

Оценка некоторых гормонально-метаболических параметров и их связь с тиреоидным статусом у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа и хронической болезнью почек

Сазонова Е. Г.

*Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Республика Беларусь;*

*Государственное учреждение «Республиканский центр медицинской реабилитации
и бальнеолечения», г. Минск, Республика Беларусь*

Реферат. В одномоментном исследовании оценены некоторые гормонально-метаболические показатели (белковый обмен, компоненты ренин-альдостероновой системы, уровни магния, адипонектин и липидный профиль) и их взаимосвязь с тиреоидным статусом у 178 пациентов с СД 1-го типа на различных стадиях ХБП в сравнении с группой контроля из 39 человек.

Ключевые слова: СД 1-го типа, адипонектин, магний, ренин, альдостерон, ХБП.

Введение. Нарушения функции щитовидной железы часто встречаются среди пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), в то время как различные метаболические параметры могут иметь особенности у пациентов с диабетическим генезом почечных нарушений, в том числе их связь с тиреоидной патологией, что обуславливает актуальность их изучения [1–4].

Цель работы — выявление особенностей отдельных гормонально-метаболических параметров у пациентов с СД 1-го типа и ХБП.

Материалы и методы. В одномоментное поперечное исследование после получения письменного информированного согласия включены 178 пациентов с СД 1-го типа, среди которых выделили группы пациентов с СД 1-го типа и фактически нормальной функцией почек — 80 человек, пациенты с ХБП и рСКФ < 60 мл/мин/1,73м² — 98 человек, и 39 человек группы контроля.

Критерии включения: наличие СД 1-го типа и ХБП.

Критерии исключения: возраст старше 70 лет, наличие психических заболеваний, беременность, наличие тиреоидной патологии, по данным анамнеза до начала манифестации ХБП.

Произведено сравнение компенсации СД (по уровням HbA1c) и особенностей проводимой инсулинотерапии (по уровням величины, рассчитанной как отношение суточной дозы вводимого ин-

сулина на кг массы тела в сутки), метаболических нарушений, характерных для ХБП (по уровням альбуминурии, белковому обмену), оценены уровни магния, компоненты ренин-альдостероновой системы, адипонектин в исследуемых группах пациентов и их взаимосвязь с тиреоидными параметрами.

Клиническая характеристика групп пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

Таблица 1 — Клиническая характеристика групп пациентов, включенных в исследование.

Характеристика	Группа			Статистическая значимость различий
	1-я (n = 80)	2-я (n = 98)	3-я (n = 39)	
Пол, n (м/ж)	33/47	40/58	19/20	—
Возраст, лет, Me (LQ;UQ)	36,86 (29,25; 49,40)	42,44 (33,72; 51,89)	34,78 (25,67; 42,50)	$U_{1-3} = 1364,0; p_{1-3} = 0,268;$ $U_{2-3} = 1149,0; p_{2-3} < 0,001;$ $U_{1-2} = 2935,0; p_{1-2} = 0,004;$
ИМТ, кг/м ² , Me (LQ;UQ)	25,33 (22,49; 27,96)	23,30 (20,98; 27,34)	22,45 (20,20; 26,81)	$U_{1-3} = 1052,0; p_{1-3} = 0,0041;$ $U_{2-3} = 1640,5; p_{2-3} = 0,198;$ $U_{1-2} = 3171,0; p_{1-2} = 0,029;$
СКФ, мл/мин/1,73м ² , Me (LQ;UQ)	77,00 (68,00; 88,00)	31,65 (17,60; 46,20)	84,90 (69,70; 93,10)	$U_{1-3} = 1345,0; p_{1-3} = 0,225;$ $U_{2-3} = 9,0; p_{2-3} < 0,001;$ $U_{1-2} = 0,0; p_{1-2} < 0,001;$
Стаж СД 1 типа, лет, Me (LQ; UQ)	19,12 (12,87; 25,78)	26,25 (20,90; 32,96)	—	$U_{1-2} = 2332,5; p_{1-2} < 0,001;$
Длительность ХБП, лет, Me (LQ; UQ)	4,41 (3,06; 6,81)	8,61 (4,74; 12,88)	—	$U_{1-2} = 650,5; p_{1-2} = 0,004$

