

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**  
**ЛЬВІСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**  
**ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ**

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**ВЕРЕЩИНСЬКА АНДРІАНА ПЕТРІВНА**

УДК: 616.441-036: 616.61-06: 616.379-008.65

**ДИСЕРТАЦІЯ**  
**ОСОБЛИВОСТІ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ЩИТОПОДІБНОЇ**  
**ЗАЛОЗИ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ З**  
**ДІАБЕТИЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК**

222 Медицина

22 Охорона здоров'я

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

\_\_\_\_\_ А. П. Верещинська

**Науковий керівник:**

**Урбанович Аліна Мечиславівна,**  
докторка медичних наук, професорка

**Львів - 2025**

## АНОТАЦІЯ

*Верещинська А. П.* Особливості функціонального стану щитоподібної залози у хворих на цукровий діабет 2 типу з діабетичною хворобою нирок. – Кваліфікаційна праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина. – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, Львів, 2025.

Дисертаційна робота присвячена актуальній проблемі сучасної ендокринології – дослідженню особливостей порушень функціонального стану щитоподібної залози (ЩЗ) у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу (ЦД 2 типу) та діабетичною хворобою нирок (ДХН). Особливий акцент зроблено на вдосконаленні ранньої діагностики та прогнозуванні прогресування ДХН шляхом аналізу специфічних параметрів функціональної здатності нирок у пацієнтів із ЦД 2 типу. Отримані результати поглиблюють розуміння патогенетичних механізмів взаємозв'язку порушення функції нирок та дисфункції ЩЗ у пацієнтів з ЦД 2 типу, що відкриває перспективи для оптимізації підходів до ранньої діагностики, стратифікації ризиків та персоналізованого ведення пацієнтів із коморбідною патологією.

Метою дослідження було дослідити особливості функціонального стану ЩЗ у пацієнтів із ЦД 2 типу та ДХН, а також удосконалити алгоритм ведення дисфункції ЩЗ в цієї категорії хворих.

Для досягнення мети дослідження була поставлена низка завдань: визначити характер функціональних та структурних порушень ЩЗ у хворих на ЦД 2 типу з різним ризиком прогресування ДХН; вивчити зв'язок між рівнем гормонів ЩЗ та показниками функції нирок у осіб із ЦД 2 типу з різним функціональним станом ЩЗ; вивчити особливості вмісту проадренормедуліну (Pro – ADM) у хворих на ЦД 2 типу та різним ризиком прогресування ДХН; дослідити рівень Pro - ADM у пацієнтів з ЦД 2 типу, залежно від функціонального стану ЩЗ; вдосконалити підходи до ранньої діагностики та лікування дисфункцій ЩЗ у пацієнтів з ЦД 2 типу та ДХН.

Об'єм дослідження: проспективний аналіз 146 пацієнтів, проведений з дотриманням заходів по забезпеченню безпеки здоров'я людини, людської гідності та морально-етичних норм у відповідності до принципів Гельсінської декларації, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та відповідних законів України, що було підтверджено Комісією з питань етики при ЛНМУ імені Данила Галицького. Були використані наступні методи дослідження: анамнестичні; клінічні; антропометричні показники оцінювали шляхом вимірювання зросту, маси тіла та розрахунку індексу маси тіла (ІМТ); лабораторні дослідження передбачали визначення рівня глікованого гемоглобіну (HbA1c), загального холестерину, креатиніну, сечовини, тиреотропного гормону (ТТГ), вільного трийодтироніну (FT3), вільного тироксину (FT4), антитіл до тиреоїдної пероксидази (АТ до ТПО), антитіл до рецептора ТТГ (АТ до рТТГ) та Pro-ADM, було оцінено розрахункову швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ) та визначено альбумін – креатинінове співвідношення (САК). Інструментальне обстеження включало ультразвукове дослідження (УЗД) ЩЗ для оцінки її об'єму, структурних змін паренхіми та ехогенності, а також УЗД нирок для визначення їхнього розміру, форми, структури та характеристик кровотоку.

Для досягнення поставленої мети та виконання завдань відповідно до дизайну дослідження робота виконувалась у декілька етапів. Дисертаційна робота проводилась, як відкрите одноцентрове порівняльне дослідження. На першому етапі було відібрано 146 пацієнтів із встановленим діагнозом ЦД 2 типу, які проходили амбулаторне та стаціонарне лікування у КНП ЛОР «Львівський обласний державний клінічний лікувально-діагностичний ендокринологічний центр» та надали інформовану згоду на участь у дослідженні. До основної групи увійшло 125 пацієнтів, у яких було діагностовано ДХН на основі комплексного обстеження, середній вік  $56,49 \pm 8,61$  років, тривалість ЦД 2 типу  $8,89 \pm 5,62$  років. Групу порівняння становили 21 пацієнт із вперше виявленим ЦД 2 типу з низьким ризиком прогресування ДХН, середній вік  $48,35 \pm 11,03$  років, тривалість ЦД 2 типу менше 1 року.

Наступним етапом дослідження було розподілення пацієнтів основної групи на три підгрупи відповідно до ризику прогресування ДХН. Класифікацію здійснювали згідно з рекомендаціями KDIGO 2020/2022, використовуючи комплексний підхід, що базується на поєднанні рівня рШКФ та категорії альбуміну в сечі, який оцінювали за допомогою САК. Група 2 (n = 76) – з особи ЦД 2 типу та помірно підвищеним ризиком прогресування ДХН; група 3 (n = 33) – учасники з ЦД 2 типу та високим ризиком прогресування ДХН; група 4 (n = 33) – хворі з ЦД 2 типу та дуже високим ризиком прогресування ДХН. На цьому етапі всім учасникам дослідження було проведено комплексне обстеження, що включало антропометричні та лабораторні дослідження, а також інструментальну діагностику. На даному етапі дослідження продемонстровано прогресивне погіршення показників функції нирок (підвищення рівня креатиніну, сечовини, САК та зниження рШКФ) у міру прогресування ДХН (всі  $p < 0,0001$ ), що підтверджує негативний вплив ЦД 2 типу на функцію нирок.

