу МОЗ України



**ЗАТВЕРДЖУЮ**  
Генеральний директор  
(головний лікар)  
КНП «Тернопільська  
обласна клінічна лікарня» ТОР  
В.С. Біліхар  
2022р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. «Доцільність визначення вмісту сироваткового цистатину С для діагностики ранніх стадій хронічної хвороби нирок при латентному автоімунному діабеті дорослих»  
( назва пропозиції для впровадження )
  2. ЗВО «Буковинський державний медичний університет», пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002, Пашковська Н.В., Царик І.О.  
(заклад-розробник, його поштова адреса, п.і.п. автора (авторів))
  3. Джерело інформації<sup>\*\*) :</sup> Iryna Tsaryk, Nataliia Pashkovska. The role of markers of renal damage in the diagnosis of early stages of kidney injury in patients with latent autoimmune diabetes in adults. Journal of Medicine and Life. 2022 Jun. 6;15(6):792-6. DOI: 10.25122/jml-2022-0062.
  4. Впроваджено згідно плану впровадження підрозділу закладу-розробника п. \*\*)
- 
5. Термін впровадження \*\*) червень – серпень 2022 року
  6. Загальна кількість хворих, яким застосована запропонована розробка \*\*: 15 хворих
  7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації п. \*\*) : Підвищення ефективності виявлення ранніх стадій хронічної хвороби нирок при латентному автоімунному діабеті у дорослих.
- 
8. Зауваження, пропозиції \*\*\*)  
« 14 » 09 2022 р.

Особа, відповідальна за впровадження:

Доцент кафедри внутрішньої медицини Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського, к.мед.н.

Крицький Т.І.



## ДОДАТОК Б.12

Додаток № 3  
до наказу МОЗ України

“ЗАТВЕРДЖУЮ”



Генерального директора ОКНП  
Чернівецького обласного  
ендокринологічного центру»

Леонова М.О.

Чернівецьк, 2021 року

2021 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. «Оцінка ризику виникнення метаболічного синдрому при латентному автоімунному діабеті у дорослих»

( назва пропозиції для впровадження\*)

2. ВДНЗ України “Буковинський державний медичний університет”, пл. Театральна, 2, м. Чернівці: Пашковська Н.В., Царик І.О., Ілещук О.І.

(заклад-розробник, його поштова адреса, п.і.п. автора (авторів)\*)

3. Джерело інформації): Пашковська Н.В. Латентний автоімунний діабет у дорослих (LADA): сучасний погляд на проблему. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2019; 15(3): 272-280. doi:10.22141/2224-0721.15.3.2019.172116.

Пашковська Н.В., Царик І.О., Ілещук О.І. Оцінка ризику метаболічного синдрому при латентному автоімунному діабеті дорослих / Ожиріння та метаболічний синдром: міждисциплінарні аспекти. Чернівці: Медуніверситет, 2020; 73-75.

4. Впроваджено згідно плану впровадження підрозділу закладу-розробника п. \*\*)

5. Термін впровадження \*\*) червень – грудень 2020 року

6. Загальна кількість хворих, яким застосована запропонована розробка\*\*): 23 хворих

7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації п. \*\*): Підвищення ефективності прогнозування ризику виникнення метаболічного синдрому при латентному автоімунному діабеті у дорослих.

8. Зауваження, пропозиції \*\*\*) \_\_\_\_\_

« 05 » січня 2021 р.

Особа, відповідальна за впровадження:

Медичний директор \_\_\_\_\_ Яковець І.І.

(посада, підпис, І.П.П.)

\*) заповнюється розробником

\*\*) тільки по пропозиціям, які включені до плану впровадження підрозділу закладу-розробника

\*\*\*) заповнюється організацією, яка впроваджує розробку

\*\*\*\*) в акт вдруковуються тільки ті показники, на які впливає впроваджена розробка.



