

5. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Bruno AJr, Connors JJ, Demaerschalk BM. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44:870-947.
6. Ishitsuka K, Kamouchi M, Hata J, Fukuda K, Matsuo R, Kuroda J. High blood pressure after acute ischemic stroke is associated with poor clinical outcomes: Fukuoka Stroke Registry. *Hypertension*. 2014;63:54-60.
7. Leonardi-Bee J, Bath PM, Phillips SJ, Sandercock PA. IST Collaborative Group. Blood pressure and clinical outcomes in the International Stroke Trial. *Stroke*. 2002;33:1315-20.
8. Arima H, Chalmers J, Woodward M, Anderson C, Rodgers A, Davis S. Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of recurrent stroke: the PROGRESS trial. *J Hypertens*. 2006;24:1201-8.
9. Ntaios G, Lambrou D, Michel P. Blood pressure change and outcome in acute ischemic stroke: the impact of baseline values, previous hypertensive disease and previous antihypertensive treatment. *J Hypertens*. 2011;29:1583-9.
10. Mazya M, Egido JA, Ford GA, Lees KR, Mikulik R, Toni D. Predicting the risk of symptomatic intracerebral hemorrhage in ischemic stroke treated with intravenous alteplase: safe Implementation of Treatments in Stroke (SITS) symptomatic intracerebral hemorrhage risk score. *Stroke*. 2012;43:1524-31.
11. Qureshi AI, Ezzeddine MA, Nasar A, Suri MF, Kirmani JF, Hussein HM. Prevalence of elevated blood pressure in 563,704 adult patients with stroke presenting to the ED in the United States. *Am J Emerg Med*. 2007;25:32-38.
12. Jusufovic M, Sandset EC, Bath PM, Karlson BW, Berge E. Scandinavian Candesartan Acute Stroke Trial Study Group. Effects of blood pressure lowering in patients with acute ischemic stroke and carotid artery stenosis. *Int J Stroke*. 2015;10:354-9.
13. Lee JM, Zhai G, Liu Q, Gonzales ER, Yin K, Yan P. Vascular permeability precedes spontaneous intracerebral hemorrhage in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Stroke*. 2007;38:3289-91.

Стаття надійшла до редакції  
23.10.2017



УДК 616.379-008.64:616.61-039.36:612.111

<https://doi.org/10.26641/2307-0404.2017.4.117665>

**Н.О. Перцева,  
Д.І. Чуб**

## **ГЛІКОЗИЛЬОВАНИЙ ГЕМОГЛОБІН ЯК ФАКТОР ПРОГНОЗУ ПРОГРЕСУВАННЯ ДІАБЕТИЧНОЇ НЕФРОПАТІЇ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 1 ТИПУ**

*ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»  
кафедра ендокринології  
(зав. – д. мед. н., доц. Н.О. Перцева)  
вул. Пастера, 26, Дніпро, 49000, Україна  
SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»  
Department of Endocrinology  
Pastera str., 26, Dnipro, 49000, Ukraine  
e-mail: borisovadi@ukr.net*

**Ключові слова:** цукровий діабет, діабетична нефропатія, швидкість клубочкової фільтрації, ліпідограма, альбумінурія

**Key words:** diabetes mellitus, diabetic nephropathy, glomerular filtration rate, lipidogram, albuminuria

**Реферат.** Гликозилизований гемоглобін як фактор прогнозу прогресування діабетическої нефропатії у больних сахарним діабетом 1 типа. Перцева Н.О., Чуб Д.І. Целью работы было предложить математическую модель прогноза развития диабетической нефропатии у больных СД1 на основе определения уровня гликозилизованного гемоглобина - как фактора развития и прогрессирования

диабетической нефропатии. Исследование 136 больных СД I типа проводили в эндокринологическом отделении ОСП «Клиника медицинской академии», г. Днепр, в 2016-2017 гг. Клинико-лабораторное исследование включало: определение уровня гликозилированного гемоглобина (HbA1c), уровень креатинина крови, уровень альбуминурии. СКФ рассчитывали по формуле СКД-EPI. Результатами проведенного исследования с использованием методов корреляционного и регрессионного анализа доказана четкая взаимосвязь показателя СКФ у больных СД I с уровнем гликозилированного гемоглобина. Статистическими методами анализа доказано, что уровень гликозилированного гемоглобина может рассматриваться как ранний фактор прогноза развития диабетической нефропатии. Полученное в результате исследования математическое уравнение прогноза возникновения диабетической нефропатии возможно использовать для определения прогноза развития диабетической нефропатии у больных СД I в клинической практике для своевременного включения больных с высоким прогностическим риском в группу, требующую более строгого контроля гликемии.

