



Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

Founders:

- State Institution «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine»
- National Kidney Foundation of Ukraine

ISSN 2304-0238;

eISSN 2616-7352

Journal homepage: <https://ukrjnd.com.ua>

Research Article

O. M. Chernatska, N. V. Demikhova

doi: 10.31450/ukrjnd.2(58).2018.03

Structural, functional and endothelial peculiarities of diabetic nephropathy in patients with arterial hypertension

Sumy State University, Sumy, Ukraine

Citation:

Chernatska OM, Demikhova NV. Structural, functional and endothelial peculiarities of diabetic nephropathy in patients with arterial hypertension. Ukr Journ Nephrol Dial. 2018;2(58):13-17. [In Ukrainian]. doi: 10.31450/ukrjnd.2(58).2018.03

Abstract. *The aim of our one-stage observational study was the detail analysis of structural, functional, endothelial peculiarities of diabetic nephropathy in patients with coexistent arterial hypertension.*

Methods. *Our study involved 96 people with arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus (I group), 25 patients with arterial hypertension (II group), 15 practically healthy persons (III group) treated and obtained in Sumy City Clinical Hospital №1. Cardiovascular complications were determined in all patients from I and II groups. The average age of the patients was 62.31 ± 0.2 years. The level of glycosylated hemoglobin (HbA1c) was determined by the biochemical method, albuminuria by immunoassay. The level of endothelin-1 (ET-1) in serum was studied using ELISA.*

Results. *It was found that the level of ET-1 was significantly higher in patients with diabetes compared with only hypertensive patients. In the patients with urine albumin excretion rate category A2 the level of endothelin-1 was significantly higher compared with the category A1 patients and less compared with category A3 patients (11.42 ± 0.49 vs 9.25 ± 0.57 pg/ml, $p = 0.0329$ and 11.42 ± 0.49 vs 2.25 ± 1.04 pg/ml, $p < 0.0001$, respectively). So, the level of ET-1 increased in proportion to albuminuria. In patients with the albuminuria category A2, the endothelin-1 level was higher than in subjects with the A1 category and lower than in patients with the A3 category. In addition, we identified a moderate direct correlation between the blood level of ET-1 in the patients with diabetes and blood glucose level ($r = 0.29$; $p = 0.004$).*

Conclusion. *Finally, it is the confirmation of greater endothelial function disorders for arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus. In conclusion, endothelial dysfunction promotes diabetic nephropathy progression.*

Keywords: *diabetic nephropathy, arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus, albuminuria, endothelin-1, glycated hemoglobin, glycemia, glomerular filtration rate.*

Conflict of interest statement: all the authors declared no competing interests.

© O. M. Chernatska, N. V. Demikhova, 2018. All rights reserved

Correspondence should be addressed to Olga Chernatska chernatskaya@ukr.net

Article history:

Received 18 May 2018

Received in revised form 29 May 2018

Accepted 6 June 2018



© Чернацька О. М., Деміхова Н. В., 2018

УДК: 616.379-008.64-06:616.61:616.12-008.331.1

О. М. Чернацька, Н. В. Деміхова

Структурно-функціональні та ендотеліальні особливості діабетичної нефропатії у пацієнтів з артеріальною гіпертензією

Сумський державний університет, м. Суми, Україна

Резюме. Мета роботи: проаналізувати взаємозв'язок між маркерами діабетичної нефропатії та вираженістю дисфункції ендотелію в осіб з артеріальною гіпертензією та супутнім ЦД 2-го типу.

Матеріал та методи. Одномоментне обсерваційне дослідження за участю 96 пацієнтів з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом 2-го типу (I група), 25 хворих на артеріальну гіпертензію (II група), 15 умовно здорових осіб (III група). У всіх хворих I та II груп в анамнезі було констатовано перенесені серцево-судинні ускладнення. Середній вік пацієнтів становив $62,31 \pm 0,2$ років. Біохімічним методом визначали рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA1c), імуноферментним альбумінурії, твердофазовим імуноферментним - ендотеліну-1 (ЕТ-1) в сироватці крові.

