

*Зуева Т. В., Жданова Т. В., Уразлина С.Е.*

## Современный взгляд на патогенез и диагностику диабетической нефропатии при сахарном диабете 1 типа

Кафедра пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО УГМА Минздравсоцразвития России, г. Екатеринбург

*Zueva T.V., Zhdanova T. V., Urazlina S.E.*

### Modern views on the pathogenesis and diagnosis of diabetic nephropathy in type 1 diabetes

#### Резюме

В настоящее время неуклонный рост числа больных с сахарным диабетом имеет характер эпидемии. Диабетическая нефропатия – частое осложнение сахарного диабета занимает лидирующее место среди причин хронической почечной недостаточности и связана с высоким уровнем сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Ранняя диагностика диабетической нефропатии у больных с СД 1 типа имеет огромную медико-социальную и экономическую значимость. Расширение знаний о механизмах и поиск новых маркеров диабетической нефропатии это важная задача диагностики почечной дисфункции, ренопротективной терапии.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 1 типа, диабетическая нефропатия, хроническая почечная недостаточность

#### Summary

Currently, the steady increase in the number of patients with diabetes has reached epidemic proportions. Diabetic nephropathy - a common complication of diabetes leading place among the causes of chronic renal failure and is associated with high cardiovascular morbidity and mortality. Early diagnosis of diabetic nephropathy in patients with type 1 diabetes is of great medical and social and economic significance. Increased knowledge of the mechanisms and the search for new markers of diabetic nephropathy is an important task of diagnosing renal dysfunction, renoprotective therapy.

**Key words:** type 1 diabetes, diabetic nephropathy, chronic renal failure

В настоящее время наблюдается неуклонный рост больных с сахарным диабетом (СД). Заболеваемость СД носит характер эпидемии и занимает второе место по темпам распространения после ВИЧ-инфекции. СД заболевание с комплексом системных осложнений, которые являются результатом генетической предрасположенности и нарушений регуляции метаболизма. Заболеваемость СД имеет медико-социальную и экономическую значимость. Большие затраты связаны с лечением микрососудистых осложнений СД. Ранняя диагностика, а значит своевременное лечение СД, поможет предотвратить развитие осложнений и способствовать снижению затрат здравоохранения. [1,2,3] Диабетическая нефропатия (ДН) - частое, тяжелое и прогностически неблагоприятное осложнение СД. В развитых странах мира наблюдается неуклонный рост больных с ДН. [4,5,6,7,8,9,10,11,12] Развиваясь в среднем у 40% больных СД 1 типа ДН является одной из основных причин ранней инвалидизации и смертности. [6] В России на 1 января 2008 г. распространенность ДН среди взрослого населения составила

26,4% при СД 1 типа и 7,2% при СД 2 типа (по данным Государственного регистра больных СД). В последние годы среди причин терминальной стадии хронической почечной недостаточности (ХПН) ДН занимает лидирующее место. [4,5,7,8,9,10,11,13,14,15] Это делает проблему диагностики и ренопротекция ранних стадий ДН актуальной. [3] Риск развития ХПН у больных СД в 25 раз выше по сравнению с лицами без диабета. Число лиц, умерших от ХПН при СД 1 – 9,4% и при СД 2 - 1,3%. [7] Сложность патогенеза, поздняя диагностика, длительное бессимптомное течение обуславливают неудовлетворительные результаты лечения ДН. Эпидемиологические исследования показывают, что в некоторых регионах России фактическое поражение почек при СД превышает регистрируемое в 2-3 раза. [4,5,16] Кроме того, ДН связана с повышенным уровнем сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Пациенты с хронической болезнью почек (ХБП) имеют более плохой сердечно-сосудистый прогноз по сравнению с пациентами, перенесшими острый инфаркт миокарда, и пациентами по-

сле коронарной реваскуляризации. [2,9,16,17,18,19,20, 21,22,23,24,25,26] ДН, приводящая к ХПН и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основными причинами смертности больных с СД во всем мире. В большинстве случаев ДН диагностируется в обратную стадию микроальбуминурии (МАУ), а значит, упускается возможность своевременного лечения и предупреждения развития протеинурии и ХПН. Лечение больных с СД терминальной стадией ХПН малоперспективно, а методы заместительной почечной терапии требуют колоссальных экономических затрат. [5,7,8,9,25,27,28,29,30] ДН обычно проявляется после 10 лет от начала СД 1 типа и может присутствовать на момент постановки диагноза СД 2 типа. Оптимизация контроля гликемии и использование ИАПФ, ИАТ II или БРАТ2 для контроля АД позволяют замедлить прогрессирование ДН. Низкобелковые диеты могут также уменьшить неблагоприятные исходы и смертность у пациентов с ДН. [31] Несмотря на заметное улучшение терапии и мониторинга пациентов с СД 1 типа, ДН остается серьезным осложнением, в 20% случаев приводящей к почечной недостаточности. [32] Патогенез ДН все еще является предметом дискуссии. [33] Это формирует потребность в биомаркерах СД, которые позволят диагностировать ДН на ранних стадиях и предсказать темпы прогрессирования. Активно обсуждаются гипотезы, формирующие представления о патогенетических механизмах микрососудистых осложнений СД и идентификации биомаркеров ДН. [1,2,34] В 2010 г. Научный комитет Общества почечной патологии (США) впервые разработал морфологическую классификацию патологии почек при СД. Авторы подразделяют изменения при ДН на четыре класса гломерулярных повреждений с отдельной оценкой вовлеченности интерстиция и сосудов. [3] Перспективной является использование новых биомаркеров в новой гистопатологической классификации ДН для расширения представлений о её сложном течении. [35]

Биомаркеры условно обозначают "биологические молекулы, которые определяют здоровье и болезненные состояния". Они, как правило, измеряются в доступной биологической жидкости организма (кровь или моча), обнаруживаются при субклиническом течении заболеваний, и используются для мониторинга клинических и субклинических форм заболевания и оценки ответа на лечение. Современные технологии дают возможность для разработки новых биомаркеров. При СД метаболические нарушения выходят за пределы нарушения метаболизма глюкозы. Биомаркеры могут отражать наличие и выраженность гипергликемии или наличие и выраженность сосудистых осложнений СД. Так, например, гликированный гемоглобин А1с (HbA1c) крови может рассматриваться в качестве биомаркера наличия и выраженности гипергликемии при СД, и как "биомаркера фактора риска" развития диабетической ретинопатии, ДН и других сосудистых осложнений СД. В тканях в результате гипергликемии возникающее гликирование, окислительный стресс, и дислипидемия приводят к модификации биомолекул и образованию конечных продук-

тов гликирования (АПЭ). Некоторые из этих измененных веществ могут служить в качестве биомаркеров, а другие могут быть в причинно-следственной связи с сосудистыми повреждениями. Новые неинвазивные технологии могут обнаружить повреждение тканей и накопление АПЭ косвенными методами, например такими как анализ пульсовой волны (маркер сосудистой дисфункции) или прямыми методами, такие как флуоресценции кожи (маркер долгосрочного накопления АПЭ). Возможно, установление новых биомаркеров крови и тканей позволит диагностировать, проводить профилактику и лечения СД и его осложнений, задолго до развития явной болезни. Представления о новых биомаркерах ДН вероятно позволят замедлить или привести к обратному развитию процессов, вызывающих ДН [3,28,36]