Всем пациентам проводилось общеклиническое обследование с анализом анамнестических и антропометрических данных. Уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) определен методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на анализаторе Bio-Rad D-10 производства Bio-Rad Laboratories, Inc. (США). Стадия ХБП выставлена в соответствии с рекомендациями National Kidney Foundation в зависимости от СКФ, рассчитанной по формуле Modification of Diet in Renal Disease 4 [5]. Биохимическое исследование сыворотки крови осуществлялось на автоматическом биохимическом анализаторе BS-200 производства Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co. Ltd. (Китай). Гормональное исследование крови определяли иммунохемилюминисцентным методом на анализаторе Cobas 6000 производства Roche Diagnostics (Япония) лабораторными наборами Roche Diagnostics. Лабораторные и инструментальные исследования выполнялись на базе клинико-диагностических лабораторий УЗ «Городской эндокринологический диспансер» и ГУ «Республиканский центр медицинской реабилитации и бальнеолечения».

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью программ Microsoft Office Excel 2010 и Statistica 10.0 с использованием параметрических и непараметрических методов. Результаты исследования считали достоверными, различия между показателями значимыми при вероятности безошибочного прогноза не менее 95 % ($p < 0,05$) [6].

Результаты и их обсуждение. Между исследуемыми группами сравнения не было получено различий по дозам инсулина, вводимого на кг массы тела. Возможно, данный факт обусловлен отсутствием различий в компенсации СД. Отмечена корреляция изучаемого параметра с ИПК в группе пациентов с диабетическим генезом ХБП ($\rho = -0,233$). В группе пациентов с СД 1-го типа и ХБП выявлена корреляция уровней HbA1c и значениями ИТИ ($\rho = -0,230$), ИПК ($\rho = 0,262$) (таблица 2).

Таблица 2 — Метаболические параметры у исследуемых пациентов, Me (Lq; Uq).

Критерии	Группа 1: СД 1-го типа (n = 80)	Группа 2: СД 1-го типа и ХБП (n = 98)	Группа 3: контр-роль (n = 39)	U; p
Инсулин, ед./кг/сут	0,795 (0,66; 0,92)	0,803 (0,66; 1,0)	—	—
Общий белок, г/л	69,0 (66,0; 72,0)	68,45 (65,0; 72,0)	74,2 (73,3; 78,0)	$U_{1-3} = 331,0; p_{1-3} < 0,001;$ $U_{2-3} = 448,5; p_{2-3} < 0,001$

Окончание табл. 2

Критерии	Группа 1: СД 1-го типа ($n = 80$)	Группа 2: СД 1-го типа и ХБП ($n = 98$)	Группа 3: контроль ($n = 39$)	$U; p$
Альбумин, г/л	37,0 (35,0; 40,0)	38,0 (35,0; 42,10)	47,8 (44,9; 49,1)	$U_{1-3} = 83,5; p_{1-3} < 0,001;$ $U_{2-3} = 258,0; p_{2-3} < 0,001$
Альбумин/креатинин мочи, мг/г	3,8 (1,4; 16,1)	53,90 (4,87; 171,17)	20,0 (10,0; 20,0)	$U_{1-3} = 562,0; p_{1-3} < 0,001;$ $U_{1-2} = 951,0; p_{1-2} < 0,001;$

При анализе показателей белкового обмена в группе пациентов с СД 1-го типа и нормальной функцией почек снижение альбумина может быть ассоциировано с наличием синдрома мальнутриции при некомпенсированном диабете, а у пациентов диабетическим генезом ХБП наличие более низких значений уровней альбумина сыворотки может быть усугублено наличием дополнительных потерь белка с мочой.

Выявлены корреляции ИПК ($\rho = -0,227$) и общ. Т4/св.Т4 ($\rho = 0,288$) с уровнями общ.белка, а также уровнями альбумина и общ. Т4 ($\rho = -0,307$) у пациентов с СД 1-го типа с нормальной функцией почек.

Корреляции белковых фракций с большим количеством тиреоидных показателей по сравнению с группой сравнения 1 выявлены и у пациентов с диабетическим генезом ХБП. Отмечена взаимосвязь уровней общ.белка с ИТИ ($\rho = 0,227$), общ. Т4 ($\rho = 0,389$), общ. Т3 ($\rho = 0,304$), св. Т3 ($\rho = 0,204$), соотношением общ. Т4/св. Т4 ($\rho = 0,306$). Уровни альбумина коррелировали со св. Т3 ($\rho = 0,324$), общ. Т3/св. Т3 ($\rho = -0,289$).