Результати. В осіб з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом 2-го типу рівень ендотеліну-1 був значно вищим, ніж у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, що свідчить про більш глибоке порушення функції ендотелію при коморбідній патології. У пацієнтів I групи рівень ЕТ-1 становив $(11,42 \pm 0,49)$ нг/мл, II – $(9,25 \pm 0,57)$ нг/мл, $p = 0,0329$; III – $(2,25 \pm 1,04)$ нг/мл, $p < 0,0001$. Тобто, у пацієнтів із категорією альбумінурії А2 рівень ендотеліну-1 був вищим, ніж в осіб з категорією А1, і нижчим, ніж у хворих з категорією А3. Крім того, нами встановлено прямий помірний кореляційний зв'язок між рівнями ЕТ-1 та глюкози крові ($r = 0,29$; $p = 0,004$).

Висновки. Таким чином, у хворих з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом 2-го типу збільшення рівня ендотеліну-1 у міру зростання альбумінурії свідчить про вагомий роль дисфункції ендотелію у міру прогресування діабетичної нефропатії.

Ключові слова: діабетична нефропатія, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет 2-го типу, альбумінурія, ендотелін-1, глікозильований гемоглобін, глікемія, швидкість клубочкової фільтрації.

Вступ. Поширеність АГ серед населення Європи складає 30–45 % і зростає із віком [1]. Цукровий діабет (ЦД) 2-го типу виступає одним з основних незалежних чинників ризику серцево-судинної патології, яка в більшості випадків визначає прогноз у коморбідних хворих [2].

Діабетична нефропатія (ДН) розвивається у 15–20 % хворих на ЦД 2-го типу, призводить до незворотного розвитку протеїнурії, є причиною летальності. У США та Європі у кожного третього пацієнта, який потребує гемодіалізу, констатовано ЦД. Патогенез ДН до кінця не вивчений і є предметом багаточисленних наукових досліджень в усьому світі [3]. Таким чином, актуальним питанням сучасної медицини є удосконалення діагностики і лікування ДН на підставі детального вивчення її особливостей в осіб із АГ та ЦД 2-го типу.

Мета роботи: проаналізувати взаємозв'язок між маркерами діабетичної нефропатії та вираженістю дисфункції ендотелію в осіб з артеріальною гіпертензією та супутнім ЦД 2-го типу.

Матеріали і методи. До одномоментного обсерваційного дослідження включені 96 пацієнтів з АГ та супутнім ЦД 2-го типу (I група), 25 осіб з АГ (II група), 15 умовно здорових осіб (III група), які проходили обстеження і лікування у Сумській міській клінічній лікарні № 1 упродовж 2014-2017 років. Усі особи надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.

Середній вік хворих I групи становив $(62,31 \pm 0,2)$ року, II – $(65,2 \pm 0,9)$ року, $p < 0,0001$, III – $(60,73 \pm 1,05)$ року, $p = 0,0166$. Тривалість ЦД 2-го типу становила $(9,57 \pm 0,73)$ років. Тривалість АГ у пацієнтів I групи становила $(8,1 \pm 0,2)$ року, II – $(8,9 \pm 0,13)$ року, $p = 0,047$. Відсоток чоловіків склав 54,16 %; 36 %; 40 % відповідно серед осіб I, II, III груп. Середній рівень систолічного артеріального тиску (АТ) в осіб I групи становив $(153,0 \pm 0,07)$ мм рт. ст., II – $(153,9 \pm 0,43)$ мм рт. ст., $p = 0,0006$, III – $(126,7 \pm 0,12)$ мм рт. ст., $p < 0,0001$. Середній рівень діастолічного АТ в осіб I групи становив $(101,9 \pm 0,04)$ мм рт. ст., II – $(101,1 \pm 0,02)$ мм рт. ст., $p < 0,0001$, III – $(83,4 \pm 0,13)$ мм рт. ст., $p < 0,0001$. З того часу, як відбулися серцево-судинні ускладнення у вигляді інфаркту міокарда, гострого порушення мозкового кровообігу, транзиторної ішемічної атаки у пацієнтів I групи пройшло $(4,97 \pm 0,2)$ року, з АГ $(4,1 \pm 0,05)$ року, $p = 0,0291$.