Стандартным методом диагностики ДН является альбуминурия. На МАУ оказывает влияние возраст, контроль гликемии, уровень HbA1c, артериального давления, дислипидемии, этнические, генетические факторы, курение. МАУ это не только фактор риска прогрессирования ДН, но и по данным многочисленных исследований фактор риска ССЗ. При СД 1 типа МАУ также ассоциируется с высокой сердечно-сосудистой и общей смертностью. [4,37,38,39,40,41] Скрининг на МАУ необходимо проводить через пять лет после постановки диагноза СД 1 типа и на момент постановки диагноза СД 2 типа. Скрининг на МАУ и определение отношения альбумин/креатинин мочи идентифицирует нефропатию на ранней стадии. Поскольку ДН может также проявляться как снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и повышение уровня креатинина сыворотки, эти исследования должны быть включены в ежегодный мониторинг. [32] При определении частоты и оценки предикторов развития МАУ у пациентов с СД 1 типа установлено. Более высокий индекс массы тела и соотношение уровня холестерина/ЛПВП повышают риск развития МАУ у молодых пациентов с СД 1 типа при непродолжительном наблюдении. Эти факторы риска должны рано отслеживаться и корректироваться. [42] Альбуминурия является весьма вариабельной величиной и не всегда отражает прогрессирование ДН. [4,37] Обзор последних результатов исследования показывают, что у некоторых людей с СД и ХБП есть разобщение в нарастании альбуминурии и снижении СКФ. Недавнее эпидемиологическое исследование показало, что 24% людей с СД 1 типа достигают порога СКФ менее 60 мл/мин/1.73 м<sup>2</sup>, что не сопровождается ростом альбуминурии и переходом МАУ в макроальбуминурию. Это несоответствие между изменениями СКФ и альбуминурии привело к поиску новых маркеров, которые идентифицируют больных с диабетом, подверженных риску снижения СКФ и зависят от нарастания мочевого экскреции альбумина. Изменения альбуминурии и СКФ в настоящее время признаются как взаимодополняющие и не являющиеся обязательными проявлениями диабетической ХБП. [43] Таким образом, важно исследовать диагностическое и прогностическое значение других маркеров ДН. [4,37]

ДН характеризуется прогрессирующим расшире-

нием мезангиального матрикса и утолщением базальной мембраны клубочков, что приводит к облитерации капилляров клубочков. Образование АПЭ, производимых в результате гипергликемии, как известно, стимулируют выработку внеклеточного матрикса (ЕСМ), что приводит к гломерулосклерозу. Воздействие на мезангиальные клетки осуществляется через рецептор-опосредованную регуляцию мРНК и секрецию коллагена IV типа, который является одним из основных компонентов внеклеточного матрикса. Особый акцент в патогенезе ДН делается на каскад реакций приводящих к необратимой выработке внеклеточного матрикса и диабетическому гломерулосклерозу. [9]

При гипергликемии в почках наблюдается активация синтеза фиброгенных факторов роста и одновременно подавление продукции антифиброгенных факторов роста. Дислипидемия, нарушения почечной гемодинамики, артериальная гипертензия усугубляют повреждающий эффект гипергликемии, продуктов гликирования и окислительного стресса в развитии фиброза при ДН. В настоящее время в формировании фиброза почек при ДН рассматривают фиброгенные факторы роста: трансформирующий фактор роста  $\beta$  (ТФР  $\beta$ ), фактор некроза опухоли (ФНО), фактор роста фибробластов (ФРФ), фактор роста соединительной ткани (ФРСТ), фактор роста эндотелия сосудов (ФРЭС) и антифиброгенные факторы роста: костный морфогенетический протеин 7 и фактор роста гепатоцитов. [44,45] ТФР  $\beta$  связан с активацией синтеза коллагена в почках и является важным фактором в формировании нефросклероза. У больных с ДН высокий уровень ТФР  $\beta$  в сыворотке крови. ТФР  $\beta$  активирует синтез ФРСТ. Мочевая экскреция ФРСТ увеличивается у больных с СД 2 типа при микро- и макроальбуминурии и коррелирует с увеличением экскреции альбуминов с мочой в течение заболевания. Рост ФРСТ в крови коррелирует со снижением СКФ и является предиктором развития уремии при СД 1 типа. [4,15,37] Большинство исследователей в развитии ДН указывает патогенетическую роль ФРЭС. У больных с СД мочевая экскреция этого фактора возрастает при протеинурии и коррелирует с объемом мезангия клубочков. Обсуждается роль инсулиноподобного фактора роста (ИФР-1) в ранней стадии ДН, в развитии клубочковой гиперfiltrации и гломерулосклероза. Экскреция с мочой ИФР-1 появляется при МАУ и возрастает по мере прогрессирования ДН. У больных с СД 1 типа выделение ИФР-1 коррелирует с толщиной базальной мембраны клубочков и канальцев. [44,46] Нарушения обмена компонентов внеклеточного матрикса (коллагены и протеогликаны) играют важную роль в склерозировании почек при СД. Есть данные, что уровень коллагена IV в моче в большей степени, чем альбуминурия отражает фильтрационную функцию почек. [46] По данным исследования предлагается использовать определение мочевой экскреции коллагена IV типа для раннего выявления фиброза почек у больных СД 1 типа. По мере развития ДН у больных СД 1 типа повышается мочевая экскреция коллагена IV типа. Экскреция коллагена IV типа прямо коррелирует с альбуминурией, параметрами

систолического и диастолического АД. [47] В литературе есть информация о роли масс-спектрометрии в идентификации мочевого белка у пациентов с ДН. Определение мочевого фрагмента коллагена вызванного поражением почек при СД может использоваться в качестве раннего специфического биомаркера. [48] Есть данные, что повышение активности коллагенолитических ферментов группы матриксных металлопротеаз (ММП) в крови и моче взаимосвязано с гиперfiltrацией и МАУ. Это позволяет использовать их для диагностики и прогноза развития нефросклероза. Есть данные, что рост мочевой экскреции гликозаминогликанов (ГАГ) отражает почечную дисфункцию. Высказывается мнение, что потеря с мочой гепарансульфат-содержащих протеогликанов способствует повышению экскреции альбуминов с мочой. [46] ММП выводится с мочой у больных с сосудистой мальформацией или опухолевым ангиогенезом, что связано с процессом реконструкции сосудов и изменением внеклеточного матрикса. В одном из исследований было высказано предположение, что ММП будут чувствительными биомаркерами при сосудистом ремоделировании у больных с осложненным СД. У подростков на ранних стадиях СД 1 типа мочевая экскреция ММП была увеличена. Таким образом, мочевая экскреция ММП может быть чувствительным, неинвазивным и клинически полезным биомаркером для прогнозирования ремоделирования почечных сосудов у больных СД. [49] Данные генетических исследований определили важный вклад полиморфизма семейства генов ММП в патогенезе сосудистых заболеваний. Для определения новых генетических маркеров ДН исследовалась взаимосвязь между полиморфизмом генов ММП при ДН. Оказалось, что генетические вариации в ММП-3/ММП-12 локусах влияют на развитие ДН у больных с СД 1 типа. [50]

В последнее время активно обсуждается роль иммуновоспалительных механизмов в формировании ДН. [4,5,15,37,46,51] Начало СД 1 типа оценивается как состояние субклинического воспаления, что сопровождается увеличением белков острой фазы воспаления, СРБ, фибриногена, стимуляцией молекул адгезии и эндотелиальной дисфункции (ЭД). Исследование маркеров воспаления и ЭД у детей, больных СД 1 типа показало их активацию. [52] При ДН в почки мигрируют провоспалительные клетки, прежде всего моноциты/макрофаги, которые, активируясь, вырабатывают цитокины, воздействующие на внеклеточный матрикс. У больных с СД 1 типа выявлена активация синтеза молекул межклеточной адгезии (ICAM-1) в почках и повышение растворимой формы данных молекул (sICAM-1) в сыворотке крови. Даже при небольшой длительности СД на самых ранних стадиях ДН происходит активация синтеза ICAM-1 в канальцах и клубочках почек. Повышение уровня sICAM-1 в крови наиболее характерно для клинически выраженных стадий ДН и связано с качеством гликемического контроля, степенью альбуминурии, наличием артериальной гипертензии. Это подтверждает роль воспаления в формировании ДН. [5,53] ДН ассоциируется с воспалительными маркерами (ИЛ-1, моноцитарный хемоаттрактантный