При разделении пациентов в исследуемых группах на подгруппы в зависимости от уровней свободных фракций тиреоидных гормонов относительно нижней границы нормы выявлены более низкие значения медианы уровней сывороточного альбумина в группе пациентов с диабетическим генезом ХБП: при сравнении подгрупп по св. Т3 медианы уровней альбумина составила 39,6 [37,00; 43,00] г/л у пациентов с нормальным св. Т3 и 35,0 [33,00; 40,00] г/л с низким св. Т3 ($U = 3,243$, $p = 0,012$), а также 38,5 [36,00; 43,00] г/л у пациентов с нормальными значениями св.Т4 и 34,0 [33,00; 38,00] г/л у пациентов с низким св. Т4 ($U = 388,0$, $p = 0,0168$). В ходе регрессионного анализа отмечена связь уровней альбумина сыворотки и св. Т3 у пациентов с СД 1-го типа и ХБП ($\beta = 0,330$, $p < 0,001$), что свидетельствует о роли протеиновых компонентов в метаболизме тиреоидных гормонов у пациентов с СД 1-го типа и, в частности, при наличии снижения функции почек.

В настоящем исследовании при анализе значений медиан сывороточного уровня магния в выделенных группах не получено статистически значимых различий (таблица 3).

Таблица 3 — Значения уровней магния в исследуемых группах, Ме (LQ; UQ)

Критерий	Группа 1: СД 1-го типа ($n = 63$)	Группа 2: СД 1-го типа и ХБП ($n = 89$)	Группа 3: контроль ($n = 38$)	$U; p$
Магний, ммоль/л	0,82 (0,77; 0,86)	0,83 (0,74; 0,88)	0,83 (0,8; 0,9)	—

Однако при формировании групп пациентов по стадиям ХБП с целью проведения дисперсионного анализа (таблица 4) были получены достоверные отличия по значениям медиан магния у исследуемых пациентов в сторону его увеличения при снижении рСКФ, что сопоставимо с имеющимися литературными данными.

Таблица 4 — Значения магния в группах по стадиям ХБП, Ме (LQ; UQ)

Показатель	Группа с рСКФ > 60 мл/мин/1,73м ² , $n = 62$	ХБП 3, $n = 46$	ХБП 4, $n = 22$	ХБП 5, $n = 22$	Ранговый тест Краскела–Уоллиса, p
Магний, ммоль/л	0,83 (0,77; 0,86)	0,79 (0,71; 0,84)	0,80 (0,70; 0,95)	0,88 (0,78; 1,04)	0,007

У пациентов с СД 1-го типа при снижении функции почек может отмечаться тенденция к гипомagneмией и на этом фоне может ухудшаться гликемический контроль из-за влияния на инсулинорезистентность, однако в настоящем исследовании превалирующее значение на уровень магния имеют эффекты ХБП.

Далее приведены значения уровней магния у исследуемых пациентов с СД 1-го типа в зависимости от сывороточных уровней св.Т3, как наиболее чувствительного тиреоидного параметра к падению почечного клиренса креатинина (таблица 5).

Таблица 5 — Значения показателей уровней магния у исследуемых пациентов с СД 1-го типа в зависимости от уровня св.Т3

Признак	Св. Т3 > 3,9 пмоль/л, n = 111	Св. Т3 < 3,9 пмоль/л, N n = 39	U; p
Магний, ммоль/л	0,81 (0,73; 0,86)	0,85 (0,78; 0,93)	U = 1557,5, p = 0,009

Получена взаимосвязь уровней магния с рСКФ в группе пациентов СД 1-го типа и ХБП ($\rho = -0,334$). Кроме того, были получены статистически значимые корреляции уровней магния и общ. Т4 ($\rho = -0,392$) и св. Т3 ($\rho = -0,288$) в группе пациентов с СД 1-го типа и ХБП.

Таким образом, полученные результаты о взаимосвязи уровней магния и периферических тиреоидных гормонов при диабетическом генезе ХБП свидетельствуют об особенностях метаболизма данного микроэлемента в условиях падения почечной функции и при этом могут объясняться возможным косвенным влиянием магния как участника энзиматических реакций, на процессы захвата йода и стадии дейодирования при синтезе гормонов ЩЖ.