На третьому етапі дослідження було проведено оцінку функціонального стану ЩЗ та її структурних змін відповідно до розподілу груп пацієнтів за категорією KDIGO. Встановлено, що зниження функцій нирок супроводжується зниженням функціонального стану ЩЗ, що проявляється підвищенням рівня ТТГ (у групі 4 його рівень досягнув  $4,89 \pm 3,214$  мкМО/мл,  $p < 0,0001$ ) та зниженням рівнів FT3 (у групі 4 -  $1,18 \pm 0,586$  пг/мл) і FT4 (у групі 4 -  $6,15 \pm 3,344$  пмоль/л), обидва  $p < 0,05$  відповідно до прогресування ДХН. Рівень АТ до ТПО підвищується відповідно до прогресування ДХН, досягаючи  $152,23 \pm 117,681$  МО/мл у групі 4,  $p < 0,0001$ . Об'єм ЩЗ також збільшувався відповідно до погіршення функції нирок у пацієнтів з ЦД 2 типу (у групі 4  $20,99 \pm 4,02$  см<sup>3</sup>),  $p < 0,05$ . Досліджено, що у 63,7% всіх пацієнтів були структурні порушення ЩЗ. З яких у 43,8% було діагностовано вузлові утворення ЩЗ, а 20,5% мали УЗД ознаки, характерні для аутоімунного тиреоїдиту (АІТ). Найвища частота структурних змін паренхіми ЩЗ спостерігалася в пацієнтів групи 4 – 100%. Функціональний стан ЩЗ у пацієнтів з ЦД 2 типу та ДХН демонстрував тенденцію до зниження функції залози відповідно до прогресування ДХН, так у

пацієнтів групи 4 – 87,4 % пацієнтів мали гіпотиреоз і жодного пацієнта з гіпертиреозом.

На четвертому етапі дослідження пацієнтів з ЦД 2 типу та ДХН було розподілено на підгрупи відповідно до функціонального стану ЩЗ згідно з критеріями American Thyroid Association 2014/2016. Групу В (n = 48) склали особи з гіпотиреозом, групу С (n = 47) – учасники з еутиреозом, а групу D (n = 30) – хворі з гіпертиреозом. В наступному етапі було проведено комплексну оцінку функції нирок у пацієнтів із різним функціональним станом ЩЗ. Встановлено, що в пацієнтів з гіпотиреозом спостерігалися найвищі рівні показників функції нирок, а саме рівень креатиніну ( $110,6 \pm 29,05$  мкмоль/л), сечовини ( $7,02 \pm 2,98$  ммоль/л), САК ( $123 \pm 85,37$  мг/г) та найнижчий рівень рШКФ ( $59,71 \pm 19,07$  мл/хв/1,73 м), усі  $p < 0,0001$ , що свідчить про виражений негативний вплив гіпотиреозу на ниркову функцію. Отримані дані підтверджують, що зниження рівнів тиреоїдних гормонів сприяє зменшенню ниркового кровотоку, вазоконстрикції та прогресуванню порушень гломерулярної фільтрації, що може бути одним із механізмів розвитку ДХН у пацієнтів із супутнім гіпотиреозом.

На шостому етапі дослідження аналізували рівень Pro-ADM у пацієнтів з ЦД 2 типу залежно від стадії ДХН, що дозволило оцінити його роль як потенційного маркера прогресування порушень функції нирок при ЦД 2 типу. Встановлено, що найвищий рівень Pro-ADM у пацієнтів з дуже високим ризиком прогресування ДХН ( $72,02 \pm 11,29$  пмоль/) порівняно з пацієнтами з низьким ризиком прогресування ДХН ( $8,44 \pm 4,94$  пмоль/л,  $p < 0,0001$ ), що підтверджує його значущість у механізмах виникнення та пошкодження ниркової паренхіми. Кореляційний аналіз показав, що в групі 1 Pro-ADM мав найвищу кореляцію з ІМТ ( $r = 0,744$ ,  $p < 0,05$ ), тоді як у групах із ДХН відзначається посилення зв'язків із показниками функції нирок, а саме у групі 4 встановлено виражену зворотну кореляцію Pro-ADM з рШКФ ( $r = -0,717$ ,  $p < 0,01$ ) та пряму кореляцію із САК ( $r = 0,368$ ,  $p < 0,01$ ), що вказує на його тісний зв'язок із ендотеліальною

дисфункцією, пошкодженням мікроциркуляторного русла та прогресуванням ДХН.

На сьомому етапі аналізували рівень Pro-ADM у пацієнтів з ЦД 2 типу, ДХН та різним функціональним станом ЩЗ, що дало змогу визначити можливий взаємозв'язок між дисфункцією ЩЗ та рівнем цього біомаркера. Встановлено, що найвищий рівень Pro-ADM спостерігався у групі пацієнтів з гіпотиреозом -  $46,64 \pm 23,10$  пмоль/л,  $p < 0,0001$ . Тоді як у групах пацієнтів з еутиреозом та гіпертиреозом рівень цього маркера не мав статистично значущих відмінностей ( $p > 0,05$ ). Кореляційний аналіз показав, що Pro-ADM продемонстрував слабкі кореляційні зв'язки з показниками функції ЩЗ у всіх групах. Виявлено кореляцію середньої сили між рівнем Pro-ADM та АТ до ТПО у групі пацієнтів з гіпотиреозом ( $r = 0,525$ ,  $p < 0,05$ ) та еутиреозом ( $r = 0,384$ ,  $p < 0,05$ ). Це вказує на те, що зниження функції ЩЗ може сприяти підвищенню рівня Pro-ADM, що пов'язано з розвитком ендотеліальної дисфункції, вазоконстрикцією, порушенням мікроциркуляції та активацією аутоімунних механізмів

На восьмому етапі дослідження проведено оцінку впливу левотироксину на показники метаболізму та функції нирок у разі пацієнтів із ЦД 2 типу, ДХН та супутнім гіпотиреозом. Після визначення усіх досліджуваних показників пацієнтам із гіпотиреозом, які отримували пероральну цукрознижувальну терапію, було додатково призначено препарати левотироксин в мінімальній дозі. Через три місяці терапії в групі В повторно визначалися основні біохімічні показники. Встановлено, що після лікування спостерігалось зниження рівня : ТТГ на 34,7 % , НbA1c на 9,2 % , загального холестерину на 8,4 % , САК на 16,2 % , рШКФ на 19,16 % .