протейн-1 (MCP-1), хемокин, экспрессируемый и секретруемый Т-клетками). Показана роль этих факторов в развитии почечной дисфункции и морфологических изменений клубочков. [4,37] Для объяснения хронического воспаления у больных СД рассматривается один из возможных механизмов, когда состояние гипергликемии приводит к расширенному синтезу продуктов конечного гликирования (AGE), которые активируют макрофаги, увеличивают окислительный стресс и синтез интерлейкинов (ИЛ-1, ИЛ-6), ФНО-альфа и С-реактивного белка (СРБ). В исследовании [46] у больных с СД I типа определялись маркеры воспаления (СРБ, ИЛ-6, ФНО-альфа) и устанавливалась их связь с гликемическими параметрами и другими сердечно-сосудистыми факторами риска, в сравнении со здоровыми. У больных с СД были статистически достоверно выше значения СРБ, ИЛ-6 и ФНО-альфа, чем в контрольной группе. Установлена статистически значимая корреляция между HbA1c и маркерами воспаления (СРБ, ИЛ-6 и ФНО-альфа). Установлена положительная корреляция между СРБ с постпрандиальной гликемией, статистически значимой была корреляция между СРБ с возрастом, курением, уровнем глюкозы натощак и триглицеридов. [46] В другом исследовании установлена взаимосвязь СРБ и ИЛ-6. Предложено использовать эти чувствительные показатели в предсказании развития и оценки тяжести ДН при СД I типа. [33,54] Еще в одном исследовании показана роль воспаления у пациентов с СД I типа с ХБП. Так при исследовании экспрессии провоспалительных цитокинов и молекул адгезии и эхографическом исследовании толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) общей сонной артерии получены следующие результаты. У пациентов с СД I типа и ХБП, был повышен уровень экспрессии ИЛ-6, моноцитарного хемотаксического белка-1 (MCP-1), ICAM-1 в отличие от больных без СД. Уровень активатора ядерного фактора каппа-В р65 (р65-NFκB) у больных с СД был выше и коррелировал с MCP-1 в этой группе. Артериальный фиброз коррелировал с ИЛ-6 и уровнем MCP-1. Значимая корреляция наблюдалась между уровнем ICAM-1 со степенью артериального сужения и ТИМ. [55] По данным другого исследования MCP-1 является маркером снижения почечной функции у больных СД и без СД, независимо от наличия протеинурии. [56] Провоспалительный цитокин (HMGB1) секретирующийся активированными макрофагами и моноцитами как цитокиновый медиатор, тоже играет роль в воспалении. При исследовании роли HMGB1 в развитии макро- и микрососудистых осложнений у больных с СД I типа получены следующие результаты. Высокий уровень HMGB1 в сыворотки крови больных с СД I типа был связан с наличием и тяжестью альбуминурии, но не установлено связи со СКФ, ретинопатией и ССЗ. Требуется дальнейшие исследования для выяснения причинной роли HMGB1 в патогенезе сосудистых осложнений СД I типа. [57] В одном исследовании показано, что у больных СД с МАУ наблюдалось повышение маркеров воспаления в группе с гипертензией по сравнению с теми, у кого не было гипертензии. [58] Все чаще ДН рассматривается как воспалительный процесс,

характеризующийся лейкоцитарной инфильтрацией на каждом этапе поражения почек. Цитокины действуют как плейотропные полипептиды, регулирующие воспалительные и иммунные реакции. Воспаление и активации иммунной системы принимают активное участие в патогенезе сахарного диабета и его микрососудистых осложнений. Полиморфизм генов цитокинов и их рецепторов, носящие функциональный характер могут применяться для прогнозирования восприимчивости и прогрессирования ДН. [15] Есть исследования, показывающие, что в качестве полезных генетических маркеров восприимчивости к развитию ДН могут быть различия метилирования ДНК. [59] Расширение знаний о роли цитокинов как патогенетических медиаторов в развитии ДН открывает возможности новых терапевтических действий для лечения. [15] В настоящее время обсуждается роль гомоцистеина в патогенезе ДН. Уровень гомоцистеина при ДН выше, чем в контрольной группе. [60] При изучении взаимосвязей между гомоцистеином и развитием макро- и микрососудистых осложнений у больных с СД I типа установлено. Уровень гомоцистеина был достоверно связан с МАУ, артериальной гипертензией и снижением СКФ (независимо от возраста, пола, продолжительность диабета, СКФ, микрососудистых и макрососудистых осложнений и сердечно-сосудистых факторов риска). Таким образом, гомоцистеин может играть важную роль в патогенезе сосудистых осложнений СД I типа. При дальнейших исследованиях возможно использование гомоцистеина как дополнительного лабораторного показателя для выявления доклинической стадии ДН. [60,61] Таким образом, для оценки фиброгенеза и хронического воспаления в почках при СД возможно определение фиброгенных факторов роста и провоспалительных цитокинов. [4]

Воспаление является одним из важнейших факторов формирования эндотелиальной дисфункции (ЭД). ЭД рассматривается как одна из основных причин осложнений СД. [62,63] Эндотелий играет ключевую роль в развитии и прогрессировании ДН. [64] При изучении возможной связи между воспалением, ЭД и протеинурии у пациентов с ДН получены следующие результаты. У пациентов с ДН уровни ФНО-α, ИЛ-6, СРБ и протеинурии были выше, чем в контрольной группе. Не получено корреляции между провоспалительными цитокинами и маркерами ЭД (поток опосредованной дилатацией (FMD), нитрат-опосредованного расширения (NMD) и толщины интимы-медиа (СІМТ)). Эти данные не показывают сосудистой дисфункции эндотелия, но могут свидетельствовать о клубочковой эндотелиальной дисфункции. [62,63] Все больше доказательств касаются, что перфорация эндотелия клубочков препятствует высокомолекулярным потокам. Вероятно, что опосредованное гипергликемией повреждение эндотелия может предрасполагать к альбуминурии больных СД как за счет прямого воздействия, так и через связь с соседними подоцитами. В экспериментальных условиях нео-ангиогенез капилляров клубочков может быть особенностью раннего диабета, когда потеря капилляров в клубочках и в интерстиции являются главным и тесно коррелирует со снижением СКФ у пациен-

тов с ДН. Микрососудистые повреждения при ДН ведут к гипоксии, которая вызывает фиброз, что приводит к гломерулосклерозу и тубулоинтерстициальному фиброзу. [64,65] В других исследованиях показано наличие ЭД на доклинических этапах ДН. Найденные изменения могут свидетельствовать о высоком базальном уровне маркера воспаления оксида азота, что говорит о значительном риске прогрессирования ангиопатий и фиброза. [66] Гликемический контроль и нормализация мочевой кислоты являются наиболее важными факторами, способствующими снижению эндотелий-зависимой реакции, связанной с СД 1 типа. Мочевая кислота может стать новым потенциальным маркером микрососудистой дисфункции эндотелия у этих пациентов. Требуется дальнейшие исследования для изучения клинической значимости отношений между уровнем мочевой кислоты, окислительного стресса и ЭД у пациентов с СД 1 типа. Не известна польза препаратов для снижения уровня мочевой кислоты у этой категории больных. [67] В исследовании, сообщенном [32] у детей и подростков с СД 1 типа обнаружено выделение с мочой более низкого соотношения уровней  $\alpha$ -глутатион S-трансферазы( $\alpha$ -ГСТ) и креатинина. Это вероятно связано с уменьшением эластичности и функции эндотелия вазомоторных периферических артерий. У пациентов с повышенным уровнем маркеров системного воспаления чаще встречаются более высокие уровни отношения  $\alpha$ -ГСТ/креатинина. Для уточнения механизма этой ассоциации необходимы крупномасштабные проспективные исследования. [32] Вероятно, что разработка эффективных стратегий по предотвращению потери и восстановлению функции почек путем воздействия на эндотелий приведет не только к улучшению оксигенации тканей и уменьшению фиброза, но и улучшит долгосрочных прогноз функции почек у больных с СД 1 типа. [64]