При анализе компонентов ренин-альдостероновой системы (РААС) у исследуемых пациентов отмечено, что группы сравнения между собой не различались по значениям альдостерона, при этом были получены отличия с группой контроля с тенденцией медианы значений к гипоальдостеронемии при СД 1-го типа (референтные значения 67,4–335,1 пг/мл) (таблица 6).

Таблица 6 — Характеристика компонентов РААС у исследуемых пациентов, Me (LQ; UQ)

Критерии	Группа 1: СД 1-го типа (n = 28)	Группа 2: СД 1-го типа и ХБП (n = 29)	Группа 3: контроль (n = 39)	U; p
Альдостерон, пг/мл	59,21 (31,13; 155,06)	46,80 (28,95; 152,96)	216,1 (184,1; 250,4)	$U_{1-3} = 127,0; p_{1-3} < 0,001;$ $U_{2-3} = 150,0; p_{2-3} < 0,001$
Ренин, пг/мл	1087,73 (385,43; 1506,85)	104,96 (24,12; 923,72)	71,8 (66,2; 101,1)	$U_{1-3} = 61,0; p_{1-3} < 0,001;$ $U_{1-2} = 205,0; p_{1-2} = 0,001$
АРС, пг/мл	0,104 (0,059; 0,25)	0,89 (0,12; 1,2)	2,88 (2,08; 3,31)	$U_{1-3} = 0,0; p_{1-3} < 0,001;$ $U_{1-2} = 173,0; p_{1-2} < 0,001;$ $U_{2-3} = 74,0; p_{2-3} < 0,001$
K+, ммоль/л	4,85 (4,5; 5,0)	5,16 (4,93; 5,41)	4,72 (4,4; 4,9)	$U_{1-2} = 95,5; p_{1-2} = 0,014;$ $U_{2-3} = 159,0; p_{2-3} = 0,001$
Гиперкалиемия, % (n)	15,0 (3)	55,6 (10)	10,5 (4)	$F_{1-2} = 0,182; p_{1-2} = 0,010;$ $F_{2-3} = 0,236; p_{2-3} = 0,001$
АГ, % (n)	46,4 (13)	92,9 (26)	—	$F_{1-2} = 0,216; p_{1-2} = 0,001$
Стаж АГ, лет	3,62 (2,32; 10,55)	8,26 (3,87; 11,32)	—	—

Выявлены различия групп сравнения по уровням ренина с наибольшими значениями данного показателя в группе пациентов с СД 1-го типа и фактически нормальной функцией почек ($p_{1-2} = 0,001$). При проведении сравнительного анализа показателей РААС выявлены статистически значимые различия уровней ренина и активности ренина сыворотки (АРС) по стадиям ХБП у пациентов с СД 1-го типа (таблица 7) в ходе рангового теста Краскела – Уоллиса:

Для пациентов с СД 1-го типа на различных стадиях ХБП отмечено снижение продукции ренина по значениям медианы данного показателя к терминальной стадии.

Исследуемые группы пациентов достоверно различались по АРС, со значениями медианы АРС ниже референтной границы (0,68–28,06 пг/мл) у пациентов из группы сравнения 1 и на стадиях ХБП С1-3. Отмечен относительный рост АРС к терминальной стадии и разнонаправленный характер изменений по стадиям ХБП уровней ренина и АРС, что, возможно, является адаптивной реакцией на снижение работы почки, при этом уровни АРС не выходят за пределы интервалов нормальных значений.

Таблица 7 — Значения ренина и АРС в группах по стадиям ХБП, Ме (LQ; UQ)

Показатель	Группа с рСКФ > 60 мл/мин/1,73 м ² (n = 28)	ХБП 3 (n = 17)	ХБП 4, (n = 7)	ХБП 5 (n = 5)	Ранговый тест Краскела – Уоллиса, p
Ренин, пг/мл	1087,73 (385,43; 1506,85)	498,61(104,96; 1157,74)	30,87 (3,77; 1101, 67)	17,78(17,31; 24,12)	p < 0,001
АРС, пг/мл	0,104 (0,059; 0,250)	0,174 (0,086; 0,963)	1,043 (0,209; 2,07)	1,196 (1,121; 1,293)	p < 0,001

Следует подчеркнуть, что группы сравнения различались по получению терапии блокаторами РААС-ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) либо антагонистов рецепторов ангиотензина-2 (сартанов), с наибольшей долей пациентов при ХБП, что является обоснованным ввиду нефропротективных и гипотензивных свойств данного класса препаратов.