**Abstract. Glycosylated hemoglobin as a forecast factor of progressing of diabetic nephropathy in patients with diabetes type 1.** Pertseva N.O., Chub D.I. *The aim of the study was to propose a mathematical model for prediction of development of diabetic nephropathy in patients with diabetes mellitus by determining the level of glycosylated hemoglobin - as a factor in the development and progression of diabetic nephropathy. A survey of 136 patients with type 1 diabetes was performed in the endocrinology department of the OSH «Clinic of the Medical Academy», Dnipro in 2016-2017. Clinical laboratory examination included: determination of the level of glycosylated hemoglobin (HbA1c), level of blood creatinine, level of albuminuria. The GFR was calculated by the formula CKD-EPI. The obtained results of the study, using methods of correlation and regression analysis, show a clear correlation between the GFR score in patients with diabetes mellitus and the level of glycosylated hemoglobin. Statistical methods of analysis have shown that the level of glycosylated hemoglobin can be considered as an early predictor of development of diabetic nephropathy. The mathematical equation of prognosis for the onset of diabetic nephropathy can be used to determine the prognosis for the development of diabetic nephropathy in diabetes mellitus patients in clinical practice for the timely inclusion of patients with a high prognostic risk in a group requiring more stringent glycemic control.*

Робота є фрагментом науково-дослідницької роботи кафедри ендокринології: «Особливості коморбідних станів при ендокринних захворюваннях», державний реєстраційний номер 0116 U004964. Шифр ІН 02.16.

Цукровий діабет (ЦД) посідає перше місце в структурі ендокринних захворювань і третє місце, після серцево-судинної та онкопатології, серед захворювань неінфекційного генезу [2]. Кожні 20 хвилин у США реєструють новий випадок захворювання ЦД, а в Європі - кожні 40 хвилин. Згідно з даними, опублікованими на сайті МОЗ України, на початок 2016 року в країні зареєстровано 1 млн 380,47 тис. хворих і ще близько 50% хворих не виявлено [4].

Серед хворих на ЦД визначається рання інвалідизація та висока смертність. Попередження розвитку мікро- й макросудинних ускладнень у хворих на ЦД є пріоритетним напрямком роботи систем охорони здоров'я країн світу, що закріплено Сент-Вінсентською декларацією 1989 р. За даними ВООЗ, у 2016 р. у світі налічувалося 422 млн хворих на ЦД, за прогнозами ЦД буде посідати сьоме місце серед причин смертності в 2030 р. У 2015 році 1,5 млн випадків смерті були викликані ЦД, а ще 2,2 млн випадків смерті були пов'язані з високим вмістом глюкози в крові [7]. До інвалідизації і втрати працездатності призводять хронічні ускладнення ЦД: мікро- й макроангіопатія, нейропатія і

синдром діабетичної стопи. Діабетична хвороба нирок (ДХН) - тяжке хронічне ускладнення ЦД, яке характеризується специфічним ураженням ниркової паренхіми, що приводить до формування вузликowego або дифузного гломеруло-склерозу [16]. Частота розвитку діабетичної нефропатії (ДН) коливається від 25 до 40% при ЦД1 і від 12 до 26% при ЦД2. Період манифестації ДН - 4-5 років після встановлення діагнозу ЦД, а тяжка ДН розвивається при тривалості ЦД 10-20 років [17, 18]. Термінальна стадія хронічної ниркової недостатності (ХНН), яка виникає внаслідок ДХН, є основною причиною смерті хворих на ЦД1 у всьому світі, а у хворих на ЦД2 посідає друге місце серед причин смертності, поступаючись тільки серцево-судинній патології [13, 19]. Найважливішим показником виразності ураження нирок при ЦД є зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), відповідно до якої розрізняють п'ять стадій ДХН [13]. ШКФ розраховується за різними формулами, у хворих на ЦД найбільш валідною є СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration).

Основними факторами ризику розвитку ДХН є гіперглікемія й артеріальна гіпертензія (АГ) [14]. Глюкоза хімічно не є інертною молекулою і в рідкому середовищі організму здатна існувати в двох формах: циклічній і розгорнутій. Остання представляє собою два кето-енольні таутомери,