В качестве детектора ранних сосудистых изменений при СД до начала МАУ может быть использована динамическая оценка состояния почечного кровотока: внутри-почечного индекса резистентности (RI) в междолевой почечной артерии. Снижение почечного кровотока у людей с многолетним СД 1 типа отражает изменение внутривисцеральных сосудов и повышение их жесткости, что связано с МАУ и отражает увеличение внутривисцерального давления. [68] Соотношение между ЭД, гликемическим контролем в начале СД 1 типа остается неясной. При исследовании связи ЭД, гликемического контроля с продолжительностью СД 1 типа установлено. ЭД распространена у подростков с СД 1 типа при продолжительности заболевания менее чем 5 лет. ЭД была связана с длительностью СД, МАУ, средним значением HbA1c со второго года заболевания. У больных с длительностью СД более 5 лет не получено связи между ЭД и уровнем гликемии. Эти данные подтверждают гипотезу метаболической памяти. [69]

Термины "метаболическая память" и "наследственный эффект" используются для описания контроля гликемии и в настоящее время признаны как явления связанные главным образом с гипергликемией. В трех рандомизированных клинических исследованиях больные, у которых

строго контролировался уровень HbA1c и улучшались его показатели был низкий риск микро-и макрососудистых осложнений. В последние годы нет единой теории и полностью не понятны механизмы этой взаимосвязи, но вероятно это связано с патофизиологией сосудистых осложнений СД. Избыток супероксида аниона в митохондриях в ответ на гипергликемию ведет к нарушениям на ядерном уровне и накоплению потенциально вредных веществ, таких как конечные продукты гликирования, протеинкиназы C и ядерного фактора каппа-B, которые непосредственно вовлекаются в развитие сосудистых осложнений у больных СД. Эти побочные эффекты не регрессируют, когда нормализуется высокий уровень глюкозы в крови и некоторые из них могут быть постоянными, потому что это эпигенетические изменения. Механизмы, вовлеченные в метаболическую память частично обратимы в эксперименте при применении некоторых сахароснижающих препаратов и антиоксидантных средств. Оптимизация раннего метаболического контроля, до диагностики СД, является наилучшей стратегией. [70,71]

Недавно проведенные исследования, в дополнение к известным метаболическим эффектам, показывают влияние системы эндоканнабиноидов в производстве реактивных форм кислорода, воспалении и последующем повреждении тканей. Модуляция активности этой системы имеет огромный терапевтический потенциал среди широкого спектра заболеваний, начиная от рака, боли, нейродегенеративных и сердечно-сосудистых заболеваний, ожирения и метаболического синдрома, диабета и диабетических осложнений. Терапевтический потенциал этой системы связан с мощными противовоспалительными и/или антиоксидантными свойствами. Роль системы эндоканнабиноидов при СД и диабетических осложнениях также активно обсуждается. [72]

В патогенезе ДН играет роль окислительный стресс. В митохондриях образуется  $\alpha$ -липовая кислота, антиоксиданты и важные кофакторы в  $\alpha$ -кетокислот дегидрогеназном комплексе, которые участвуют в окислении глюкозы и АТФ. У животных исследовалась роль снижения выработки эндогенной липовой кислоты в развитии ДН. В эксперименте установлено, что при ДН проксимальные канальца основное место генерации супероксидных анионов. У мышей с индуцированным СД при снижении выработки липовой кислоты особенно чувствительны к повреждению митохондрии в клетках проксимальных канальцев. Эти результаты показывают, что дефицит синтеза липовой кислоты увеличивает окислительный стресс и ускоряет развитие ДН. [73,74]

Данных о почечных параметрах, отражающих прогрессивное течение ранней фазы ДН мало. Исследование, проведенное в течение четырех месяцев на крысах с экспериментально-индуцированным диабетом, оценивало различные почечные параметры в прогрессировании ранней фазы ДН. Крысы с индуцированным СД были сгруппированы по исходному уровню гликемии. В контрольной группе и в группе крыс с диабетом сравнивались основные и связанные с почками параметры, такие как вес почек, МАУ, экскреция ГАГ и коллагена типа

IV, общие ГАГ, данные гистологии, площадь и объем клубочковой фильтрации. Существовавший постоянный рост сахара крови, сахара мочи, МАУ, выделения с мочой ГАГ, мочевой экскреции коллагена IV типа, клубочкового объема мочи сопровождался постепенным снижением в почках ГАГ. Склеротические изменения клубочков усугублялись с увеличением продолжительности диабета от 1 до 4 месяцев. Возникновение ДН у крыс начиналось незаметно после одного месяца диабетом, но к концу четвертого месяца была более выраженной. [10]

Склонность к диабетической нефропатии (ДН), ретинопатии (ДР) и ССЗ колеблется между людьми. Имеющиеся биомаркеры, такие как показатели гликемии гликированный гемоглобин (HbA1c), сетчатки, и альбуминурия, не помогают обнаружить ранние повреждения тканей. Исследуются конечные продукты гликозилирования и конечные продукты окисления при диабете. Обсуждается роль этих биомаркеров в прогнозировании риска развития и прогрессирования ДН и ССЗ, а также обсуждается их воздействие независимо от уровня HbA1c. Цель этих исследований - разработка принципов терапии для пациентов на самых ранних стадиях заболевания, когда возможна профилактика и обратное развитие осложнений. [75] Поскольку жизнь эритроцитов и эритропоэтина колеблется HbA1c, не может точно отражать долгосрочный гликемический контроль у пациентов с СД и ХБП. К альтернативным маркерам гликемии относят гликированный альбумин (ГА) и фруктозамин. При изучении точности HbA1c, ГА и фруктозамина как показателей гликемического контроля с использованием непрерывного мониторинга уровня глюкозы получены следующие результаты. HbA1c значительно недооценивает контроль гликемии у больных сахарным диабетом и ХБП 4 и 5 стадий. ГА при тяжелой ХПН, более точно отражает гликемический контроль по сравнению с фруктозаминном и HbA1c и должен стать предпочтительным маркером гликемического контроля. [12,76,77] Для уточнения роли протеинурии в изменении гликированного альбумина (ГА) у больных СД с ХБП проведено исследование. У больных СД с ХБП нефротический уровень протеинурия уменьшает уровень ГА в зависимости от гликемического состояния, протеинурия не нефротического диапазона не оказывает существенного влияния на значение на ГА. [78]

Поскольку СД является ведущей причиной ХБП, оценка функции почек у этой категории больных важна. Креатинин сыворотки это далеко не идеальный маркер СКФ, которая также зависит от питания, образования креатинина в мышцах и канальцевой секреции. Для оценки СКФ по креатинину сыворотки крови предложено много формул, но, учитывая широкий диапазон СКФ, протеинурии, индекса массы тела и влияний гликемии на СКФ, для больных СД неопределенна их роль. Самая популярная формула Кокрофта-Голта - уравнение, которое является неточным и предвзятым, поскольку рассчитывает клиренс креатинина к массе тела. Уравнение MDRD является более точным, но систематически недооценивает нормальную и повышенную СКФ. Это объясняет, почему уравнения MDRD у пациентов с недавно диагности-