## ДОДАТОК Б.13

Додаток № 3  
до наказу МОЗ України

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Генеральний директор ОКНП  
«Чернівецька лікарня швидкої медичної  
допомоги»

Грушко О.І.  
(керівник заводу, якому проводиться впровадження)  
“ 06 ” 01 2020 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. «Оцінка ризику виникнення метаболічного синдрому при латентному автоімунному діабеті у дорослих»

( назва пропозиції для впровадження )

2. ВДНЗ України “Буковинський державний медичний університет”, пл. Театральна, 2, м. Чернівці: Пашковська Н.В., Царик І.О., Ілащук О.І.

(заклад-розробник, його поштова адреса, п.і.п. автора (авторів) )

3. Джерело інформації<sup>\*)</sup>: Пашковська Н.В. Латентний автоімунний діабет у дорослих (LADA): сучасний погляд на проблему. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2019; 15(3): 272-280. doi:10.22141/2224-0721.15.3.2019.172116.

Пашковська Н.В., Царик І.О., Ілащук О.І. Оцінка ризику метаболічного синдрому при латентному автоімунному діабеті дорослих / Ожиріння та метаболічний синдром: міждисциплінарні аспекти. Чернівці: Медуніверситет, 2020; 73-75.

4. Впроваджено згідно плану впровадження підрозділу закладу-розробника п. \*\*)

5. Термін впровадження<sup>\*\*)</sup> червень – грудень 2020 року

6. Загальна кількість хворих, яким застосована запропонована розробка<sup>\*\*)</sup>: 20 хворих

7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації п. \*\*): Підвищення ефективності прогнозування ризику виникнення метаболічного синдрому при латентному автоімунному діабеті у дорослих.

8. Зауваження, пропозиції<sup>\*\*\*)</sup> \_\_\_\_\_

« 06 » 01 2020 р.

Особа, відповідальна за впровадження:

Медичний директор \_\_\_\_\_

(посада)  
Ілащук О.І.

<sup>\*)</sup> заповнюється розробником

<sup>\*\*)</sup> тільки по пропозиціям, які включені до плану впровадження підрозділу закладу-розробника

<sup>\*\*\*)</sup> заповнюється організацією, яка впроваджує розробку

<sup>\*\*\*\*)</sup> в акт вдруковуються тільки ті показники, на які впливає впроваджена розробка.

## ДОДАТОК Б.14

Додаток № 3  
до наказу МОЗ України

**ЗАТВЕРДЖУЮ**

Генеральний директор КНП  
"КОЛОМІЙСЬКА ЦРЛ" КМР

Кошкін А.Є.

2022 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. «Спосіб прогнозування розвитку діабетичної хвороби нирок та її фенотипу у пацієнтів з цукровим діабетом»

( назва пропозиції для впровадження\*)

2. ЗВО "Буковинський державний медичний університет", пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002, Пашковська Н.В., Царик І.О.

(заклад-розробник, його поштова адреса, п.і.п. автора (авторів)\*)

3. Джерело інформації\*): І.О. Tsaryk, N.V. Pashkovska. Peculiarities of the course of diabetic kidney disease in patients with latent autoimmune diabetes in adults. International Journal of Endocrinology. 2021; 17 (2): 26-31. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.17.2.2021.230565>

4. Впроваджено згідно плану впровадження підрозділу закладу-розробника п. \*\*)

5. Термін впровадження \*\*) січень – червень 2022 року

6. Загальна кількість хворих, яким застосована запропонована розробка\*\*): 23 хворих

7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації п. \*\*): Підвищення ефективності прогнозування розвитку діабетичної хвороби нирок при цукровому діабеті.

8. Зауваження, пропозиції \*\*\*)

« 06 » 09 2022 р.

Особа, відповідальна за впровадження:

Ендокринолог структурного підрозділу «ПОЛІКЛІНІКА»  
КНП «КОЛОМІЙСЬКА ЦРЛ» КМР

Гродзінська Г.Г.