Отримані результати свідчать, що левотироксин позитивно впливає на функцію нирок у пацієнтів із коморбідністю ЦД 2 типу, ДХН та гіпотиреозом, сприяючи підвищенню рШКФ, зниженню рівня альбумінурії, а також покращенню ендотеліальної функції та ниркового кровотоку. Нормалізація функції ЩЗ зменшує прогресування ДХН, що підтверджує необхідності корекції

гіпотиреозу у пацієнтів із ЦД 2 та ДХН для оптимізації функції ЩЗ та покращення прогнозу даних пацієнтів.

Результати, отримані при виконанні даної дисертації, мають важливе теоретичне та практичне значення. Вони покращують наше розуміння патогенетичних механізмів прогресування ДХН; поглиблюють знання про негативний вплив прогресуючого порушення функції нирок на функціональний стан ЩЗ; розширюють уявлення про вплив гормонів ЩЗ на функцію нирок у пацієнтів з ЦД 2 типу; доведено значущість рівня Pro-ADM як маркера мікросудинних порушень, що сприяє прогресуванню ДХН та гіпотиреозу. Продемонстровано ефективність застосування левотироксину не лише для корекції зниженої функції ЩЗ, але й як засобу, що позитивно впливає на функціональний стан нирок, що може мати клінічне значення у веденні пацієнтів із коморбідною патологією.

Результати дисертаційної роботи становлять теоретичні основи для розробки науково обґрунтованих клінічних рекомендацій щодо менеджменту пацієнтів із ЦД 2 типу, ДХН та супутньою дисфункцією ЩЗ, що сприяють оптимізації підходів до діагностики, стратифікації ризиків і лікування цієї категорії хворих.

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 15 наукових праць, із них: 5 статей, 3 з яких було опубліковано у журналах, що входять до наукометричних баз Scopus та Web Of Science, 2 статті входять у перелік наукових фахових видань України; 10 тез у матеріалах з'їздів, конгресів і науково-практичних конференцій.

**Ключові слова:** Цукровий діабет, ожиріння, хронічна хвороба нирок, діабетична хвороба нирок, швидкість клубочкової фільтрації, альбумінурія, гіпотиреоз, гіпертиреоз, вузли щитоподібної залози, об'єм щитоподібної залози, аутоімунний тиреоїдит, проадреномедулін.

## ANNOTATION

*Vereshchynska A. P.* Features of the Functional State of the Thyroid Gland in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Diabetic Kidney Disease. – Qualification thesis presented as a manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge 22 "Health Care", specialty 222 "Medicine". – Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Lviv, 2025.

The dissertation is devoted to an urgent problem of modern endocrinology – the study of functional disorders of the thyroid gland (TG) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and diabetic kidney disease (DKD). Special attention is given to the improvement of early diagnosis and prediction of DKD progression via the analysis of specific parameters of kidney function in patients with T2DM. The obtained results deepen the understanding of the pathogenetic mechanisms of the interplay between kidney dysfunction and thyroid dysfunction in T2DM patients, opening up prospects for optimizing approaches to early diagnosis, risk stratification, and personalized management of patients with comorbid pathology.

The aim of the study was to investigate the specifics of the functional state of the TG in patients with T2DM and DKD, as well as to improve the management algorithm of thyroid dysfunction in this category of patients.

To achieve the aim of the study, several objectives were set: to determine the nature of functional and structural thyroid disorders in patients with T2DM with varying risks of DKD progression; to investigate the relationship between thyroid hormone levels and renal function parameters in individuals with T2DM and various thyroid states; to study the characteristics of proadrenomedullin (Pro-ADM) content in T2DM patients with varying risk levels of DKD progression; to explore Pro-ADM levels in patients with T2DM depending on the functional state of TG; to improve early diagnosis and treatment of TG dysfunction in patients with T2DM and DKD.



The study included a prospective analysis of 146 patients, conducted with adherence to safety measures for human health, dignity, and moral-ethical standards in accordance with the principles of the Helsinki Declaration, the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine, and relevant Ukrainian legislation, as approved by the Ethics Committee at Danylo Halytsky Lviv National Medical University. The following research methods were used: anamnestic, clinical, anthropometric (height, weight, body mass index - BMI); laboratory tests included Glycated Hemoglobin (HbA1c), total cholesterol, creatinine, urea, thyrotropine-stimulating hormone (TSH), free triiodothyronine (fT3), free thyroxine (fT4), thyroid-peroxidase antibodies (ATPO), thyroid-receptors stimulating antibodies (TRAbs), and Pro-ADM; estimated glomerular filtration rate (eGFR) and urine albumin-creatinine ratio (ACR) were estimated. Instrumental examination included ultrasound (US) of the TG to assess its volume, structural changes of the parenchyma, and echogenicity, as well as kidney ultrasound to determine their size, shape, structure, and blood flow characteristics.

To achieve the study's objectives and according to the research design, the work was conducted in several stages. The dissertation was carried out as an open single-center comparative study. At the first stage, 146 patients with a confirmed diagnosis of T2DM were selected, who received outpatient and inpatient treatment at the Lviv Regional State Clinical Endocrinology Diagnostic Center and provided informed consent to participate. The main group included 125 patients diagnosed with DKD based on a comprehensive examination. The average age was  $56.49 \pm 8.61$  years, and the duration of T2DM was  $8.89 \pm 5.62$  years. The comparison group consisted of 21 patients newly diagnosed with T2DM with a low risk of DKD progression, average age  $48.35 \pm 11.03$  years, and T2DM duration less than 1 year.