рованным СД неоднократно дает заниженные показатели СКФ и является плохим инструментом для отражения снижения СКФ при определении ХБП. Уравнение (СКД-ЕР1) разработанное на населении с нормальной функцией почек и ХБП улучает недостатки предыдущих формул. Перспективно, также определение цистатина С, но нуждается в стандартизации. [79,80,81,82]. Цистатин С — белок с низкой молекулярной массой, ингибитор протеаз в последние годы рассматривается в качестве альтернативного маркера функционального состояния почек и риска развития ССЗ. Цистатин С свободно фильтруется клубочками и не подвергается секреции в канальцах. На основании цистатина С разрабатываются формулы для расчета скорости клубочковой фильтрации. [83] При оценки клинической целесообразности использования цистатина С в сыворотке крови и мочи для прогнозирования ХПН у пациентов с СД 2 типа и оценки связи между альбуминурией и отношением цистатина С в сыворотке/моче установлено. Уровень цистатина С в сыворотке крови и моче может быть полезным маркером почечной дисфункции у пациентов СД 2 типа с нормоальбуминурией. [84,85] При изучении роли сердечных биомаркеров: тропонина Т (ТНТ) и N-терминального про-мозгового натрийуретического пептида (NT-pro-BNP) в риске развития терминальной стадии ХПН у больных сахарным диабетом и ХБП установлено. У пациентов с СД 2 типа часто определялись повышенные уровни ТНТ, NT-pro-BNP. При установленных факторах риска эти биомаркеры могут прогнозировать с большой точностью развитие терминальной ХПН. Вероятно, определение ТНТ, NT-pro-BNP позволит лучше идентифицировать пациентов с ХБП, требующих ЗПТ. [86] Исследования этих маркеров у пациентов с СД 1 типа в литературе не встречается.

Исследования показали, что клубочковые и тубулоинтерстициальные повреждения являются важными факторами в патогенезе и прогрессировании ДН. Для изучения маркеров тубулоинтерстициальных повреждений в мониторинге и прогрессировании болезни измерялся уровень нейтрофил-желатиназа связанного липокалина (NGAL) мочи, печеночной формы белка, связывающего жирные кислоты (L-FABP) и молекулы-1 к повреждению почек (КИМ-1). Исследование проводилось на протяжении 3 лет у больных с СД 1 типа. У больных с СД 1 типа с ДН данные дополнительные биомаркеры не имеют прогностическую информативность в прогрессировании заболевания. [87] Корреляция между этими тубулоинтерстициальными биомаркерами и СКФ недостаточная, что не позволяет прогнозировать темпы прогрессирования ХПН. [88] В другом исследовании показано, что повышенные уровни маркера повреждения почечных канальцев NGAL мочи ассоциируются с риском развития ХПН и смертью у пациентов СД 1 типа с ДН. [89]

Метилгликоаль (МГ) – вещество, которое вырабатывается в больших количествах у людей, страдающих от сахарного диабета. При исследовании взаимосвязей плазменных уровней МГ, маркеров воспаления, ЭД при ДН установлено. Плазменные уровни МГ при ДН были значительно выше, чем в группе с СД 2 типа и контроля.

Плазменные уровни МГ положительно коррелировали с глюкозой, HbA<sub>1c</sub> и мочевой экскрецией альбумин/креатинин. Плазменные уровни ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  и молекул адгезии были заметно увеличены в группе с ДН по сравнению с СД 2 типа и пациентами контрольной группы. Таким образом, повышение концентрации в плазме МГ, цитокинов и молекул адгезии связано с ДН. Эти маркеры могут быть полезны для прогнозирования развития ДН. [90]

Исследования на животных с индуцированным диабетом показали, что ингибирование ренин-ангиотензиновой системы замедляет прогрессирование ДН. Однако, недавние крупномасштабные клинические испытания показали, что подавление активности ренин-ангиотензиновой системы на ранних стадиях ДН не замедляет снижение функции почек и развитие морфологических поражений. Это позволяет предположить, что на разных стадиях ДН протекают другие механизмы. [11] Ангиотензин-превращающий фермент 2 (ACE2) уравнивает действие ангиотензина (AT) II и способствует расширению сосудов. В экспериментальных моделях циркуляция ACE2 увеличивается у больных с СД. При изучении ACE2 у пациентов с СД 1 типа, с и без ДН установлено. Активность ACE2 возрастает с увеличением сосудистого тонуса и в случаях наличия у пациентов с СД 1 типа микрососудистых и макрососудистых осложнений. У пациентов с СД 1 типа ACE2 может участвовать в компенсационных механизмах регуляции сосудистых и почечных функций. [91]

Активно исследуется роль эпителиальных мезенхимальных изменений при почечном фиброзе. Эндотелиальные миофибробласты (EndoMT) вносят вклад в развитие и прогрессирование сердечного фиброза, фиброза легких, фиброза печени и роговицы. А по последним данным и в развитии почечного фиброза в экспериментальных случаях ДН. Их роль у человека предстоит выяснить. [11]

Есть исследования, предлагающие использовать количественное измерение извилистости артериол сетчатки глаза для больных СД при оценки риска осложнений. Показано, что большая извилистость артериол сетчатки независимо связана с ретинопатией и ранней стадии нефропатии у больных с СД 1 типа. [92]

Окисленные белковые продукты (ОБп) и ишемически модифицированный альбумин (ИМА) могут быть полезными клиническими маркерами оценки почечной дисфункции, но ОБп лучше выявляется у больных СД с нефропатией. Полагается, что ОБп почти идеально подходит для различия СД 2 типа у пациентов с микро- и макроальбуминурией. [93]

Установлено, что более высокие уровни фактора роста и дифференцировки-15 (GDF-15) у пациентов с СД 1 типа с ДН сопровождаются быстрыми темпами снижения СКФ. Кроме того, высокие уровни GDF-15 являются предиктором ССЗ и смертности, а также смертности от других причин у больных с СД 1 типа. [94,95]

Исследуется роль многочисленных адипокинов, веществ, выделяемых адипоцитами. Адипонектин широко рассматривается как антиатерогенный, антиоксидантный и противовоспалительный фактор. Однако у больных с СД 1 типа его концентрация парадоксально увеличивалась и была положительно связана с неблагоприятными клиническими

исходами. В многоцентровом проспективном исследовании когорты изучалась связь между сывороточной концентрацией адипонектина и смертностью у взрослых больных с СД 1 типа. Высокие концентрации адипонектина у больных с СД 1 типа независимо от гликемического контроля, липидного спектра, маркеров воспаления, наличия и тяжести заболевания почек и ССЗ, связаны с сердечно-сосудистой смертностью и смертностью от других причин. Такая связь была обнаружена и у больных с нормальной экскрецией альбумина. Это позволяет предположить, что адипонектин у больных с СД 1 типа связан с повреждением сосудов, что требует дальнейшего исследования. [96,97,98] Еще один полипептид, вырабатываемый висцеральной жировой тканью - висфатин. Его роль и механизмы действия еще полностью не известны. Высокий уровень висфатина обнаруживается у больных с ХБП. [99] В исследовании [100] показана ассоциация висфатина с ХБП у больных с СД, однако требуются дальнейшие исследования на молекулярном уровне, чтобы определить его действия в почечной ткани и определить роль в ХБП.