Верифікацію АГ здійснено відповідно до Наказу МОЗ України № 384 від 24.05.2012 [4], клі-

Чернацька Ольга Миколаївна

chernatskaya@ukr.net

нічних рекомендацій з артеріальної гіпертензії Європейського товариства гіпертензії та Європейського товариства кардіологів (2013) [1]; ЦД 2-го типу – відповідно до Наказу МОЗ України №1118 від 21.12.2012 [5] і рекомендацій Американської асоціації діабету (2017) [6]. Категорії альбумінурії (A1, A2, A3) визначали за рекомендаціями KDIGO (2012) [7]. Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) було розраховано із використанням формули Cockcroft-Gault, доцільність застосування якої вказано у рекомендації Американської асоціації діабету (2017) [6] та KDIGO (2012) [7].

Із пацієнтами було проведено детальну бесіду та з'ясовано анамнез життя, захворювання, здійснено об'єктивний огляд, фізикальне обстеження кожного хворого.

Біохімічним методом визначали рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA1c), імуноферментним – альбумінурії, твердофазовим імуноферментним – ендотеліну-1 (ЕТ-1) в сироватці крові.

Одержані дані оброблювали методом варіаційної статистики за допомогою програми Microsoft

Excel 2016 із використанням критерію Стюдента для незалежних виборок у разі, якщо ми не змогли відкинути гіпотезу, що закон розподілення є нормальним. Статистично значущими вважали значення $p < 0,05$. Для оцінювання зв'язку між змінними використовували коефіцієнт кореляції Пірсона (r).

Результати дослідження. Нами було визначено основний маркер ураження нирок – альбумінурію, оскільки саме вона є наслідком втрати альбуміну через ендотеліоцити капілярів клубочків. Оцінено співвідношення альбуміну до креатиніну в разовій ранковій порції сечі з метою отримання більш точного результату стосовно рівня альбумінурії. Досліджено рівень ШКФ, обов'язкового критерію ураження нирок. Окрім зазначених стандартних показників, встановлено також рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA1c), оскільки він здатен накопичуватися в базальних мембранах капілярів ниркових клубочків, спричинювати глікозилювання за наявності ЦД, що веде до розвитку і прогресування ДН [8] (табл. 1).

Таблиця 1

Структурно-функціональні показники функції нирок в обстежених пацієнтів

	I група (n = 96)	II група (n = 25)	III група (n = 15)	p
HbA1c (%)	8,48 ± 0,14	3,85 ± 0,17	3,83 ± 0,2	$p_1 < 0,0001$ $p_2 < 0,0001$ $p_3 = 0,9411$
Альбумінурія (мг/л)	56,11 ± 6,9	5,56 ± 2,85	3,27 ± 0,76	$p_1 = 0,0003$ $p_2 = 0,0032$ $p_3 = 0,5445$
Альбумінурія/ креатинінурія (мг/г)	57,93 ± 6,1	6,79 ± 0,84	3,73 ± 0,94	$p_1 < 0,0001$ $p_2 = 0,0007$ $p_3 = 0,0246$
ШКФ (мл/хв) 73,1 ± 2,01		90,8 ± 13,44	92,27 ± 0,94	$p_1 < 0,0001$ $p_2 = 0,0003$ $p_3 = 0,6829$

Примітки: p_1 – достовірність розходження між показниками I та II груп;
 p_2 – достовірність розходження між показниками I та III груп;
 p_3 – достовірність розходження між показниками II та III груп;
n – кількість осіб.