In the next stage, patients of the main group were divided into three subgroups according to DKD progression risk, classified based on KDIGO 2020/2022 guidelines using an integrated approach combining eGFR and ACR. Group 2 (n = 76) included T2DM patients with a moderately increased risk of DKD progression; group 3 (n = 33) – high risk; group 4 (n = 33) – very high risk. All participants underwent a

comprehensive examination including anthropometric, laboratory, and instrumental diagnostics. This stage demonstrated progressive deterioration of renal function indicators (elevated creatinine, urea, ACR and decreased eGFR) with DKD progression (all  $p < 0.0001$ ), confirming the negative impact of T2DM on kidney function.

In the third stage of the study, an assessment was conducted of the functional state of the TG and its structural changes according to the KDIGO group classification. It was established that a decline in renal function is associated with a decrease in thyroid function, evidenced by elevated TSH levels (group 4:  $4.89 \pm 3.214 \mu\text{IU/ml}$ ,  $p < 0.0001$ ), and reduced FT3 ( $1.18 \pm 0.586 \text{ pg/ml}$ ) and FT4 ( $6.15 \pm 3.344 \text{ pmol/l}$ ), both  $p < 0.05$  according to DKD progression. ATPO levels increased with DKD progression, reaching  $152.23 \pm 117.681 \text{ IU/ml}$  in group 4 ( $p < 0.0001$ ). Thyroid volume also increased with worsening kidney function in T2DM patients (group 4:  $20.99 \pm 4.02 \text{ cm}^3$ ,  $p < 0.05$ ). Structural thyroid abnormalities were found in 63.7% of all patients, with nodules in 43.8% and ultrasound signs of autoimmune thyroiditis (AIT) in 20.5%. The highest rate of parenchymal structural changes was observed in group 4 (100%). Thyroid function declined with DKD progression: in group 4, 87.4% had hypothyroidism, with no cases of hyperthyroidism.

In the fourth stage, patients with T2DM and DKD were divided into subgroups based on thyroid function according to the American Thyroid Association criteria (2014/2016). Group B ( $n = 48$ ) included individuals with hypothyroidism, group C ( $n = 47$ ) with euthyroidism, and group D ( $n = 30$ ) with hyperthyroidism. A comprehensive renal function evaluation was performed across thyroid function subgroups. It was found that patients with hypothyroidism had the highest levels of renal dysfunction: creatinine ( $110.6 \pm 29.05 \mu\text{mol/L}$ ), urea ( $7.02 \pm 2.98 \text{ mmol/L}$ ), ACR ( $123 \pm 85.37 \text{ mg/g}$ ), and the lowest eGFR ( $59.71 \pm 19.07 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ), all  $p < 0.0001$ . These findings suggest that hypothyroidism contributes significantly to impaired renal function. The data confirm that reduced thyroid hormone levels promote decreased renal blood flow, vasoconstriction, and impaired glomerular filtration, which may be a mechanism of DKD development in patients with concomitant hypothyroidism.

The obtained data confirm that reduced thyroid hormone levels contribute to decreased renal blood flow, vasoconstriction, and the progression of glomerular filtration disorders, which may be one of the mechanisms of DKD development in patients with coexisting hypothyroidism.

At the sixth stage of the study, Pro-ADM levels were analyzed in patients with T2DM depending on the stage of DKD, which enabled assessment of its role as a potential marker of renal function deterioration. The highest Pro-ADM level was found in patients at very high risk of DKD progression ( $72.02 \pm 11.29$  pmol/l), compared to those with low risk ( $8.44 \pm 4.94$  pmol/l,  $p < 0.0001$ ), confirming its significance in mechanisms of renal parenchymal damage. Correlation analysis showed that in group 1 Pro-ADM had the highest correlation with BMI ( $r = 0.744$ ,  $p < 0.05$ ), while in groups with DKD there was an increase in the relationship with renal function indicators, namely in group 4 a pronounced inverse correlation of Pro-ADM with eGFR ( $r = -0.717$ ,  $p < 0.01$ ) and a direct correlation with ACR ( $r = 0.368$ ,  $p < 0.01$ ), indicating its close relationship with endothelial dysfunction, microvascular damage, and progression of DKD.

At the seventh stage, the relationship between Pro-ADM levels and thyroid function was examined. The highest Pro-ADM levels were found in patients with hypothyroidism ( $46.64 \pm 23.10$  pmol/l,  $p < 0.0001$ ), whereas there were no statistically significant differences in groups with euthyroidism and hyperthyroidism. A moderate correlation was found between Pro-ADM and ATPO in both hypothyroid and euthyroid groups, suggesting that thyroid dysfunction may contribute to increased Pro-ADM levels.

At the eighth stage, the effect of levothyroxine on metabolic and renal parameters was evaluated in patients with T2DM, DKD, and coexisting hypothyroidism. After initial assessment, patients receiving oral antidiabetic therapy were additionally prescribed low-dose levothyroxine. After three months, re-evaluation showed improvements: TSH decreased by 34.7%, HbA1c by 9.2%, total cholesterol by 8.4%, ACR by 16.2%, and eGFR increased by 19.16%.

The results indicate that levothyroxine positively affects kidney function in patients with comorbid T2DM, DKD, and hypothyroidism, improving eGFR, reducing albuminuria, and enhancing endothelial function and renal perfusion. Restoring thyroid function slows DKD progression, highlighting the necessity of hypothyroidism correction to optimize thyroid function, and patient outcomes.

The findings have significant theoretical and practical value. They enhance the understanding of DKD progression mechanisms, the adverse effects of declining renal function on thyroid health, and the impact of thyroid hormones on kidney function in T2DM. Pro-ADM is validated as a marker of microvascular damage involved in DKD and hypothyroidism. Levothyroxine shows efficacy not only in correcting thyroid dysfunction but also in improving renal function, with clinical relevance for managing comorbid conditions.

The dissertation results provide a theoretical basis for developing evidence-based clinical guidelines for managing patients with T2DM, DKD, and coexisting thyroid dysfunction, supporting optimization of diagnosis, risk stratification, and treatment strategies.