Подчеркивается важная роль активации сывороточного уровня рецептора продуктов конечного гликирования (RAGE) в профилактике и лечении диабетических осложнений. Возможно, повышение RAGE частично связано с ЭД и нарушением функции почек. Так установлено, что при увеличении на 1 единицу RAGE от исходного уровня скорость снижения СКФ составила 1,38 мл/мин/1.73 м<sup>2</sup> в год. Кроме того, более высокие уровни RAGE были связаны с фатальными и нефатальными ССЗ и смертностью от всех причин. При корректировке маркеров эндотелиальной и почечной дисфункций снижалась распространенность ССЗ у больных с СД 1 типа. [101,102,103]

Роль эндотелиальных клеток-предшественников (EPC) изучалась при непролиферативной диабетической ретинопатии у больных с СД 1 типа. Но нет исследований, касающихся значения их при ДН, что является перспективным. [104]

Необходимость ранней диагностики ДН у больных с СД 1 типа не вызывает сомнений. Поиск альтернативных биомаркеров ДН открывает новые возможности ранней диагностики и оценки темпов прогрессирования почечной дисфункции при СД 1 типа. Расширение представлений о патогенетических механизмах микрососудистых осложнений позволяет совершенствовать ренопротективную терапию, замедлять и способствовать обратному развитию процессов, вызывающих ДН. ■

*Зуева Т.В., к.м.н., Уральская государственная медицинская академия, доцент кафедры преподавания внутренних болезней, г. Екатеринбург; Жданова Т.В., д.м.н., профессор, Уральская государственная медицинская академия, заведующая кафедрой преподавания внутренних болезней, г. Екатеринбург; Уразлина С.Е., Уральская государственная медицинская академия, заочный аспирант, ассистент кафедры преподавания внутренних болезней, к.м.н. 620219 г. Екатеринбург; Автор, ответственный за переписку - Жданова Татьяна Владимировна, 620219 г. Екатеринбург, ул.Ретина,3. Тел. (343) 266-96-68.*

## Литература:

- Маколина НП, Клефортова ИИ, Шамхалова МШ и др. Экономические аспекты сахарного диабета и его осложнений. Сахарный диабет 2008; (2): 70-74
- Мкртумян АМ Уровень гликемии как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. Сахарный диабет 2010; (3): 80-82
- Шестакова МВ, Шамхалова МШ, Ярек-Мартынова ИЯ и др. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек: достижения, нерешенные проблемы и перспективы лечения. Сахарный диабет 2011; (1): 81-88
- Бондарь ИА, Климонтов ВВ. Ранние маркеры диабетической нефропатии. Клиническая нефрология 2010; (2): 60-65
- Бондарь ИА, Климонтов ВВ, Надеев АП. Уровень в сыворотке и почечная экспрессия молекул межклеточной адгезии ICAM-1 у больных с диабетической нефропатией. Сахарный диабет 2007; (3): 18-23
- Маслова ОВ, Сунцов ЮИ. Эпидемиология сахарного диабета и микрососудистых осложнений. Сахарный диабет 2011; (3): 6-11
- Маслова ОВ, Сунцов ЮИ, Шестакова МВ и др. Распространенность поражения почек при сахарном диабете 1 и 2 типов в Российской Федерации. Сахарный диабет 2009; (4): 48-51
- Шестакова МВ, Сунцов ЮИ, Дедов ИИ. Диабетическая нефропатия: состояние проблемы в мире и России. Сахарный диабет 2001; (3): 2-4
- Abe H, Matsubara T, Arai H, Doi T. Role of Smad1 in diabetic nephropathy: Molecular mechanisms and implications as a diagnostic marker. *Histol Histopathol.* 2011; 26(4): 531-541
- Kiran G, Nandini CD, Ramesh HP et al. Progression of early phase diabetic nephropathy in streptozotocin-induced diabetic rats: evaluation of various kidney-related parameters. *Indian J Exp Biol.* 2012; 50(2): 133-140
- Li J, Bertram JF. Review: Endothelial-myofibroblast transition, a new player in diabetic renal fibrosis. *Nephrology (Carlton).* 2010; 15(5): 507-512
- Vos FE, Schollum JB, Coulter CV et al. Assessment of markers of glycaemic control in diabetic patients with chronic kidney disease using continuous glucose monitoring. *Nephrology (Carlton).* 2012; 17(2): 182-188
- Alwakeel JS, Isnani AC, Alsuwaida A et al. Factors affecting the progression of diabetic nephropathy and its complications: a single-center experience in Saudi Arabia. *Ann Saudi Med.* 2011; 31(3): 236-242
- Boer IH, Sun W, Cleary PA et al. Intensive diabetes therapy and glomerular filtration rate in type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2011; 365(25): 2366-2376
- Wu CC, Sytwu HK, Lin YF. Cytokines in diabetic nephropathy. *Adv Clin Chem.* 2012; 56: 55-74
- Рекомендации по лечению сахарного диабета, предиабета и сердечно-сосудистых заболеваний. Рабочая группа по диабету и сердечно-сосудистым заболеваниям Европейского общества кардиологов и Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета, 2007 г. Сахарный диабет 2008; (1): 86-92
- Александров АА. Комментарии кардиолога к рекомендациям по сахарному диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям ESC-EASD 2007. Сахарный диабет 2008; (1): 93-97
- Gruden G, Barutta F, Chaturvedi N et al. Severe Hypoglycemia and Cardiovascular Disease Incidence in Type 1 Diabetes: The EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetes Care.* 2012; 35(7): 1598-1604
- Almeida FK, Esteves JF, Gross JL et al. Severe forms of retinopathy predict the presence of subclinical atherosclerosis in type 1 diabetes subjects. *Arq Bras Cardiol.* 2011; 97(4): 346-349
- Atabek ME, Цзкул Y, Ekloulu BS et al. Association between apolipoprotein E polymorphism and subclinical atherosclerosis in patients with type 1 diabetes mellitus. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2012; 4(1): 8-13
- Gottumukkala RV, Lv H, Cornivelli L et al. Myocardial infarction triggers chronic cardiac autoimmunity in type 1 diabetes. *Sci Transl Med.* 2012; 4(138): 138-180
- Krishnan S, Copeland KC, Bright BC et al. Impact of type 1 diabetes and body weight status on cardiovascular risk factors in adolescent children. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2011; 13(5): 351-356
- Rana O, Byrne CD, Kerr D et al. Acute hypoglycemia decreases myocardial blood flow reserve in patients with type 1 diabetes mellitus and in healthy humans. *Circulation.* 2011; 124(14): 1548-1556
- Rifkin D, Sarnak M. Should all patients with chronic kidney disease take a statin? *Cleve. Clin. J. Med.* 2008; 75 (2): 118-120
- Snell-Bergeon JK, Nadeau K. Cardiovascular disease risk in young people with type 1 diabetes. *J Cardiovasc Transl Res.* 2012; 5(4): 446-462
- Vaz Carneiro A. The use of statins in patients with chronic kidney disease not in dialysis. A scientific review. *Port. J. Nephrol. Hypert.* 2012; 26 (1): 33-40
- Maalouf RM, Eid AA, Gorin YC et al. Nox4-derived reactive oxygen species mediate cardiomyocyte injury in early type 1 diabetes. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2012; 302(3): 597-604
- Rydin L, Standl E, Bartnik M et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *European Heart Journal* 2007; 28 (1): 88-136
- Schram MT, Chaturvedi N, Fuller JH et al. Pulse pressure is associated with age and cardiovascular disease in type 1 diabetes: the Eurodiab Prospective Complications Study. *J Hypertens.* 2003; 21(11): 2035-2044
- Turkbey EB, Backlund JY, Genuth S et al. Myocardial structure, function, and scar in patients with type 1 diabetes mellitus. *Circulation.* 2011; 124(16): 1737-1746
- Roett MA, Liegl S, Jabbarpour Y. Diabetic Nephropathy-The Family Physician's Role. *Am Fam Physician.* 2012; 85(9): 883-889
- Holmquist P, Liuba P. Urine  $\alpha$ -Glutathione S-Transferase, systemic inflammation and arterial function in juvenile type 1 diabetes. *J Diabetes Complications.* 2012; 26(3): 199-204
- Shelbaya S, Amer H, Seddik S et al. Study of the role of interleukin-6 and highly sensitive C-reactive protein in diabetic nephropathy in type 1 diabetic patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2012; 16(2): 176-182
- Merchant ML, Klein JB. Proteomic discovery of diabetic nephropathy biomarkers. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2010; 17(6): 480-486
- Valk EJ, Bruijn JA, Bajema IM. Diabetic nephropathy in humans: pathologic diversity. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2011; 20(3): 285-289
- Lyons TJ, Basu A. Biomarkers in diabetes: hemoglobin A1c, vascular and tissue markers. *Transl Res.* 2012; 159(4): 303-312
- Материалы Третьей международной дистанционной научной конференции «Инновации в