які здатні переходити один в одного і при підвищенні концентрації без участі ферментів вступають у хімічні реакції набагато швидше, ніж при нормоглікемії. Хронічна гіперглікемія призводить до гіперфільтрації та внутрішньоклубочкової гіпертензії, що спочатку викликає функціональні, а потім і структурні зміни в нирках. Порушення ниркової гемодинаміки викликає внутрішньоклубочкова гіпертензія, яка виникає у зв'язку з дилатацією аферентної артеріоли клубочка та підвищеним тонусом еферентної артеріоли, що виникли під дією надмірної кількості глюкози, глюкагону, простагліцину і NO. Тривала пресорна дія всередині капілярів клубочків супроводжується поступовим порушенням судинних і паренхіматозних ниркових структур, підвищується проникність базальних мембран для білків та ліпідів. Колаген, протеїн і ліпіди відкладаються в міжкапілярних просторах, відбувається процес склерозування клубочків, атрофуються ниркові каналці. Результатом цих процесів є порушення фільтрації сечі. Поступово гіперфільтрація змінюється гіпофільтрацією [6, 12]. Такий довгий і неконтрольований вплив глюкози на різні структури клітин організму отримав назву глюкозотоксичності [15]. До шляху реалізації феномена глюкозотоксичності відносять також: інтенсифікацію процесів неферментативного глікування, що призводять до необоротної структурно-функціональної модифікації білка; активацію поліолового шунта, в результаті чого метаболізм глюкози переноситься в бік утворення сорбітолу, що не може швидко покинути клітину, це приводить до зміни осмотичного тиску, порушення гліко- та фосфоліпідного складу клітинних мембран і структурно-функціональної зміни в ендотеліальних клітинах; окиснювальний і карбонільний стрес: глюкоза є однією з природних джерел утворення вільних радикалів при гіперглікемії, це приводить до дисбалансу окиснювального фосфорилування і підвищення концентрації супероксидного радикалу; гіперліпідемія; порушення обміну колагену [11].

Дослідженням, в якому було підтверджено зниження прогресування ДН у хворих на ЦД1 від компенсації гіперглікемії, є дослідження DCST [8], а у хворих на ЦД2 – дослідження UKPDS і ADVANCE [9, 10].

Мета роботи – запропонувати математичну модель прогнозу розвитку діабетичної нефропатії у хворих на ЦД1 на основі визначення рівня глікозильованого гемоглобіну – як фактора розвитку і прогресування діабетичної нефропатії.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Обстеження 136 хворих на ЦД 1 типу проводили в ендокринологічному відділенні ВСП «Клініка медичної академії», м. Дніпро, в 2016-2017 рр. Серед хворих – 70 жінок і 66 чоловіків, віком від 18 до 54 ( $33 \pm 5,6$ ) років. Тривалість ЦД – 3,5 - 25 ( $12 \pm 6,3$ ) років. Хворі були розподілені на три підгрупи залежно від ШКФ: підгрупа 1 – ШКФ  $90 \text{ мл/хв./1,73 м}^2$  та вище; підгрупа 2 – ШКФ  $89-60 \text{ мл/хв./1,73 м}^2$ ; підгрупа 3 – ШКФ  $59-45 \text{ мл/хв./1,73 м}^2$ . Групу контролю склали 20 практично здорових осіб, які істотно не відрізнялися за віко-статевими характеристиками від основної групи, що дозволило коректно їх порівнювати за іншими параметрами. Клініко-лабораторне дослідження включало: визначення рівня глікозильованого гемоглобіну (HbA1c), рівень креатиніну крові, рівень альбумінурії. ШКФ розраховували за формулою СКД-ЕРІ. Рівень HbA1c у крові визначали фотокolorиметричним методом за допомогою набору АО «Реагент» на фотометрі КФК-3 (Росія). Визначення рівня креатиніну в сироватці крові здійснювали за допомогою наборів «СпайнЛаб» (Україна). Всі дослідження проводили відповідно до етичних принципів Гельсінської Декларації, з дозволу комісії з біоетики ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України». Статистичну обробку результатів проводили за допомогою Microsoft Excel (Office Home Business 2KB4Y-6H9DB-VM47K-749PV-PG3KT) з програмною надбудовою AtteStat та програмного продукту STATISTICA 6.1 (StatSoftInc., серійний № AGAR909E415822FA). Для описання вибіркового ненормального розподілення кількісних ознак використовували медіану (Me) та інтерквартильний розмах ( $25\%; 75\%$ ); для аналізу взаємозв'язків між різними ознаками – кореляційний аналіз з розрахунком коефіцієнтів рангової кореляції Спірмена ( $\rho$ ). Коефіцієнт кореляції в діапазоні  $0,7 \leq |\rho| < 1$  вказував на сильний кореляційний зв'язок;  $0,3 \leq |\rho| < 0,7$  – на зв'язок середньої сили;  $0 < |\rho| < 0,3$  – на слабкий кореляційний зв'язок [1].