Збільшення рівня ендотеліну-1 (ЕТ-1) асоціюється із поглибленням дисфункції ендотелію судин, в тому числі і судин ниркових артерій. У пацієнтів I групи рівень ЕТ-1 становив (11,42 ± 0,49) пг/мл,

II – (9,25 ± 0,57) пг/мл, $p = 0,0329$; III – (2,25 ± 1,04) пг/мл, $p < 0,0001$.

Виявлено, що із збільшенням рівня глюкози в крові зростає і рівень ЕТ-1 ($r = 0,29$; $p = 0,004$) (рис. 1).

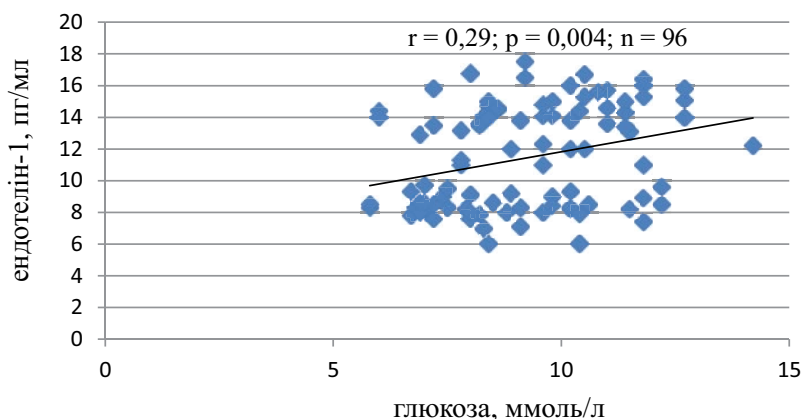


Рис. 1. Кореляційна залежність між рівнем ендотеліну-1 та глюкозою крові в осіб з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2-го типу

У 15 осіб основної групи було констатовано категорію альбумінурії А1, у 71 особи – А2, у 10 осіб

– А3. Досліджено рівень ЕТ-1 залежно від вираженості альбумінурії (табл. 2).

Таблиця 2

Значення ендотеліну-1 залежно від ступеня альбумінурії в осіб з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2-го типу

категорія альбумінурії	A1 (n = 15)	A2 (n = 71)	A3 (n = 10)	p
ЕТ-1, пг/мл	9,67 ± 0,44	11,34 ± 0,31	15,2 ± 0,28	p ₁ = 0,0203 p ₂ < 0,0001 p ₃ < 0,0001

Примітка: n – кількість осіб;

p₁ – достовірність розходження між показниками I та II груп;

p₂ – достовірність розходження між показниками I та III груп;

p₃ – достовірність розходження між показниками II та III груп

У осіб із категорією А2 рівень ЕТ-1 був більшим, ніж у пацієнтів із категорією А1 (p = 0,0203) та меншим, ніж у хворих із категорією А3 (p < 0,0001).

Наведені дані свідчать про доцільність у перспективі призначення антигіпертензивних препаратів, які б не лише стабілізували АТ, а й мали б додаткові нефропротекторні властивості, важливі для профілактики серцево-судинних ускладнень у майбутньому, що виявлялися б у регресі альбумінурії, покращенні функціонального стану ендотелію та зменшенні вираженості імунного запалення судин нирок.