В когорте включенных лиц с СД 1-го типа и различной функциональной активностью почек отмечены различия подгрупп пациентов по компонентам РААС в зависимости от значений наиболее чувствительных к снижению СКФ тиреоидных показателей: св. Т3 и АТ к рец. ТТГ (таблица 8). Установлены корреляции уровней АТ к рец. ТТГ с концентрацией ренина ($\rho = 0,314$) и значениями АРС ($\rho = -0,329$), у АРС также определена взаимосвязь с креатинином ($\rho = 0,558$) и рСКФ ($\rho = -0,526$).

Таблица 8 — Значения компонентов РААС в подгруппах в зависимости от тиреоидных показателей, Ме (LQ; UQ)

Признак	Св. Т3 > 3,9 пмоль/л (n = 43)	Св. Т3 < 3,9 пмоль/л (n = 13)	U; p	АТ к рец.ТТГ > 1,22 МЕ/л (n = 6)	АТ к рец.ТТГ < 1,22 МЕ/л (n = 32)	U; p
Альдостерон, пг/мл	46,80 (28,47; 153,80)	57,72 (32,82; 156,32)	U = 231,0; p = 0,352	48,25 (31,25; 193,80)	77,95 (29,43; 120,17)	U = 93,0; p = 0,920
Ренин, пг/мл	393,25 (46,91; 1293,31)	1157,74 (498,61; 1447,70)	U = 194,0; p = 0,099	229,64 (37,13; 1225,53)	982,44 (397,77; 1614,64)	U = 59,0; p = 0,144
АРС, пг/мл	0,280 (0,087; 0,963)	0,087 (0,06; 0,15)	U = 171,0; p = 0,036	0,578 (0,097; 1,148)	0,116 (0,057; 0,151)	U = 43,0; p = 0,036
рСКФ, мл/мин/1,73м ²	59,0 (28,9; 77,2)	63,3 (57,0; 78,9)	U = 222,0; p = 0,269	67,5 (56,4; 79,0)	43,45 (28,45; 66,15)	U = 0,0; p = 1,0

У пациентов из группы сравнения 1 были получены следующие корреляции уровней альдостерона: с уровнем сывороточного креатинина ($\rho = -0,457$), св. Т4 ($\rho = -0,425$), соотношением общ. Т4/св. Т4 ($\rho = 0,446$). Среди анамнестических данных имела значимость связь уровней альдостерона и стажа СД 1-го типа ($\rho = 0,439$). Выявлена корреляционная связь ренина и АТПО ($\rho = 0,414$).

У пациентов из группы сравнения 2 были получены корреляции уровней альдостерона и рСКФ ($\rho = 0,461$), ренина и сывороточного креатинина ($\rho = -0,552$), а также рСКФ ($\rho = 0,641$), АРС со значениями креатинина ($\rho = 0,546$) и рСКФ ($\rho = -0,534$).

Результаты проведенного анализа показывают, что для пациентов с СД 1-го типа в условиях нормальной работы почек присутствует взаимосвязь РААС и тиреоидной функции, в частности уровней АРС и АТ к рец.ТТГ, при падении клиренса креатинина полученные корреляции нивелируются и для компонентов РААС определяющее значение приобретает только фильтрационная способность почек.

Отмечено наличие корреляционной связи уровней ренина и калия ($\rho = -0,618$), дозы вводимого инсулина на кг массы тела в сутки ($\rho = 0,398$), креатинина ($\rho = -0,553$), NGAL ($\rho = -0,411$) в группе пациентов с СД 1-го типа и ХБП. У данных пациентов также выявлены корреляции уровней АРС и дозы вводимого инсулина на кг массы тела в сутки ($\rho = -0,417$), уровней NGAL ($\rho = 0,490$) и общ. Т4 ($\rho = -0,460$), т. е. выявлена обратная корреляция АРС и качества гликемического контроля, косвенно оцениваемая по увеличению доз инсулина.

Таким образом, пациенты с СД 1-го типа и фактически нормальной функцией почек характеризовались признаками гипоальдостеронизма и гиперренинемии, в то время как для пациентов с ХБП

были отмечены тенденции к снижению синтеза ренина к терминальной стадии и относительному росту АРС.