- медицине» КГМУ, Центр.-Чернозем. науч. центр РАМН, Общерос. общест. организация «Рос. союз молодых ученых». Под ред. проф. В.А. Лазаренко, проф. П.В. Калужко. - Курск 2010: 24-26
38. Cirillo M, Lanti MP, Menotti A et al. Definition of kidney dysfunction as a cardiovascular risk factor: use of urinary albumin excretion and estimated glomerular filtration rate. *Arch Intern Med* 2008; 168: 617-624
39. Naskret D, Zozulinska-Ziolkiewicz DA, Dankowski R et al. Albuminuria and VEGF as early markers of cardiovascular disturbances in young type 1 diabetic patients. *Microvasc Res* 2010; 80(3): 440-444
40. Nin JW, Jorsal A, Ferreira I et al. Higher plasma levels of advanced glycation end products are associated with incident cardiovascular disease and all-cause mortality in type 1 diabetes: a 12-year follow-up study. *Diabetes Care* 2011; 34(2): 442-447
41. Sehestedt T, Jeppesen J, Hansen TW et al. Which markers of subclinical organ damage to measure in individuals with high normal blood pressure? *J Hypertens* 2009; 27: 1165-1171
42. Cobas RA, Santos B, da Silva PC et al. Progression to microalbuminuria in patients with type 1 diabetes: a seven-year prospective study. *Diabetol Metab Syndr* 2011; 3: 21
43. Macisaac RJ, Jerums G. Diabetic kidney disease with and without albuminuria. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2011; 20(3): 246-257
44. Бондарь ИА, Климонтов ВВ, Парфентьева ЕМ. Фиброгенные и антифиброгенные факторы роста в развитии диабетической нефропатии. *Сибирский медицинский журнал* 2011; 26(4): 10-15
45. Sao Paulo, SP, Brazil. Titan SM, Zatz R, et al. FGF-23 as a predictor of renal outcome in diabetic nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6(2): 241-247
46. Mitrovic M, Iliu T, Stokic E et al. Influence of glucoregulation quality on C-reactive protein, interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha level in patients with diabetes type 1. *Vojnosanit Pregl* 2011; 68(9): 756-761
47. Бондарь ИА, Климонтов ВВ, Парфентьева ЕМ и др. Мочевая экскреция коллагена IV типа – ранний маркер фиброобразования почек при сахарном диабете. *Сахарный диабет* 2011; (4): 29-31
48. Alkhalaf A, Zyrbig P, Bakker SJ et al. Multicentric validation of proteomic biomarkers in urine specific for diabetic nephropathy. *PLoS One* 2010; 5(10): e13421
49. McKittrick IB, Bogaert Y, Nadeau K et al. Snell-Bergeon J, Hull A, Jiang T, Wang X, Levi M, Moulton KS. Urinary matrix metalloproteinase activities: biomarkers for plaque angiogenesis and nephropathy in diabetes. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011; 301(6): 1326-1333
50. Mol Kure M, Pezzolesi MG, Poznik GD et al. Genetic variation in the matrix metalloproteinase genes and diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Genet Metab* 2011; 103(1): 60-65
51. Schram MT, Chaturvedi N, Schalkwijk CG et al. Markers of inflammation are cross-sectionally associated with microvascular complications and cardiovascular disease in type 1 diabetes--the EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetologia* 2005; 48(2): 370-378
52. Velarde MS, Del R Carrizo T, Prado MM et al. Inflammation markers and endothelial dysfunction in children with type 1 diabetes. Article in Spanish. *Medicina (B Aires)* 2010; 70(1): 44-48
53. Soedamah-Muthu SS, Chaturvedi N, Schalkwijk CG et al. Soluble vascular cell adhesion molecule-1 and soluble E-selectin are associated with micro- and macrovascular complications in Type 1 diabetic patients. *J Diabetes Complications* 2006; 20(3): 188-195
54. Kuo HK, Al Snih S, Kuo YF, et al. Chronic inflammation, albuminuria, and functional disability in older adults with cardiovascular disease: the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2008. *Atherosclerosis* 2012; 222(2): 502-508
55. Trinanes J, Salido E, Fernandez J et al. Type 1 diabetes increases the expression of proinflammatory cytokines and adhesion molecules in the artery wall of candidate patients for kidney transplantation. *Diabetes Care* 2012; 35(2): 427-433
56. Camilla R, Brachemi S, Pichette V et al. Urinary monocyte chemoattractant protein 1: marker of renal function decline in diabetic and nondiabetic proteinuric renal disease. *J Nephrol* 2011; 24(1): 60-67
57. Nin JW, Ferreira I, Schalkwijk CG et al. Serum high-mobility group box-1 levels are positively associated with micro- and macroalbuminuria but not with cardiovascular disease in type 1 diabetes: the EURODIAB Prospective Complications Study. *Eur J Endocrinol* 2012; 166(2): 325-332
58. Ray I, Datta AK, Mukhopadhyay P et al. A study of the association of micro-albuminuria and C-reactive protein (CRP) in normotensive diabetic and hypertensive diabetic patients. *PJ Indian Med Assoc* 2011; 109(6): 428-429
59. Sapienza C, Lee J, Powell J et al. DNA methylation profiling identifies epigenetic differences between diabetes patients with ESRD and diabetes patients without nephropathy. *Epigenetics* 2011; 6(1): 20-28
60. Шуцкая ЖВ, Башнина ЕБ, Мочкина ОВ и др. Влияние гомоцистеинемии на развитие диабетической нефро- и ретинопатии у подростков. *Сахарный диабет* 2009; (1): 52-53
61. Soedamah-Muthu SS, Chaturvedi N, Teerlink T et al. Plasma homocysteine and microvascular and macrovascular complications in type 1 diabetes: a cross-sectional nested case-control study. *J Intern Med* 2005; 258(5): 450-459
62. Rogowicz-Frontczak A, Araszkievicz A, Pilacinski S et al. Carotid intima-media thickness and arterial stiffness in type 1 diabetic patients are dependent on age and mean blood pressure. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2011; 119(5): 281-285
63. Taslipinar A, Yaman H, Yilmaz MI et al. Demirbas The relationship between inflammation, endothelial dysfunction and proteinuria in patients with diabetic nephropathy. *Scand J Clin Lab Invest* 2011; 71(7): 606-612
64. Advani A, Gilbert RE The endothelium in diabetic nephropathy. *Semin Nephrol* 2012; 32(2): 199-207
65. Llaury G, Ceperuelo-Mallafra V, Vilardell C et al. Arterial stiffness is increased in patients with type 1 diabetes without cardiovascular disease: a potential role of low-grade inflammation. *JM. Diabetes Care* 2012; 35(5): 1083-1089
66. Кособян ЕП, Ярэк-Мартынова ИР, Парфинов АС и др. Оценка состояния эндотелиальной функции и ригидности артериальной стенки у больных сахарным диабетом 1 типа на разных стадиях диабетической нефропатии. *Сахарный диабет* 2011; (3): 55-59
67. Matheus AS, Tibiriz E, da Silva PB et al. Uric acid levels are associated with microvascular endothelial dysfunction in patients with Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2011; 28(10): 1188-1193
68. Jerums G, MacIsaac RJ New approaches for the evaluation of renal vascular function in diabetes. *Diabetologia* 2011; 54(9): 2223-2235
69. Ce GV, Rohde LE, da Silva AM et al. Endothelial dysfunction is related to poor glycemic control in adolescents with type 1 diabetes under 5 years of disease: evidence of metabolic memory. *J Clin*