## ДОДАТОК Б.15

Додаток № 3  
до наказу МОЗ України

**ЗАТВЕРДЖУЮ**

Генеральний директор КНП  
"КОЛОМИЙСЬКА ЦРЛ" КМР

Кошкін А.Є.

2022 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. «Спосіб прогнозування розвитку хронічної хвороби при латентному автоімунному діабеті дорослих залежно від рівня амлінемії»

( назва пропозиції для впровадження )

2. ЗВО "Буковинський державний медичний університет", пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002, Пашковська Н.В., Царик І.О.

(заклад-розробник, його поштова адреса, п.і.п. автора (авторів)\*)

3. Джерело інформації<sup>\*)</sup>: Tsaryk I, Pashkovska N. Relationship between the Level of Amylinemia and Albuminuria Categories in Patients with Latent Autoimmune Diabetes in Adults. Open Access Maced J Med Sci [Internet]. 2022 Jun. 12;10(B):1479-83. DOI: 10.3889/oamjms.2022.9802.

4. Впроваджено згідно плану впровадження підрозділу закладу-розробника п. \*\*)

5. Термін впровадження \*\*) червень – серпень 2022 року

6. Загальна кількість хворих, яким застосована запропонована розробка\*\*): 15 хворих

7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації п. \*\*): Підвищення ефективності виявлення ранніх стадій хронічної хвороби нирок при латентному автоімунному діабеті у дорослих.

8. Зауваження, пропозиції \*\*\*) \_\_\_\_\_  
« 06 » \_\_\_\_\_ 09 \_\_\_\_\_ 2022 р.

Особа, відповідальна за впровадження:

Ендокринолог структурного підрозділу «ПОЛІКЛІНІКА»  
КНП «КОЛОМИЙСЬКА ЦРЛ» КМР

Гродзінська Г.Г.



## ДОДАТОК Б.16

Додаток № 3  
до наказу МОЗ України

## ЗАТВЕРДЖУЮ

Генеральний директор КНП

"КОЛОМІЙСЬКА ЦРЛ" КМР

Кошкін А.С.



2022 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. «Доцільність визначення вмісту сироваткового цистатину С для діагностики ранніх стадій хронічної хвороби нирок при латентному автоімунному діабеті дорослих»  
(назва пропозиції для впровадження\*)
  2. ЗВО "Буковинський державний медичний університет", пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002, Пашковська Н.В., Царик І.О.  
(заклад-розробник, його поштова адреса, п.і.п. автора (авторів)\*\*)
  3. Джерело інформації\*): Iryna Tsaryk, Nataliia Pashkovska. The role of markers of renal damage in the diagnosis of early stages of kidney injury in patients with latent autoimmune diabetes in adults. Journal of Medicine and Life. 2022 Jun. 6;15(6):792-6. DOI: 10.25122/jml-2022-0062.
  4. Впроваджено згідно плану впровадження підрозділу закладу-розробника п. \*\*)
- 
5. Термін впровадження \*\*) червень – серпень 2022 року
  6. Загальна кількість хворих, яким застосована запропонована розробка\*\*): 15 хворих
  7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації п. \*\*): Підвищення ефективності виявлення ранніх стадій хронічної хвороби нирок при латентному автоімунному діабеті у дорослих.
8. Зауваження, пропозиції \*\*\*) \_\_\_\_\_  
« 06 » \_\_\_\_\_ 09 \_\_\_\_\_ 2022 р.
- Особа, відповідальна за впровадження:  
Ендокринолог структурного підрозділу «ПОЛІКЛІНІКА»  
КНП «КОЛОМІЙСЬКА ЦРЛ» КМР
- Гродзінська Г.Г.

## ДОДАТОК Б.17

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з науково-педагогічної роботи  
закладу вищої освіти «Буковинський  
державний медичний університет», доцент

Ігор GERUШ

2022 р.