Результаты оценки сывороточных уровней адипонектина у исследуемых пациентов представлены в таблице 9.

Таблица 9 — Значения адипонектина у исследуемых пациентов, Ме (Lq; Uq)

Критерий	Группа 1: СД 1-го типа (n = 67)	Группа 2: СД 1-го типа и ХБП (n = 62)	Группа 3: контроль (n = 39)	U; p
Адипонектин, мкг/мл	15,65 (9,34; 32,58)	28,21 (16,73; 45,34)	37,58 (27,38; 42,86)	$U_{1-2} = 1348,0; p_{1-2} = 0,001;$ $U_{1-3} = 532,5; p_{1-3} < 0,001;$ $U_{2-3} = 916,0; p_{2-3} = 0,041$
ХС, ммоль/л	5,02 (4,67; 5,91)	5,57 (4,51; 6,75)	5,21 (4,61; 5,75)	—
ЛПВП, ммоль/л	1,62 (1,39; 1,91)	1,51 (1,23; 2,07)	1,43 (1,14; 1,66)	$U_{1-3} = 750,5; p_{1-3} = 0,010$
ЛПНП, ммоль/л	3,03 (2,48; 3,54)	3,05 (2,58; 4,31)	3,32 (2,96; 3,8)	—
ТАГ, ммоль/л	0,97 (0,72; 1,31)	1,2 (0,83; 1,67)	0,84 (0,73; 1,23)	$U_{1-2} = 1627,5; p_{1-2} = 0,046;$ $U_{2-3} = 823,5; p_{2-3} = 0,012;$

Установлено, что пациенты с СД 1-го типа и различной функциональной активностью почек характеризуются достоверно более низкими значениями адипонектина по сравнению с практически здоровыми лицами, при этом медиана уровней адипонектина у пациентов с СД 1-го типа и ХБП превышает аналогичные у пациентов с фактически нормальной функцией почек практически в 2 раза.

Проанализированы уровни адипонектина в зависимости от функционального состояния почек в селективных группах: у пациентов с СД 1-го типа, у пациентов, получающих ПЗТ, и после трансплантации почки с указанием достоверности различий в таблице 10.

Таблица 10 — Значения адипонектина сыворотки в селективных группах, Ме (Lq; Uq)

Критерий	Группа СД 1-го типа (n = 103)	Группа ПЗТ (n = 13)	Группа ТП (n = 13)	Группа контроля (n = 39)	U; p
Адипонектин, мкг/мл	16,84 (11,10; 32,58)	34,27 (23,97; 45,34)	48,89 (20,69; 69,31)	37,58 (27,38; 42,86)	$U_{1-2} = 336,5; p_{1-2} = 0,004;$ $U_{1-3} = 364,0; p_{1-3} = 0,008;$ $U_{1-4} = 899,5; p_{1-4} < 0,001$

Отмечено, что пациенты с СД 1-го типа характеризуются наименьшими значениями уровней адипонектина по сравнению с группой контроля и пациентами с диабетическим генезом ХБП. Не выявлено различий между группами пациентов, получающих ПЗТ, и после ТП и группой контроля по уровням адипонектина.

В обеих группах сравнения были получены корреляции уровней адипонектина с маркером почечного повреждения NGAL ($\rho_1 = -0,413$ и $\rho_2 = 0,427$, соответственно). Кроме того, у пациентов с СД 1-го типа и ХБП отмечена взаимосвязь адипонектина с креатинином сыворотки ($\rho = 0,302$) и рСКФ ($\rho = -0,298$), что свидетельствует о чувствительности данного параметра к снижению функции почек.

Был проведен ранговый тест Краскела – Уоллиса с целью анализа уровней адипонектина сыворотки у пациентов с СД 1-го типа на различных стадиях ХБП (таблица 11).