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз основної та контрольної груп показав, що за віковими та статевими характеристиками істотних відмінностей не було виявлено ( $p > 0,05$ ), що дозволило коректно порівнювати їх за іншими параметрами. Підгрупи суттєво відрізнялися між собою за тривалістю захворювання, яка коливалася від 5,0 (3,5; 6,0) років у 1-й підгрупі, 11,5 (8,0; 17,0) років у 2-й підгрупі, до 20,5 (18,0; 25,0) – у 3-й. Ранговий кореляційний аналіз між показником ШКФ та тривалістю

захворювання довів їх сильний зворотний зв'язок ( $\rho = -0,73$  ( $p < 0,001$ )). Показник ШКФ корелював також з віком пацієнтів зворотним зв'язком середньої сили ( $\rho = -0,44$ ;  $p < 0,001$ ).

Середній рівень HbA1c хворих на ЦД1 та групи контролю представлені в таблиці 1. За показником HbA1c, у всіх підгрупах дослідження порівняно з контролем виявлено суттєві розбіжності ( $p < 0,001$ ). Також визначені вірогідні відмінності в підгрупах дослідження, що були зіставлені між собою. Показник HbA1c у 1-й групі становив у середньому 7,2 (7,0; 7,95)%, був статистично значуще ( $p < 0,001$ ) нижчим порівняно з 2-ю та 3-ю групами.

При аналізі показника HbA1c та ШКФ методом рангової кореляції визначено зворотний зв'язок середньої сили у хворих 1-ї підгрупи ( $\rho = -0,45$ ;  $p < 0,001$ ) та 2-ї підгрупи ( $\rho = -0,49$ ;  $p < 0,001$ ). За розподілом хворих на ЦД1 на підгрупи залежно від рівня ШКФ, хворі 1 та 2 підгруп – це хворі з нормальною та незначно зниженою ШКФ, і саме в цих підгрупах визначена залежність ШКФ від рівня HbA1c. Тоді як у хворих зі значно зниженою функцією нирок (3 підгрупа) такої залежності не було. Таким чином, показник HbA1c може розглядатися як фактор раннього прогнозу розвитку ДН у хворих на ЦД1.

Таблиця 1

Рівні HbA1c у хворих на ЦД1 залежно від ШКФ

Показники Me (25 %; 75 %)	Основна група (n=136)			Група контролю (n=20)	p*
	підгрупа 1 (n=36)	підгрупа 2 (n=66)	підгрупа 3 (n=34)		
HbA1c, %	7,2 (7,0; 7,95)	9,24 (8,5; 11,2)	9,4 (8,6; 10,4)	5,71 (4,27; 6,02)	$p_{0-k} < 0,001$ $p_{1-k} < 0,001$ $p_{2-k} < 0,001$ $p_{3-k} < 0,001$
<b>p**</b>	<b><math>p_{1-2} &lt; 0,001</math>; <math>p_{1-3} &lt; 0,001</math>; <math>p_{2-3} = 1,000</math></b>				

Примітки: \* – розбіжності між групою контролю та групами за критерієм Манна-Уїтні:  $p_{0-k}$  – між групою контролю та основною групою,  $p_{1-k}$  – між групою контролю та 1-ю групою,  $p_{2-k}$  – між групою контролю та 2-ю групою,  $p_{3-k}$  – між групою контролю та 3-ю групою; \*\* – розбіжності між групами за непараметричним дисперсійним аналізом Краскела-Уолліса:  $p_{1-2}$  – між 1-ю та 2-ю групою,  $p_{1-3}$  – між 1-ю та 3-ю групою,  $p_{2-3}$  – між 2-ю та 3-ю групою.

Для подальшого дослідження взаємозв'язку показників ШКФ та HbA1c були побудовані діаграми розсіювання зв'язків між HbA1c (%) та ШКФ (мл/хв./1,73м<sup>2</sup>) у хворих на ЦД1 (підгрупи 1-3) та групи контролю, які представлені на рис. 1.

Враховуючи нелінійну форму зв'язку між ними (не нормальний розподіл наявних даних), для побудови регресійного рівняння між значенням HbA1c та ШКФ проводилося нелінійне багатовимірне моделювання зв'язків [3, 5]. Були побудовані графіки, де по осі ординат відкладені індивідуальні значення результативної ознаки Y – ШКФ, по осі абсцис – індивідуальні значення факторної ознаки HbA1c. Оцінювали можливості виявлення лінійної, ступеневої, експоненціальної, логарифмічної, зворотної та інших видів регресії. Визначено, що зв'язок між змінними може бути описаний за допомогою експоненціального або нелінійного ступеневого регресійного зв'язку (рис. 2).