Обговорення. У проведеному нами дослідженні у пацієнтів I групи категорію альбумінурії А2 було констатовано у 71 осіб (74 %), А3 – у 10 осіб (10,4 %). За даними інших науковців, у хворих із АГ I–III стадії та супутнім недостатньою компенсацією ЦД 2-го типу, мікроальбумінурією було зафіксовано у 51,7 % пацієнтів, макроальбумінурію – у 2,3 % [9]. У рекомендаціях KDIGO (2012) є примітка, що категорії А2 альбумінурії раніше відповідав термін мікроальбумінурія, А3 – макроальбумінурія [7]. Відсоток осіб категорій альбумінурії А2, А3 у обстежених нами осіб був більшим. Це може бути обумовлене наявністю АГ III стадії в усіх обстежених нами осіб. I, II, III ступенів АГ було зафіксовано як у хворих, що брали участь у нашому дослідженні, так і у досліджених попередників. Цікавим є той факт, що ступінь компенсації ЦД 2-го типу в осіб I групи був різним, а у зазначеному попередньому дослідженні – лише недостатньою компенсацією. Логічним було б отримати більший відсоток пацієнтів, які мали категорії А2, А3 альбумінурії саме при недостатньою компенсацією ЦД 2-го типу. На нашу думку, це можна пояснити тим, що на вираженість альбумінурії коморбідних хворих впливає не тільки ступінь компенсації ЦД 2-го типу, а й інші фактори – стадія АГ, наявність серцево-судинних ускладнень та рівень інших незалежних факторів ризику їх розвитку. Інші науковці зазначають, що наявність альбумінурії вказує на значний серцево-судинний ризик у пацієнтів із АГ та супутнім ЦД 2-го типу. Саме альбумінурія розцінюється

як чинник серцево-судинних подій і зростання смертності від них [10]. За даними попередників, чим вищим був рівень альбумінурії, тим більшим був і кореляційний зв'язок із вираженістю дисфункції ендотелію [9].

В осіб з АГ та супутнім ЦД 2-го типу рівень ЕТ-1 достовірно вищим, ніж у пацієнтів з однією лише АГ та практично здоровими особами, що свідчить про більш глибокі порушення функції ендотелію при поєднаній патології. Збільшення значень ЕТ-1 в осіб із АГ є цілком зрозумілим і обумовлено його потужною вазоконстрикторною дією. Але не достатньо вивченим на сьогодні залишається механізм зростання зазначеного пептиду саме при коморбідній патології – АГ та супутньому ЦД 2-го типу. Попередніми науковцями доведено, що судинні ефекти, індуковані гіперглікемією, частково обумовлені дією ЕТ-1 [11]. Таким чином, із збільшенням рівня глюкози зростає і значення ЕТ-1 в осіб з ЦД 2-го типу. Більше того, ми встановили позитивну залежність між рівнем ЕТ-1 і глікемією саме при поєднаній патології (r = 0,29; p = 0,004). Отже, дисфункція ендотелію асоційована не тільки із АГ, а й із ЦД 2-го типу.

Одним із механізмів надходження альбуміну до сечі є безпосереднє ураження ендотелію судин. Відомо, що наявність альбумінурії корелює із ознаками дисфункції ендотелію в осіб із АГ. Без сумніву, що стійке підвищення АТ провокує вплив на ендотелій гемодинамічного удару, внаслідок чого ендотеліоцити розтягуються, а взаємодії між ними руйнуються. Саме зазначений гемодинамічний удар здатен призводити до підвищення експресії ендотеліальними клітинами вазоконстрикторних речовин, одним із яких є ЕТ-1. Таким чином, альбумінурія виступає в ролі найважливішого маркера ураження нирок при АГ [12]. Нами було проаналізовано залежність між ступенем вираженості альбумінурії та рівнем ЕТ-1 саме в осіб з діабетичною нефропатією і супутньою АГ. У коморбідних пацієнтів із категорією альбумінурії А2 рівень ЕТ-1 був більшим, ніж у пацієнтів із категорією А1 (p = 0,0203) та меншим, ніж у хворих із категорією А3 (p < 0,0001).