**Publications.** Fifteen scientific papers were published on the dissertation topic, including 5 articles (3 in journals indexed in Scopus and Web of Science, 2 in Ukrainian academic journals) and 10 conference abstracts.

**Keywords:** Diabetes mellitus, obesity, chronic kidney disease, diabetic kidney disease, glomerular filtration rate, albuminuria, hypothyroidism, hyperthyroidism, thyroid nodules, thyroid volume, autoimmune thyroiditis, proadrenomedullin.

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

*Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:*

### *Скопусівські*

1. Урбанович А. М., Верещинська А. П. (2024). Патолофізіологічні особливості тиреоїдної дисфункції у хворих на цукровий діабет 2 типу та хронічну хворобу нирок (огляд літератури та власні спостереження). Міжнародний журнал ендокринології (Україна), 19 (8), 573–578. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.8.2023.1340> (Особистий внесок: огляд літератури, створення робочої концепції та дизайну, збір та аналіз даних, написання статті)
2. Урбанович А. М., Верещинська А. П. (2024). Характер функціональних порушень щитоподібної залози в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу та діабетичною хворобою нирок. Endokrynologia, 29(2), 142–147. <https://doi.org/10.31793/1680-1466.2024.29-2.142> (Особистий внесок: огляд літератури, дизайн дослідження, самостійно збрала матеріал для дослідження, провела статистичну обробку й аналіз результатів, написання статті)
3. Урбанович, А., Верещинська, А. (2024). Роль проадренормедуліна в прогресуванні діабетичної хвороби нирок у хворих на цукровий діабет 2 типу. Міжнародний журнал ендокринології (Україна) , 20 (4), 266–271. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.20.4.2024.1404> (Особистий внесок: огляд літератури, набір та обстеження хворих, статистичне опрацювання матеріалу і підготувала статтю до друку)

### **Фахові України**

4. Верещинська А. П., Урбанович А. М., (2024). Особливості структурних змін щитоподібної залози у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та діабетичною хворобою нирок. *Art of Medicine*, 6–11 <https://doi.org/10.21802/artm.2024.2.30.6> (*Особистий внесок авторів: дизайн дослідження, редагування тексту, підготовка статті до друку – А. У.; ідея написання статті, огляд літератури, самостійно збирила матеріал для дослідження, провела статистичну обробку й аналіз результатів, написання статті – А. В.*)
5. Урбанович, А., Верещинська, А. (2024). Клінічне значення рівня проадреномедуліну в пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу та дисфункцією щитоподібної залози. *Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery*, (3), 10–16. <https://doi.org/10.30978/cees-2024-3-10> (*Особистий внесок авторів: дизайн дослідження, редагування тексту, підготовка статті до друку – А. У.; огляд літератури, набір та обстеження хворих, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і написання статті – А. В.*).

### **Опубліковані наукові праці апробаційного характеру:**

6. Urbanovych A, Vereshchynska A, Laniush F. Association between microalbuminuria and thyroid gland function in patients with diabetes type 2 and diabetic nephropathy. *Endocr Abstr [Scopus]*. Стокгольм, Швеція, 6 травня. 2024 . <https://doi.org/10.1530/endoabs.99.ep810> (*Особистий внесок: дизайн дослідження, збір і обробка матеріалу, аналіз результатів, підготовка до друку, статистичне опрацювання даних, написання тексту тез*).
7. Верещинська А. П. Особливості структурних порушень щитоподібної залози у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та діабетичною хворобою нирок *ВІМСО Journal Збірник матеріалів Буковинського Міжнародного конгресу студентів і молодих учених, ВІМСО 2023-2024. (Чернівці 2024): 50 - 51* (*Особистий внесок: дизайн дослідження, збір і обробка матеріалу,*

*аналіз результатів, підготовка до друку, статистичне опрацювання даних, написання тексту тез).*

8. Верещинська А. П. Аналіз частоти виявлення вузлів щитоподібної залози у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та хронічною хворобою нирок Матеріали XXI Міжнародної науково -практичної студентської конференції “Uzhhorod medical students conference ” (Ужгород 17-18 квітня 2024): 113-114 *(Особистий внесок: дизайн дослідження, збір і обробка матеріалу, аналіз результатів, підготовка до друку, статистичне опрацювання даних, написання тексту тез).*

***Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:***

9. Верещинська А. П., Урбанович А. М Особливості функції щитоподібної залози у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та дуже високим ступенем ризику діабетичної хвороби нирок. Матеріали науково-практичної конференції з онлайн-трансляцією “Досягнення та перспективи експериментальної так лінійної ендокринології (Двадцять треті Данилевські читання ”(Харків, 21 - 22 березня 2024): 43-44 *(Особистий внесок: набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення результатів дослідження, підготовка тез до публікації).*
10. Верещинська А. П., Рівень антитиреоїдних антитіл та структурні зміни щитовидної залози у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та хронічною хворобою нирок XXVIII конгрес студентів та молодих учених «Майбутнє за наукою» (присвячений 170-літтю з дня народження І.Я. Горбачевського) (Тернопіль, 8 – 10 квітня 2024): 25-26 *(Особистий внесок: набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення результатів дослідження, підготовка тез до публікації).*
11. Верещинська А. П. Оцінка об’єму щитоподібної залози у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та хронічною хворобою нирок Тези доповідей 93-ї науково-практичної конференції студентів і молодих вчених