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: «Спосіб прогнозування розвитку діабетичної хвороби широк та її фенотипу у пацієнтів з цукровим діабетом»
2. Установа-розробник: ЗВО «Буковинський державний медичний університет», кафедра клінічної імунології, алергології та ендокринології, 58002, м. Чернівці, пл. Театральна, 2.
3. Автори: завідувачка кафедри клінічної імунології алергології та ендокринології ЗВО «Буковинський державний медичний університет» Наталія Пашковська, аспірантка кафедри клінічної імунології, алергології та ендокринології ЗВО «Буковинський державний медичний університет» Ірина Царик
4. Джерело інформації: I.O. Tsaryk, N.V. Pashkovska . Peculiarities of the course of diabetic kidney disease in patients with latent autoimmune diabetes in adults. International Journal of Endocrinology. 2021; 17 (2): 26-31. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.17.2.2021.230565>
5. Базова установа, яка проводить впровадження: ЗВО «Буковинський державний медичний університет», кафедра клінічної імунології, алергології та ендокринології, 58002, м. Чернівці, пл. Театральна, 2.
6. Термін впровадження: вересень 2021 – травень 2022 року
7. Впроваджено в педагогічний процес при читанні лекцій та на практичних заняттях по темі «Цукровий діабет» студентам 4 курсу медичних факультетів.
8. Ефективність впровадження: оптимізація знань і практичних навичок з діагностики, лікування та профілактики хронічних ускладнень цукрового діабету.
9. Зауваження та пропозиції: немає.

Відповідальна за впровадження:

Завідувачка кафедри клінічної імунології,  
алергології та ендокринології  
Буковинського державного медичного  
університету, доктор медичних наук,  
професор

Наталія ПАШКОВСЬКА

## ДОДАТОК Б.18

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з науково-педагогічної роботи  
закладу вищої освіти «Буковинський  
державний медичний університет», доцент  
Ігор ГЕРУШ  
2022 р.



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: «Спосіб діагностики діабетичної хвороби нирок у пацієнтів з латентним аутоімунним діабетом дорослих»
2. Установа-розробник: ЗВО «Буковинський державний медичний університет», кафедра клінічної імунології, алергології та ендокринології, 58002, м. Чернівці, пл. Театральна, 2.
3. Автори: завідувачка кафедри клінічної імунології алергології та ендокринології ЗВО «Буковинський державний медичний університет» Наталія Пашковська, аспірантка кафедри клінічної імунології, алергології та ендокринології ЗВО «Буковинський державний медичний університет» Ірина Царик
4. Джерело інформації: I.O. Tsaryk, N.V. Pashkovska . Peculiarities of the course of diabetic kidney disease in patients with latent autoimmune diabetes in adults. International Journal of Endocrinology. 2021; 17 (2): 26-31. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.17.2.2021.230565>
5. Базова установа, яка проводить впровадження: ЗВО «Буковинський державний медичний університет», кафедра клінічної імунології, алергології та ендокринології, 58002, м. Чернівці, пл. Театральна, 2.
6. Термін впровадження: вересень 2021 – травень 2022 року
7. Впроваджено в педагогічний процес при читанні лекцій та на практичних заняттях по темі «Цукровий діабет» студентам 4 курсу медичних факультетів.
8. Ефективність впровадження: оптимізація знань і практичних навичок з діагностики та профілактики діабетичної хвороби нирок при цукровому діабеті.
9. Зауваження та пропозиції: немає.

Відповідальна за впровадження:

Завідувачка кафедри клінічної імунології,  
алергології та ендокринології  
Буковинського державного медичного  
університету, доктор медичних наук,  
професор

Наталія ПАШКОВСЬКА



## ДОДАТОК Б.19

ЗАТВЕРДЖУЮ



Проректор ЗВО

науково-педагогічної (навчальної) роботи  
Вінницького національного медичного  
університету ім. М.І.Пирогова

 проф. Оксана Серебреннікова  
 05" 09 2022 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** «Оцінка ризику виникнення метаболічного синдрому при латентному автоімунному діабеті у дорослих»

2. **Установа-розробник:** ЗВО "Буковинський державний медичний університет", кафедра клінічної імунології, алергології та ендокринології, 58002, м. Чернівці, пл. Театральна, 2.