- Endocrinol Metab. 2011; 96(5):1493-1499
70. Aschner PJ, Ruiz AJ. Metabolic memory for vascular disease in diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2012; 14(1): 68-74
  71. Comte-Perret S, Ruiz J. What strategy for the screening of coronary artery disease in type 1 diabetes? *Rev Med Suisse.* 2011; 7(298): 1244-1246, 1248-1249
  72. Horvath B, Mukhopadhyay P, Hasky G et al. The endocannabinoid system and plant-derived cannabinoids in diabetes and diabetic complications. *Am J Pathol.* 2012; 180(2): 432-442
  73. Rosa JS, Oliver SR, Flores RL et al. Altered inflammatory, oxidative, and metabolic responses to exercise in pediatric obesity and type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2011; 12(5): 464-472
  74. Yi X, Xu L, Hiller S et al. Reduced expression of lipoprotein synthase accelerates diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2012; 23(1): 103-111
  75. Beisswenger PJ. Glycation and biomarkers of vascular complications of diabetes. *Amino Acids* 2012; 42(4): 1171-1183
  76. Dalla Pozza R, Beyerlein A, Thilmany C et al. The effect of cardiovascular risk factors on the longitudinal evolution of the carotid intima medial thickness in children with type 1 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol.* 2011; 10: 53
  77. Tricco AC, Ivers NM, Grimshaw JM et al. Effectiveness of quality improvement strategies on the management of diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2012; 379(9833): 2252-2261
  78. Okada T, Nakao T, Matsumoto H et al. Influence of proteinuria on glycosylated albumin values in diabetic patients with chronic kidney disease. *Intern Med.* 2011; 50(1): 232-239
  79. Rigalleau V, Beauvieux MC, Gonzalez C et al. Estimation of renal function in patients with diabetes. *Diabetes Metab.* 2011; 37(5): 359-366
  80. Shahid SM, Nawab SN, Shaikh R et al. Glycemic control, dyslipidemia and endothelial dysfunction in coexisting diabetes, hypertension and nephropathy. *Pak J Pharm Sci.* 2012; 25(1): 123-129
  81. Slade H, Williams SM, Manning PJ et al. High-risk diabetic nephropathy patients: the outcome of evidence-based clinical practice in an outpatient clinic. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011; 92(3): 356-360
  82. Theilade S, Lajer M, Jorsal A et al. Evaluation of placental growth factor and soluble Fms-like tyrosine kinase 1 as predictors of all-cause and cardiovascular mortality in patients with Type 1 diabetes with and without diabetic nephropathy. *Diabet Med.* 2012; 29(3): 337-344
  83. Виллеваальде СВ, Гудалис НИ, Кобалава ЖД. Цинстати́н С как новый маркер нарушения функции почек и сердечно-сосудистого риска. *Кардиология* 2010, (6): 78 - 82
  84. Dabla PK. Renal function in diabetic nephropathy. *World J Diabetes.* 2010; 1(2): 48-56
  85. Jeon YK, Kim MR, Huh JE et al. Cystatin C as an early biomarker of nephropathy in patients with type 2 diabetes. *J Korean Med Sci.* 2011; 26(2): 258-263
  86. Desai AS, Toto R, Jarolim P et al. Association between cardiac biomarkers and the development of ESRD in patients with type 2 diabetes mellitus, anemia, and CKD. *Am J Kidney Dis.* 2011; 58(5): 717-728
  87. Nielsen SE, Andersen S, Zdunek D et al. Tubular markers do not predict the decline in glomerular filtration rate in type 1 diabetic patients with overt nephropathy. *Kidney Int.* 2011; 79(10): 1113-1118
  88. Tramonti G, Kanwar YS. Tubular biomarkers to assess progression of diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 2011; 79(10): 1042-1044
  89. Nielsen SE, Hansen HP, Jensen BR et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and progression of diabetic nephropathy in type 1 diabetic patients in a four-year follow-up study. *Nephron Clin Pract.* 2011; 118(2): 130-135
  90. Lu J, Randell E, Han Y et al. Increased plasma methylglyoxal level, inflammation, and vascular endothelial dysfunction in diabetic nephropathy. *Clin Biochem.* 2011; 44(4): 307-311
  91. Soro-Paavonen A, Gordin D, Forsblom C et al. FinnDiane Study Circulating ACE2 activity is increased in patients with type 1 diabetes and vascular complications. *J Hypertens.* 2012; 30(2): 375-383
  92. Sasongko MB, Wong TY, Donaghue KC et al. Retinal arteriolar tortuosity is associated with retinopathy and early kidney dysfunction in type 1 diabetes. *Am J Ophthalmol.* 2012; 153(1): 176-183
  93. Piwowar A, Knapik-Kordecka M, Warwas M. Comparison of the usefulness of plasma levels of oxidatively modified forms of albumin in estimating kidney dysfunction in diabetic patients. *Clin Invest Med.* 2010; 33(2): E109
  94. Lajer M, Jorsal A, Tarnow L, et al. Plasma growth differentiation factor-15 independently predicts all-cause and cardiovascular mortality as well as deterioration of kidney function in type 1 diabetic patients with nephropathy. *Diabetes Care.* 2010; 33(7): 1567-1572
  95. Mueller C, Neumann FJ, Roskamm H, et al. Women do have an improved long-term outcome after non-ST-elevation acute coronary syndromes treated very early and predominantly with percutaneous coronary intervention: a prospective study in 1,450 consecutive patients. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 40: 245-250
  96. Ярек-Мартынова ИР, Шестакова МВ. Новости фундаментальных исследований. *Сахарный диабет* 2008; (2): 90-91
  97. Forsblom C, Thomas MC, Moran J et al. Serum adiponectin concentration is a positive predictor of all-cause and cardiovascular mortality in type 1 diabetes. *J Intern Med.* 2011; 270(4): 339-342
  98. Forsblom C, Thomas MC, Moran J et al. Serum adiponectin concentration is a positive predictor of all-cause and cardiovascular mortality in type 1 diabetes. *J Intern Med.* 2011; 270(4): 346-355
  99. Бойцех Бик МД. Для оценки секреции отношения адипокин и резистентности к инсулину и ассоциации отдельных полиморфизмов адипонектина и резистина при ожирении. *Достижения в области медицинских наук* 2009; (12): 912-980
  100. Mahmood N, Junejo AM, Jamal Q et al. Association of visfatin with chronic kidney disease in a cohort of patients with and without diabetes. *J Pak Med Assoc.* 2010; 60(11): 922-926
  101. Nin JW, Jorsal A, Ferreira I et al. Higher plasma soluble Receptor for Advanced Glycation End Products (sRAGE) levels are associated with incident cardiovascular disease and all-cause mortality in type 1 diabetes: a 12-year follow-up study. *Diabetes.* 2010; 59(8): 2027-2032
  102. Nin JW, Ferreira I, Schalkwijk CG et al. Levels of soluble receptor for AGE are cross-sectionally associated with cardiovascular disease in type 1 diabetes, and this association is partially mediated by endothelial and renal dysfunction and by low-grade inflammation: the EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetologia.* 2009; 52(4): 705-714
  103. Thomas MC, Suderlund J, Lehto M, et al. Soluble receptor for AGE (RAGE) is a novel independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in type 1 diabetes. *Diabetologia.* 2011; 54(10): 2669-2677
  104. Zerbini G, Maestroni A, Palini A et al. Endothelial progenitor cells carrying monocyte markers are selectively abnormal in type 1 diabetic patients with early retinopathy. *Diabetes.* 2012; 61(4): 908-914