- «Інновації в медицині та фармації» (Івано – Франківськ 28-30 березня 2024): 46 (*Особистий внесок: набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення результатів дослідження, підготовка тез до публікації*).
12. Верещинська А. П., Аналіз функціонального стану нирок у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу, залежно від глікемічного контролю “Нотатки сучасної науки” Мультидисциплінарний науковий часопис Електронне видання 2024 № 16: ст. 36 (*Особистий внесок: набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення результатів дослідження, підготовка тез до публікації*).
13. Верещинська А. П. Вплив гіпотиреозу на функціональний стан нирок у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу Науково-практична конференція для лікарів Харківського регіону «Інноваційні підходи в лікуванні та профілактиці ендокринних захворювань» у рамках реалізації науково-освітнього проекту «Український ендокринологічний практикум» (Харків 4 липня 2024): 22 (*Особистий внесок: набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення результатів дослідження, підготовка тез до публікації*).
14. Верещинська А. П. Коморбідність дисфункції щитоподібної залози та цукрового діабету 2 типу: вплив на перебіг діабетичної хвороби нирок. «Актуальні питання діагностики та лікування внутрішніх хвороб на прикладі клінічного випадку» березень – травень 2023; 49-51 (*Особистий внесок: набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення результатів дослідження, підготовка тез до публікації*).
15. Верещинська А. П., Урбанович А. М Функціональний стан нирок у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та гіпертиреозом. Міжнародна міждисциплінарної науково-практичної internet конференція до «Медичні та біологічні науки: міждисциплінарний аспект» (Харків 17 жовтня 2024) (*Особистий внесок: набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення результатів дослідження, підготовка тез до публікації*).



## ЗМІСТ

Перелік скорочень, умовних позначень, символів, одиниць і термінів	
ВСТУП	
РОЗДІЛ 1. ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ В ПАЦІЄНТІВ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ ТА ДІАБЕТИЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК (огляд літератури)	
1.1. Цукровий діабет 2 типу – патогенез, епідеміологія і медико-соціальні аспекти	
1.2. Діабетична хвороба нирок - провідне ускладнення цукрового діабету 2 типу	
1.3. Вплив діабетичної хвороби нирок на функціональний стан щитоподібної залози	
1.4. Функціональний стан щитоподібної залози та його вплив на прогресування захворювань нирок	
1.5. Проадреномедулін як маркер прогресування судинних уражень при ЦД 2 типу	
1.6 Сучасні підходи до лікування ДХН та дисфункції ЩЗ пацієнтів із ЦД 2 типу	
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	
2.1. Дизайн дослідження	
2.2 Методи встановлення діагнозів	
2.3. Клінічна характеристика учасників дослідження	
2.4. Методи дослідження	
РОЗДІЛ 3. ФУНКЦІОНАЛЬНІ ТА СТРУКТУРНІ ПОРУШЕННЯ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ У ПАЦІЄНТІВ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ ТА ДІАБЕТИЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК	
3.1 Вікові та статеві показники у хворих з ЦД 2 типу з різним ступенем прогресування ДХН	

3.2 Динаміка метаболічних параметрів у хворих на ЦД 2 типу залежно від ступеня прогресування ДХН	
3.3 Оцінка функціонального стану нирок у хворих на ЦД 2 типу залежно від ступеня прогресування ДХН.	
3.4 Характеристика функціонального стану щитоподібної залози у пацієнтів з ЦД 2 типу та ДХН	
3.5 Особливості ультразвукової структури нирок і щитоподібної залози у пацієнтів із ЦД 2 типу та ДХН	
3.6 Аналіз кореляційних зав'язків між показниками функціонального стану нирок та рівнями тиреоїдних гормонів у хворих на ЦД 2 типу	
<b>РОЗДІЛ 4. ПОКАЗНИКИ ФУНКЦІЇ НИРОК У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ ЗАЛЕЖНО ВІД ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ</b>	
4.1 Вікові та статеві показники у хворих на ЦД 2 типу з різним функціональним станом щитоподібної залози	
4.2 Аналіз показників функціонального стану щитоподібної у хворих на ЦД 2 типу	
4.3 Динаміка метаболічних параметрів у хворих на ЦД 2 типу залежно від функціонального стану щитоподібної залози	
4.4 Характеристика функціональних порушень нирок у хворих на ЦД 2 типу залежно від функціонального стану щитоподібної залози	
4.5 Вплив функціонального стану щитоподібної залози на порушення ниркової функції у хворих на ЦД 2 типу	
4.6 Аналіз кореляційних зав'язків між рівнями тиреоїдних гормонів (ТТГ, FT4, FT3), метаболічними параметрами та показниками функції нирок у хворих на ЦД 2 типу	
<b>РОЗДІЛ 5. ДІАГНОСТИЧНА ЗНАЧУЩІСТЬ ПРОАДРЕНОМЕДУЛІНУ В ПАЦІЄНТІВ ЗІ ЦУРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ ТА ДІАБЕТИЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК</b>	

5.1. Аналіз рівня Pro-ADM у пацієнтів із ЦД 2 типу, залежно від ступеня прогресування ДХН	
5.2 Залежність рівня Pro-ADM від метаболічних параметрів, функціонального стану нирок та статі у хворих на ЦД 2 типу	
РОЗДІЛ 6. КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ РІВНЯ ПРОАДРЕНОМЕДУЛІНУ В ПАЦІЄНТІВ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ ТА ДИСФУНКЦІЄЮ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ	
6.1. Аналіз рівня Pro-ADM в групах пацієнтів з ЦД 2 типу залежно від функціонального стану ЩЗ та статевих особливостей.	
6.2 Кореляційний взаємозв'язок рівня Pro-ADM з показниками функціонального стану ЩЗ та метаболічних параметрів у хворих на ЦД 2 типу	
РОЗДІЛ 7. ОПТИМІЗАЦІЯ СКРИНІНГУ ТА ТЕРАПЕВТИЧНИХ ПІДХОДІВ ДО ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ, ДІАБЕТИЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК ТА ДИСФУНКЦІЄЮ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ	
7.1 Обґрунтування модифікованого комплексного індивідуалізованого лікування з врахуванням отриманих даних	
7.2 Оцінка ефективності терапії коморбідного гіпотиреозу у лікуванні ЦД 2 типу та ДХН	
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ	
ВИСНОВКИ	
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	
ДОДАТКИ	
Додаток А Список публікацій здобувача за темою дисертації	
Додаток Б Акти впровадження у лікувальний та навчальний процес	