Розробники: завідувачка кафедри клінічної імунології алергології та ендокринології ЗВО "Буковинський державний медичний університет" Наталія Пашковська, аспірантка кафедри клінічної імунології, алергології та ендокринології ЗВО "Буковинський державний медичний університет" Ірина Царик

Джерело інформації: Пашковська Н.В. Латентний автоімунний діабет у дорослих (LADA): сучасний погляд на проблему. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2019; 15(3): 272-280. doi:10.22141/2224-0721.15.3.2019.172116.

**Базова установа, яка проводить впровадження:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, кафедра ендокринології з курсом післядипломної освіти, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.

3. **Результати застосування** пропозиції за період вересень 2021 – травень 2022 р. Матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри ендокринології з курсом ПО при читанні лекцій та на практичних заняттях по темі «Цукровий діабет» для студентів 6 курсу медичних факультетів, лікарів-курсантів.

4. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п.3):** використання результатів наукових досліджень у науковому процесі дозволяє розширити знання студентів і лікарів щодо типів і перебігу цукрового діабету.

5. **Зауваження, пропозиції:** не вносилися.

6. **Затверджено** на засіданні кафедри ендокринології з курсом ПО 29.09.2022р. (протокол №2)

Відповідальний за впровадження:



Анатолій ПАЛАМАРЧУК

Завідувачка кафедри ендокринології з курсом післядипломної освіти Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, доктор медичних наук, професор



Марина ВЛАСЕНКО

## ДОДАТОК Б.20

## ЗАТВЕРДЖУЮ



Проректор ЗВО

з науково-педагогічної (навчальної) роботи  
Вінницького національного медичного  
університету ім. М.І.Пирогова

проф. Оксана Серебреннікова

2022 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Пропозиція для впровадження:** «Спосіб прогнозування розвитку хронічної хвороби при латентному автоімунному діабеті дорослих залежно від рівня амлінемії»
- 2. Установа-розробник:** ЗВО "Буковинський державний медичний університет", кафедра клінічної імунології, алергології та ендокринології, 58002, м. Чернівці, пл. Театральна, 2.  
Розроблювачі: аспірантка кафедри клінічної імунології, алергології та ендокринології ЗВО "Буковинський державний медичний університет" Ірина Царик, завідувачка кафедри клінічної імунології алергології та ендокринології ЗВО "Буковинський державний медичний університет" Наталія Пашковська.  
Джерело інформації: Tsaryk I, Pashkovska N. Relationship between the Level of Amylinemia and Albuminuria Categories in Patients with Latent Autoimmune Diabetes in Adults. Open Access Maced J Med Sci [Internet]. 2022 Jun. 12;10(B):1479-83. DOI: 10.3889/oamjms.2022.9802.
- Базова установа, яка проводить впровадження:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, кафедра ендокринології з курсом післядипломної освіти, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.
- 3. Результати застосування** пропозиції за період вересень 2021 – травень 2022 р. Матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри ендокринології з курсом ПО при читанні лекцій та на практичних заняттях по темі «Цукровий діабет» лікарям-курсантам.
- 4. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п.3):** використання результатів наукових досліджень у науковому процесі дозволяє розширити знання лікарів щодо підвищення ефективності ранньої діагностики хронічної хвороби нирок при латентному автоімунному діабеті у дорослих за впровадженням визначення рівня амліну в крові.
- 5. Зауваження, пропозиції:** не вносилися.
- 6. Затверджено** на засіданні кафедри ендокринології з курсом ПО 29.09.2022р. (протокол №2)

Відповідальний за впровадження:

Анатолій ПАЛАМАРЧУК

Завідувачка кафедри ендокринології з курсом післядипломної освіти Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, доктор медичних наук, професор

Марина ВЛАСЕНКО