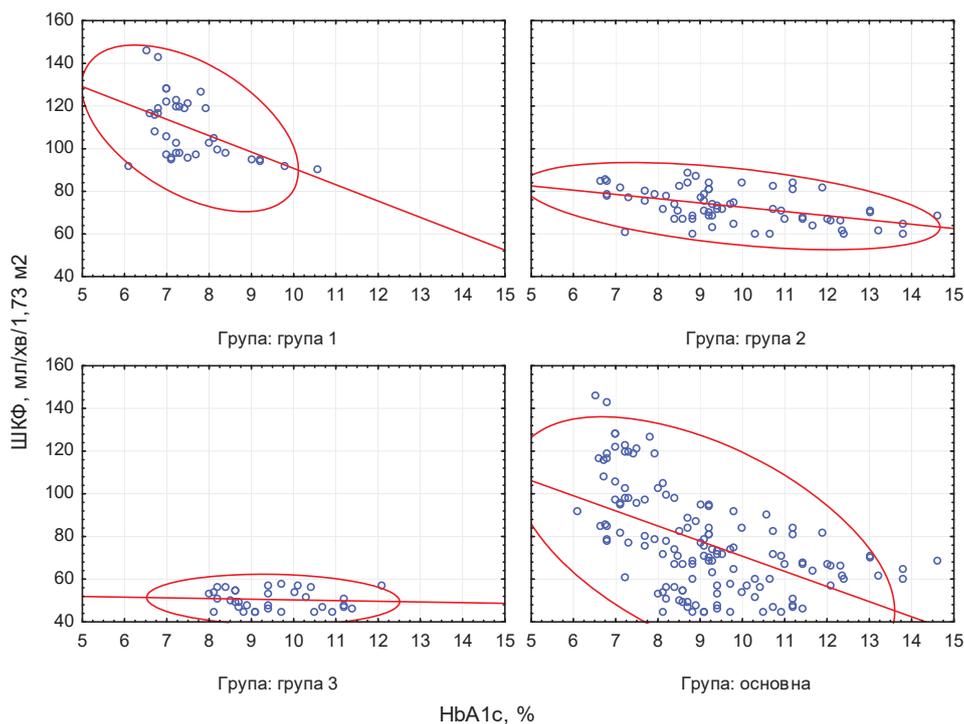
Подальша перевірка можливих форм зв'язку виявила кращі характеристики експоненціальної моделі. Нелінійний ступеневий зв'язок між показниками ШКФ та HbA1c може бути описаний рівнянням  $y = a \cdot \exp(b \cdot x)$ , параметри якого наведено в таблиці 2.

Використовуючи значення регресійного коефіцієнта змінної HbA1c та вільного члена рівняння з таблиці, модель залежності показника ШКФ від HbA1c можна виразити таким чином:

$$y = 234,075 \cdot \exp(-71,676 \cdot x);$$

де у – ШКФ (мл/хв./1,73 м<sup>2</sup>), x – HbA1c (%).

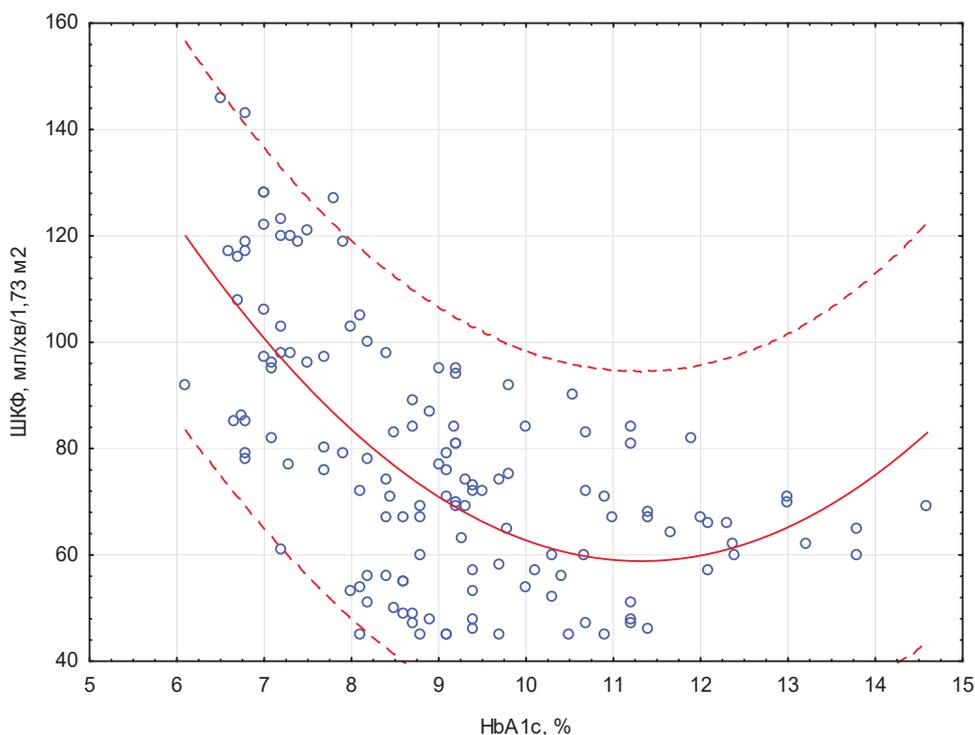
Стандартизований регресійний коефіцієнт b показує, на яку частину величини свого середнього квадратичного відхилення зміниться в середньому значення результативної ознаки (ШКФ) при зміні факторної ознаки (HbA1c) на величину її середньоквадратичного відхилення при фіксованому на постійному рівні значенні інших незалежних змінних. У нашому випадку, збільшення HbA1c на величину його середньоквадратичного відхилення призводить до зменшення середнього значення ШКФ на 58,1% середньоквадратичного відхилення ШКФ. Отже, результатами дослідження виявлено зворотний кореляційний зв'язок між рівнем HbA1c та ШКФ у хворих на ЦД1: при підвищенні HbA1c знижується ШКФ, що дає змогу розглядати HbA1c як маркер прогресування ДН.