Таблица 11 — Значения адипонектина сыворотки по стадиям ХБП, Ме (Lq; Uq)

Критерий	Группа 1: рСКФ > 60 мл/мин/м ² (n = 67)	Группа 2: ХБП С3 (n = 32)	Группа 3: ХБП С4 (n = 14)	Группа 4: ХБП С5 (n = 16)	Ранговый тест Краскела – Уоллиса, p
Адипонектин, мкг/мл	15,65 (9,34; 32,58)	25,36 (14,02; 39,40)	27,46 (12,83; 69,31)	32,76 (23,54; 57,33)	$p = 0,002$

Установлено, что значения медианы уровней адипонектина прогрессивно возрастают к терминальной стадии ХБП по мере ухудшения функции почки, что предполагает возможность рассмотрения данного параметра как косвенного маркера снижения функции почек.

В обеих группах сравнения была выявлена зависимость между уровнями адипонектина и дозой введенного на кг массы тела в сутки инсулина ($\rho_1 = -0,272$ и $\rho_2 = -0,387$ соответственно), что подтверждает роль адипонектина в компенсаторных механизмах, которая выражается в усилении синтеза адипонектина для улучшения утилизации глюкозы в тканях при недостаточном контроле гликемии. Не получено корреляции уровней адипонектина и значений ИМТ.

В группе сравнения 1 получена корреляция уровней адипонектина с ЛПВП ($\rho = 0,315$), что подтверждает антиатерогенный эффект адипонектина при СД 1-го типа и фактически нормальной функции почек. У пациентов с ХБП подобной зависимости не выявлено.

Была получена корреляция значений АТ к рец. ТТГ и адипонектина во всей когорте включенных пациентов с СД 1-го типа ($\rho = -0,425$), сохраняющаяся у пациентов при наличии коморбидной ХБП ($\rho = -0,492$). Установлено, что уровни адипонектина были выше у пациентов с низкими значениями АТ к рец. ТТГ $< 1,22$, характерными для пациентов с диабетическим генезом ХБП, и составили 23,91 (14,85; 38,74) мкг/мл по сравнению с пациентами с положительным титром антитиреоидных антител –13,31 (8,98; 15,02) мкг/мл. Наличие отрицательной связи с показателями аутоиммунных процессов в щитовидной железе может отражать снижение количества рецепторов тиреоидных гормонов в условиях уремии, накопительный эффект адипонектина при снижении почечного клиренса, а также возможные противовоспалительные свойства адипонектина именно на поздних стадиях ХБП.

Отмечено, что группы сравнения не различались по уровням ЛПВП, однако у пациентов с СД 1-го типа и фактически нормальной функцией почек наблюдались более высокие значения по сравнению с группой контроля ($p_{1-3} = 0,010$). В обеих группах сравнения отмечена корреляционная связь уровней ЛПВП и креатинина сыворотки ($\rho_1 = -0,459$ и $\rho_2 = -0,464$), а в группе пациентов с ХБП с рСКФ и NGAL ($\rho = 0,466$ и $\rho = -0,325$ соответственно), что соответствует картине атерогенеза при прогрессировании почечной недостаточности. Ввиду того, что в состав ЛПВП входит протеиновый компонент, возможно, более низкие значения данной липидной фракции у пациентов с рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м² можно объяснить наличием относительного белкового дефицита на более поздних стадиях ХБП. Выявлена взаимосвязь ЛПВП с св. Т3 ($\rho = -0,337$) у пациентов с СД 1-го типа и фактически нормальной функцией почек.

Несмотря на отсутствие статистических различий по уровню ЛПНП между группами, значения данного показателя у исследуемых пациентов с СД 1-го типа и коморбидной ХБП, относящихся к группам высокого и крайне высокого риска по развитию сердечно-сосудистых событий, не соответствовали целевому. При этом в группе сравнения 1–12 пациентов (17,91 %) получали гиполипидемическую терапию, в группе сравнения 2–31 пациент (50,0 %), в группе контроля таких пациентов не зарегистрировано ($\chi^2 = 14,92$, $p_{1-2} < 0,001$). В целом пациенты с СД 1-го типа имели более высокие показатели ТАГ по сравнению с группой контроля с наибольшими значениями при рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м² ($p_{1-2} = 0,009$ и $p_{2-3} = 0,004$). Не получено значимых корреляций между уровнями ТАГ и тиреоидными параметрами.

Таким образом, полученные данные о наличии корреляционных связей уровней адипонектина и NGAL у пациентов с СД 1-го типа и ХБП свидетельствуют о чувствительности данного параметра к снижению функции почек и предполагают возможность рассмотрения данного параметра как косвенного маркера нарушения работы почки, учитывая прогрессивный относительный рост к ХБП С5.