Наведені дані свідчать про доцільність у перспективі призначення антигіпертензивних препаратів, які б не лише стабілізували АТ, а й мали б додаткові нефропротекторні властивості, важливі для профілактики серцево-судинних ускладнень у майбутньому, що виявлялися б у регресі альбумінурії, покращенні функціонального стану ендотелію та зменшенні вираженості імунного запалення судин нирок.

Висновки:

1. Зростання рівня ендотеліну-1 у міру збільшення альбумінурії в осіб із артеріальною гіпертензією та супутнім цукровим діабетом 2-го типу

свідчать про вагомий роль дисфункції ендотелію у прогресуванні діабетичної нефропатії.

2. Позитивна залежність між рівнем глюкози крові та ендотеліном-1 є доказом впливу гіперглікемії на розвиток діабетичної нефропатії в осіб з артеріальною гіпертензією.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Інформація про внесок кожного учасника:

О. М. Чернацька – збір клінічного матеріалу, аналіз отриманих даних, статистична обробка результатів, узагальнення, формулювання висновків.

Н. В. Деміхова – збір клінічного матеріалу, концепція дослідження.

Література (References):

1. ESH/ESC 2013 Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2013;34(28):2159-219. doi: 10.1093/eurheartj/ehf151
2. Bilovol OM, Shalimova AS, Kochueva MM. Comorbidity of essential hypertension and type 2 diabetes mellitus is an actual problem of modern medicine. *Ukrainian therapeutical journal.* 2014;1:11-7. [In Ukrainian].
3. Ospanova TS., Zaozerskaya NV. Clinical and Pathogenetic Features of Respiratory Disorders in Patients with Diabetic Nephropathy and Obesity. *Visnyk problem biologii i medycyny.* 2014;1(106):157-61. [In Ukrainian].
4. Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia vid 24.05.2012 № 384. Pro zatverdzhennia ta vprovadzhennia medyko-tekhnolohichnykh dokumentiv zi standartyzatsii medychnoi dopomohy pry arterialnii hipertenzii. Onovlena ta adaptovana klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh. [Internet]. [In Ukrainian]. Available from: <https://www.apteka.ua/article/151151>
5. Unifikovanyi klinichni protokol pervynnoi ta vtorynoi (spetsializovanoi) medychnoi dopomogy «Tsukrovyi diabet 2 typu»: Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia vid 21.12.2012 № 1118. – 118 p. [Internet]. [In Ukrainian]. Dostupno: http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2012_1118/2012_1118_nakaz.pdf
6. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2017. *Diabetes Care.* [Internet]. 2017;40(1):1-142. Available from: http://care.diabetesjournals.org/content/diabetes/suppl/2016/12/15/40.Supplement_1.DC1/DC_40_S1_final.pdf
7. National Kidney Foundation. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3(1):1-150.
8. Sun YM, Su Y, Li J, Wang LF. Recent advances in understanding the biochemical and molecular mechanism of diabetic nephropathy. *Biochem Biophys Res Commun.* 2013Apr19;433(4):359-61. doi: 10.1016/j.bbrc.2013.02.120.
9. Pertseva NO. Relationship of hyperglycemia with endothelial function, renal function, lipidemic profile, and morphological changes of blood cells in patients with insufficient compensation of type 2 diabetes mellitus with hypertension. *Zaporozhye med journal.* 2014; 6 (87): 11-7. [In Ukrainian].
10. Prystupiuk LO. Determination of albuminuria as a component of screening for type 2 diabetes mellitus. *Int J Endocrinol.* 2015;2(66):34-6.
11. Pernow J, Shemyakin A, Böhm F. New perspectives on endothelin-1 in atherosclerosis and diabetes mellitus. *Life Sci J.* 2012 Oct 15;91(13-14):507-16. doi: 10.1016/j.lfs.2012.03.029.
12. Kochueva MN, Havryliuk BA. Neuroendocrine mechanisms of development of nephropathy of patients with an essential hypertension and obesity. *The East Eur J Intern And Fam Med.* 2014;1:43-50 [In Russian].