**Рис. 1.** Діаграми розсіювання зв'язків між показниками HbA1c (%) та ШКФ (мл/хв./1,73м<sup>2</sup>) у хворих на ЦД1 (підгрупи 1-3) та групи контролю

Оцінка щільності зав'язків проводилася за допомогою розрахунку множинних (R) коефіцієнтів кореляції та коефіцієнтів детермінації (R<sup>2</sup>). Множинний коефіцієнт кореляції становив R=0,5814; індекс детермінації R<sup>2</sup>=33,81%. Отже,

у 33,81% випадків зміни HbA1c призводять до зміни ШКФ, та навпаки – 33,81% зміни ШКФ пояснюються змінами рівня HbA1c. Решта відсотків змінних ШКФ пояснюються чинниками, які не враховувалися в моделі, та помилками специфікації.



**Рис. 2.** Діаграми розсіювання зв'язку між показниками HbA1c (%) та ШКФ (мл/хв./1,73м<sup>2</sup>) у хворих на ЦД основної групи дослідження

**Залежність показника ШКФ (y) від HbA1c (x) у вигляді експоненціальної нелінійної регресійної моделі**

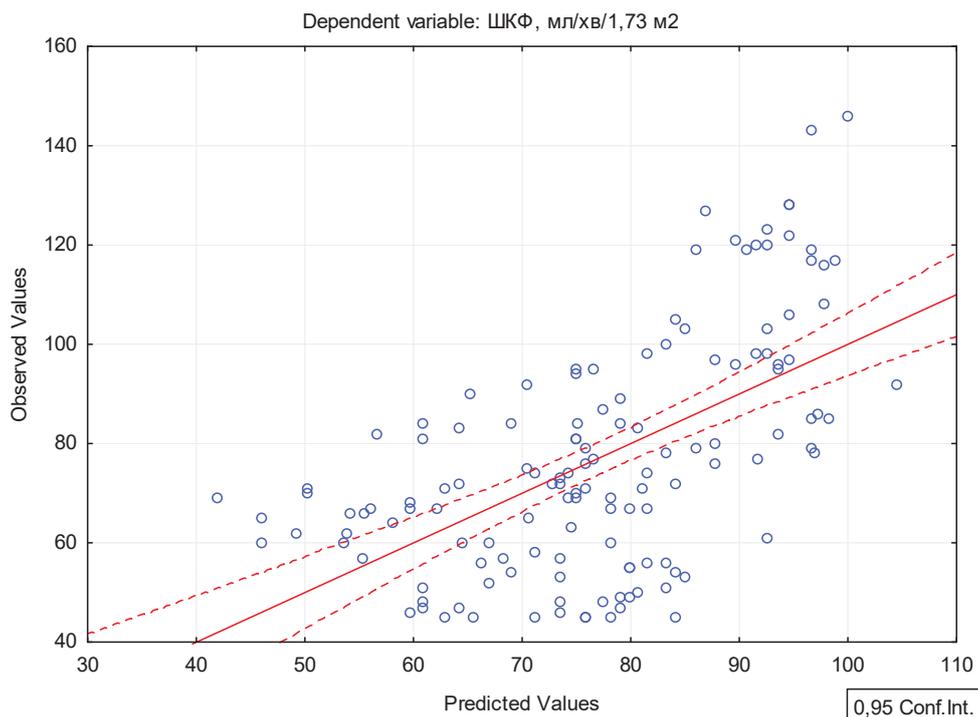
Оцінювання	b*	Похибка b*	b	Стандартна похибка b	t	p
Вільний член рівняння			234,075	19,052	12,286	<0,001
ln HbA1c	-0,581	0,070	-71,676	8,665	-8,273	<0,001

Примітки: b\* – стандартизований регресійний коефіцієнт; b – звичайні регресійні коефіцієнти; t – критерій коефіцієнта рівняння регресії.