У пациентов с СД 1-го типа и нормальной работой почек преобладали корреляционные связи показателей липидограммы с периферическими фракциями тиреоидных гормонов, в частности, ЛПВП и св. Т3 и ХС и св. Т4.

Заключение. Прделанная работа позволяет сделать следующие выводы:

1. Установлено, что пациенты с диабетическим генезом ХБП характеризовались более низкими значениями медианы уровней сывороточного альбумина в группах с низкими св. Т3 и св. Т4.
2. У пациентов с СД 1-го типа при снижении функции почек отмечаются тенденции к гипомagneмией. Зарегистрированы низконормальные уровни общ. Т4, общ. Т3, св. Т3 у пациентов со значениями медианы магния выше середины интервала нормальных значений. Получены статистически значимые корреляции уровней магния и общ. Т4 и св. Т3 в группе пациентов с СД 1-го типа и ХБП.

3. Отмечено наличие корреляции уровней АРС и дозы вводимого инсулина на кг массы тела в сутки и общ. Т4 у пациентов с СД 1-го типа и ХБП, т. е. выявлена обратная корреляция АРС и качества гликемического контроля, косвенно оцениваемая по увеличению доз инсулина.

4. Пациенты с СД 1-го типа и фактически нормальной функцией почек характеризовались признаками гипоальдостеронизма и гиперрениемии, в то время как для пациентов с ХБП были отмечены тенденции к снижению синтеза ренина к терминальной стадии и относительному росту АРС. Выявленная взаимосвязь уровней АРС и АТ к рец. ТТГ сохраняется только в условиях нормальной работы почек у пациентов с СД 1-го типа, а при снижении рСКФ связь компонентов РААС и показателей тиреоидного профиля теряется.

5. Пациенты с СД 1-го типа характеризуются наименьшими значениями уровней адипонектина по сравнению со здоровыми лицами и пациентами с диабетическим генезом ХБП. Отмечено, что значения медианы уровней адипонектина относительно возрастают к ХБП С5, а корреляционная связь с NGAL предполагает возможность рассмотрения данного параметра как косвенного маркера нарушения функции почек.

6. Наличие взаимосвязи АТ к рец. ТТГ и адипонектина у пациентов с СД 1-го типа при коморбидной ХБП может отражать снижение количества рецепторов тиреоидных гормонов в условиях уремии, накопительный эффект адипонектина при снижении почечного клиренса, а также возможные противовоспалительные свойства адипонектина именно на поздних стадиях ХБП.

Литература

1. Thyroid gland volume and serum concentrations of thyroid hormones in chronic renal failure / S. L. Hegedu [et al.] // *Nephron*. — 1985. — № 40. — P. 171–174.
2. Association between reduced serum levels of magnesium and the presence of poor glycemic control and complications in type 1 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis / A. K. Rodrigues [et al.] // *Diabetes Metab Syndr*. — 2020. — № 14(2). — P. 127–134. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.01.015.
3. Price, D. A. The Paradox of the Low-Renin State in Diabetic Nephropathy / D. A. Price, L. E. Porter, M. Gordon // *J. Am. Soc. Nephrol*. — 1999. — № 10. — P. 2382–2391.
4. Gulcelik, N. E. Role of adipocytokines in predicting the development of diabetes and its late complications / N. E. Gulcelik, A. Usman, A. Gurlek // *Endocrine*. — 2009. — № 36. — P. 397.
5. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification // *Am. J. of Kidney Diseases*. — 2000. — № 39(2 Suppl.1). — С. 266.
6. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica / О. Ю. Реброва. — М.: Медиа Сфера, 2002. — 312 с.

Assessment of certain hormonal-metabolic parameters and their relationship with thyroid status in patients with type 1 diabetes and chronic kidney disease

Sazonava A.

*Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus;
State Institution «Republican Center for Medical Rehabilitation and Balneotherapy»,
Minsk, Republic of Belarus*

Some hormonal and metabolic parameters (protein metabolism, components of the renin-aldosterone system, magnesium levels, adiponectin and lipid profile) and their relationship with thyroid status were assessed in 178 patients with type 1 diabetes at various stages of CKD in comparison with the control group of 39 people.

Keywords: type 1 diabetes, magnesium, renin, aldosterone, chronic kidney disease.

Поступила 26.11.2020