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

AIT –	Автоімунний тиреоїдит
AT –	Артеріальний тиск
AT до ТПО –	Антитіла до тиреоїдної пероксидази
AT до рТТГ –	Антитіла до рецептора ТТГ
ДХН –	Діабетична хвороба нирок
ІМТ –	Індекс маси тіла
ЛПНЩ –	Ліпопротеїди низької щільності
іНЗКТГ-2 –	Інгібітори натрій-глюкозного котранспортера 2-го типу
РААС –	Ренін-ангіотензинове співвідношення
рШКФ –	Розрахункова швидкість клубочкової фільтрації
САК –	Співвідношення альбуміну до креатиніну в сечі
T3 –	Трийодтиронін
T4 –	Тироксин
ТТГ –	Тиреотропний гормон
УЗД –	Ультразвукове дослідження
ХХН –	Хронічна хвороба нирок
ЦД 2 типу –	Цукровий діабет 2 типу
ШКФ –	Швидкість клубочкової фільтрації
ЩЗ –	Щитоподібна залоза
FT3 –	Вільний трийодтиронін
FT4 –	Вільний тироксин
аГПП-1 –	Агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1
HbA1c –	Глікований гемоглобін
KDIGO –	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
NO –	Оксид азоту
Pro-ADM –	Проадреномедулін

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Цукровий діабет (ЦД) є поширеним захворюванням обміну речовин, поширеність якого швидко зростає. Згідно з аналізом світових тенденцій, за останні 25 років поширеність ЦД 2 типу зросла вдвічі серед чоловіків і на 60% серед жінок. За даними IDF у Європі налічується 61 мільйон осіб з ЦД, з яких більше 90 % це пацієнти з ЦД 2 типу [78, 96]. ЦД 2 типу має високу соціальну значимість, яка полягає в ранній інвалідизації та підвищеній смертності, внаслідок розвитку стійких ускладнень [10].

ЦД 2 типу - хронічне метаболічне захворювання, що характеризується комплексними порушеннями вуглеводного, білкового та ліпідного обміну. Основними патогенетичними механізмами розвитку є стійка гіперглікемія, інсулінорезистентність периферичних тканин та підвищена ниркова реабсорбція глюкози [112, 9]. Сукупність цих метаболічних розладів є в основі розвиток мікро-та макроангіопатій, які уражають всі органи, викликаючи системні порушення [85, 111, 116]. ЦД 2 типу належить до швидко прогресуючих захворювань, що зумовлюють розвиток тяжких ускладнень, серед яких ДХН є одним із найпоширеніших і найбільш значущих з огляду на його вплив на прогноз пацієнтів.

ДХН - тяжке та поширене хронічне мікросудинне ускладнення ЦД, яке протягом життя розвивається у половини пацієнтів з ЦД 2 типу. У всьому світі ДХН є основною причиною розвитку термінальної стадії хронічної ниркової недостатності [67, 217]. Термін ДХН охоплює широкий спектр патологічних змін, зокрема гломерулярні, тубулоінтерстиціальні та судинні ураження, які є наслідком як гіперглікемії, так і супутніх метаболічних та гемодинамічних порушень. Це прогресуюче, необоротне ускладнення ЦД, яке порушує видільну, синтетичну та метаболічну функцію нирок [127, 205].

Дисфункція ЩЗ, яка охоплює функціональні та структурні порушення, належить до найбільш поширених ендокринних захворювань, поступаючись за поширеністю лише ЦД. Її клінічне значення обумовлене високою коморбідністю

з ЦД 2 типу та порушеннями функції нирок, що утворюють складний патофізіологічний зв'язок у контексті ендокринної системи [97]. Порушення функції ЩЗ при ДХН є наслідком взаємодії між метаболічними та гормональними порушеннями. Поширеність дисфункції ЩЗ у хворих на ЦД 2 типу на 13,4 % вища, ніж пацієнтів без ЦД 2 типу, та варіює в межах 5,5% до 75% [43, 64, 79, 187].

Причина дисфункції ЩЗ у пацієнтів із ДХН є складною проблемою, яка остаточно не вивчена. Проте дослідники вказують на те, що у пацієнтів з ДХН частіше розвивається гіпотиреоз ніж гіпертиреоз. Це зумовлено метаболічними порушеннями, які виникають у процесі прогресування ниркової недостатності [2, 64, 115]. Зміни рівня гормонів ЩЗ корелюють із показниками функціонального стану нирок: рШКФ та САК. Хоча точний механізм взаємодії між патологією ЩЗ та захворюваннями нирок при ЦД 2 типу залишається до кінця не з'ясованим, наукові дані свідчать про існування двонаправленого зв'язку між цими патологіями [31, 138]. У пацієнтів із прогресуючим ураженням нирок на тлі ЦД 2 типу значно частіше, ніж у загальній популяції, виявляються ультразвукові зміни структури ЩЗ, зокрема багатовузлового зобу або одиничних вузлових утворень, а також ультразвукові ознаки АІТ [27].

**Зв'язок роботи з науковими програмами.** Дисертаційна робота виконана у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького і є фрагментом науково-дослідних робіт кафедри ендокринології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Патологія дихальної, серцево-судинної та травної систем у хворих з цукровим діабетом та ожирінням: особливості патогенезу, діагностики та лікування» (державний реєстраційний № 0116U004505), (2015 – 2019); “Особливості патогенезу, діагностики та лікування захворювань серцево-судинної, травної, ендокринної та дихальної систем в клініці та експерименті” (державний реєстраційний № 0120U002142), (2020 – 2024). Дисертантка є співвиконавцем науково-дослідної роботи.

**Мета дослідження** - Дослідити особливості функціонального стану щитоподібної залози у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу та діабетичною хворобою нирок, а також удосконалити алгоритм ведення дисфункції щитоподібної залози в цієї категорії хворих.