Таким чином, отримані в дослідженні дані свідчать про залежність розвитку ДН у хворих на ЦДІ від недостатнього глікемічного контролю та збігаються з даними літератури [8, 9, 10].

Перевірка значущості моделі регресії проводилася з використанням F-критерію Фішера.

Згідно з F-критерієм (F=68,44), модель можна вважати значущою (p<0,001). Оцінка якості отриманого рівняння регресії за допомогою середньої помилки апроксимації (середнього відхилення розрахункових значень від фактичних) представлена на рис. 3.



**Рис. 3. Діаграма розсіювання між прогностичними (predicted values) і спостережуваними значеннями (observed values) залежної змінної – ШКФ від рівня HbA1c за експоненціальною нелінійною регресійною моделлю (95 % довірчий інтервал)**

Оцінка якості отриманого в дослідженні рівняння регресії за допомогою середньої помилки апроксимації показала, що помилка апроксимації становить 8,34%. Отже, точність рівняння можливо оцінити як середню.

#### ВИСНОВКИ

1. Результатами проведеного дослідження з використанням методів кореляційного та регресійного аналізу доведено чіткий взаємозв'язок показника швидкості клубочкової фільтрації у

хворих на ЦД1 з рівнем глікозильованого гемоглобіну. Статистичними методами аналізу доведено, що рівень глікозильованого гемоглобіну може розглядатися як ранній фактор прогнозу розвитку діабетичної нефропатії.

2. Для визначення прогнозу розвитку діабетичної нефропатії у хворих на ЦД1 у клінічній практиці можливо використовувати отримане в дослідженні математичне рівняння прогнозу виникнення діабетичної нефропатії для своєчасного включення хворих з високим прогнозним ризиком у групу, що потребує більш строгого контролю глікемії.

**Актуальність подальших наукових досліджень.** Діабетична нефропатія, наслідком якої

є ХНН, на сучасному рівні клінічної медицини потребує нових діагностичних підходів для визначення функціонального стану нирок на зворотному етапі розвитку нефропатії. Використання лише комплексу клініко-лабораторних параметрів, що характеризують стан нирок та ліпідемічний профіль з анамнестичними даними, не дозволяє сьогодні визначити початкові прояви функціональної неспроможності нирок, що зумовлює необхідність пошуку нових, більш інформативних та ранніх факторів ризику розвитку та прогресування ДН, якими можуть стати маркери ендотеліальної дисфункції та показники стану тромбоцитів.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Москаленко В.Ф. Біостатистика / В.Ф. Москаленко, О.П. Гульчій, М.В. Голубчик. – Київ: Книга плюс, 2009. – 184 с.
2. Паськів В.І. Симпозіум № 156 «Цукровий діабет: визначення, класифікація, епідеміологія, фактори ризику» / В.І. Паськів // Міжнар. ендокринологічний журнал. – 2013. – № 7. – С. 95-104.
3. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – Москва: Медиа-Сфера, 2006. – 312 с.
4. Соколова Л.К. Распространенность сахарного диабета в Украине [Електронний ресурс] / Л.К. Соколова // Телеграф. – 2015. – Режим доступу до ресурсу: <https://telegraf.com.ua/zhizn/zdorove/2195284-rasprostranennost-saharnogo-diabeta-v-ukraine-uvelichilas-v-poltora-raza.html>.
5. Хардле В. Прикладная непараметрическая регрессия / В. Хардле [пер. с англ.]. – Москва: Мир, 1993. – 349 с.
6. Brenner B.M. The hyperfiltration theory: a paradigm shift in nephrology / B.M. Brenner, E.V. Lawler, H.S.Mackenzie // *Kidney Int.* – 1996. – Vol. 49, N 6. – P. 1774-1777.
7. Diabetes Key facts [Електронний ресурс] // World Health Organization – Режим доступу до ресурсу: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/>.
8. DCCT/EDIC Research Group, Intensive diabetes therapy and glomerular filtration rate in type 1 diabetes / I.H. de Boer, W. Sun, P.A. Cleary [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 365. – P. 2366-2376.
9. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial / F. Ismail-Beigi, T. Craven, M.A. Banerji [et al.] // *Lancet.* – 2010. – Vol. 376. – P. 419-430.
10. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial / A. Patel, S. Mac Mahon, J. Chalmers [et al.] // *Lancet.* – 2007. – Vol. 370. – P. 829-840.
11. Frische S. Glomerular filtration rate in early diabetes: ongoing discussions of causes and mechanisms / S. Frische // *J. Nephrol.* – 2011. – Vol. 24, N 5. – P. 537-540.
12. Glomerular hyperfiltration in prediabetes and prehypertension / R. Okada, Y. Yasuda, K. Tsushita [et al.] // *Nephrol Dial Transplant.* – 2012. – Vol. 27, N 5. – P. 1821-1825.
13. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD / L.A. Inker, B.C. Astor, C.H. Fox [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* – 2014. – Vol. 63. – P. 713-735.
14. Krolewski A.S. Genetics of diabetic nephropathy: how far are we from finding susceptibility genes? / A.S. Krolewski // *Adv.Nephrol. Necker. Hosp.* – 2010. – Vol. 31. – P. 295-315.
15. Lorenzi M. Glucose toxicity in the vascular complications of diabetes: The cellular perspective / M. Lorenzi // *Diabet. Metab. Rev.* – 2009. – Vol. 8. – P. 85-103.
16. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD. US Renal data system annual data report: atlas of end-stage renal disease in the United States. – 2010.
17. NKF-KDOQI Guidelines on Diabetes and CKD // *Am. J. Kid. Dis.* — 2013. — N 2, Suppl 2. — S. 12-S. 143.
18. Porush J.M. Hypertension, diabetes mellitus and nephropathy / J.M. Porush, P.F. Faubert. – London: Science Press, 2010. – P. 9-12.
19. US Hypertension Management Guidelines: A Review of the Recent Past and Recommendations for the Future [Електронний ресурс] / L.C. Kovell, H.M. Ahmed, S. Misra [et al.] // *J. Am. Heart. Assoc.* – 2015. – Режим доступу до ресурсу: <http://jaha.ahajournals.org/content/4/12/e002315>.

## REFERENCES

1. Moskalenko VF. [Biostatistics]. Kyiv, Kniga plyus. 2009;184. Ukrainian.
2. Pan'kiv VI. [Symposium N 156 "Diabetes Mellitus: Definition, Classification, Epidemiology, Risk Factors"]. International Endocrinology Journal. 2013;7:95-104. Ukrainian.
3. Rebrova OYu. [Statistical analysis of medical data. Application of the STATISTICA application package]. Moskva, Media-Sfera. 2006;312. Russian.
4. Sokolova LK. [Prevalence of diabetes mellitus in Ukraine [Electronic resource] Telegraf. 2015. Available from: <https://telegraf.com.ua/zhizn/zdorove/2195284-rasprostranennost-saharnogo-diabeta-v-ukraine-uvlichilas-v-poltora-raza.html> Ukrainian.
5. Khardle V. [Applied non-parametric regression]. Moskva, Mir. 1993;349.
6. Brenner BM. The hyperfiltration theory: a paradigm shift in nephrology. *Kidney Int.* 1996;49(6):1774-7.
7. Diabetes Key facts. [Electronic resource]. World Health Organization. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/>.
8. DCCT/EDIC Research Group, Intensive diabetes therapy and glomerular filtration rate in type 1 diabetes N. *Engl. J. Med.* 2011;365:2366-76.
9. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet.* 2010;376:419-30.
10. Patel A. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2007;370:829-40.
11. Frische S. Glomerular filtration rate in early diabetes: ongoing discussions of causes and mechanisms. *J. Nephrol.* 2011;24(5):537-40.
12. Okada R. Glomerular hyperfiltration in prediabetes and prehypertension. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(5):1821-5.
13. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. *Am J Kidney Dis.* 2014;63:713-35.
14. Krolewski AS. Genetics of diabetic nephropathy: how far are we from finding susceptibility genes? *Adv. Nephrol. Necker. Hosp.* 2010;31:295-315.
15. Lorenzi M. Glucose toxicity in the vascular complications of diabetes: The cellular perspective. *Diabet. Metab. Rev.* 2009;8:85-103.
16. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD. US. Renal data system annual data report: atlas of end-stage renal disease in the United States; 2010.
17. NKF-KDOQI Guidelines on Diabetes and CKD. *Am. J. Kid. Dis.* 2013;2(2):12-143.
18. Porush JM. Hypertension, diabetes mellitus and nephropathy. London. Science Preess. 2010;9-12.
19. US Hypertension Management Guidelines: A Review of the Recent Past and Recommendations for the Future. [Electronic resource]. *J. Am Heart Assoc.* 2015. Available from: <http://jaha.ahajournals.org/content/4/12/e002315>.

Стаття надійшла до редакції  
02.10.2017