**Завдання дослідження:**

1. Визначити характер функціональних та структурних порушень ЩЗ у хворих на ЦД 2 типу з ДХН;
2. Вивчити чи наявний зв'язок між рівнем гормонів ЩЗ та показниками функції нирок у осіб із ЦД 2 типу в пацієнтів з різним функціональним станом ЩЗ.
3. Вивчити особливості вмісту Pro - ADM, у хворих на ЦД 2 типу та різним ступенем прогресування ДХН.
4. Дослідити рівень Pro - ADM у пацієнтів з ЦД 2 типу, залежно від функціонального стану ЩЗ.
5. Вдосконалити підходи до ранньої діагностики та лікування дисфункцій ЩЗ у пацієнтів з ЦД 2 типу та ДХН.

**Об'єкт дослідження:** дисфункція ЩЗ у хворих на ЦД 2 типу та ДХН.

**Предмет дослідження:** клінічно-анамнестичні дані; оцінка ризику прогресування ДХН за рівнем рШКФ та категорією альбумінурії; поширеність дисфункцій ЩЗ серед пацієнтів з ЦД 2 типу та ДХН; функціональний стан ЩЗ за результатами рівня тиреоїдних гормонів; структури ЩЗ за даними УЗД залози; взаємозв'язки між показниками функції нирок та функціонального стану ЩЗ; вміст у периферичній крові Pro – ADM; стратегія та тактика лікування ЦД 2 типу з ДХН та дисфункцією ЩЗ; оцінка впливу левотироксину на функцію нирок і метаболічні показники.

**Об'єм дослідження:** проспективна діагностика функціонального стану ЩЗ у 146 пацієнтів, з яких 21 пацієнтів з вперше виявленим ЦД 2 типу (група порівняння) та 125 пацієнтів (основних груп) з ЦД 2 типу та різним ризиком прогресування ДХН.

### **Методи дослідження:**

- Загальноклінічні методи – проведення фізикального обстеження захворювання, збір анамнезу та скарг, вимірювання антропометричних показників із розрахунком індексу маси тіла (ІМТ).
- Біохімічні методи – визначення рівнів загального холестерину, креатиніну, сечовини.
- Хроматографічні методи – визначення рівня глікованого гемоглобіну (HbA1c).
- Імуноферментний аналіз (ІФА) – визначення рівнів тиреотропного гормону (ТТГ), вільного трийодтироніну (FT3), вільного тироксину (FT4), антитіл до тиреоїдної пероксидази (АТ до ТПО), антитіл до рецепторів ТТГ (АТ до рТТГ), проадреномедулін (Pro-ADM).
- Інструментальні методи – ультразвукове дослідження (УЗД) щитоподібної залози для оцінки її об'єму та структурних змін.
- Статистичні методи – розрахунок середньої величини і стандартних відхилень, медіани, однофакторний дисперсійний аналіз (ANOVA), оцінка кореляційних зв'язків.

**Дисертаційна робота** виконана на кафедрі ендокринології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Клінічну частину роботи та набір матеріалу здійснювали на клінічній базі кафедри КНП ЛОР «Львівському обласному державному клінічному лікувально-діагностичному ендокринологічному центрі», набір клінічного матеріалу зроблено за період з лютого 2022 р. по квітень 2023 р.

### **Наукова новизна одержаних результатів.**

1. Вперше проведено комплексне дослідження взаємозв'язку функціонального стану ЩЗ та параметрів функціональної здатності нирок у пацієнтів із ЦД 2 типу та ДХН в українській популяції. Встановлено достовірне підвищення рівня ТТГ та зниження рівнів FT3 і FT4 відповідно до ризику прогресування ДХН.



2. Вперше встановлено, що рівень АТ до ТПО достовірно підвищується відповідно до прогресування ДХН, що зумовлено тісним взаємозв'язком між ендотеліальною дисфункцією та аутоімунними порушеннями ЩЗ. Додатково це взаємозв'язок підтверджено наявністю прямої кореляції між рівнем АТ до ТПО та альбумінурією за даними САК, що вказує на значення ендотеліальної дисфункції у патогенезі аутоімунних процесів при коморбідному перебігу ЦД 2 типу та ДХН.
3. Вперше продемонстровано, що пацієнти із ЦД 2 типу та ДХН мають високу поширеність структурних змін ЩЗ за даними ультразвукового дослідження. Спостерігається достовірне збільшення об'єму ЩЗ відповідно до прогресування ДХН та високу частоту вузлових утворень 43,8 % і змін, характерних для АІТ 20,5 %. У пацієнтів з дуже високим ризиком прогресування ДХН 100% зміни структури ЩЗ на УЗД.
4. Вперше проаналізовано частоту функціональних змін ЩЗ у пацієнтів з різним ризиком прогресування ДХН, виявлено що у пацієнтів з помірним ризиком прогресування ДХН переважно спостерігався гіпертиреоз, що може бути пов'язано з компенсаторним підвищенням тиреоїдних гормонів при початкових проявах ДХН. А у пацієнтів з дуже високим ризиком прогресування ДХН переважно виявлено гіпотиреоз.
5. Встановлено, що зниження функціонального стану ЩЗ (гіпотиреоз) у пацієнтів із ЦД 2 типу та ДХН супроводжується прогресуючим зниженням функцій нирок, що достовірно сприяє підвищенню рівня креатиніну, сечовини, САК та зниження рШКФ.
6. Поглиблене вивчення ролі проадреномедуліну (Pro-ADM) як маркера ендотеліальної дисфункції у пацієнтів з ЦД 2 типу та ДХН. Виявлено, що Pro-ADM демонстрував найвищий показник у пацієнтів з дуже високим ризиком прогресування ДХН.

7. Вперше оцінено рівень Pro-ADM у пацієнтів з ЦД 2 типу, ДХН та різним функціональним станом ЩЗ. Доведено, що рівень даного біомеркара достовірно найвищий у пацієнтів з поєднаним гіпотиреозом.
8. Обґрунтована доцільність використання левотироксину у пацієнтів з ЦД 2 типу, ДХН та гіпотиреозом, що дозволяє покращити контроль за рівнем ТТГ, HbA1c, загального холестерину, а також покращити функціональний стан нирок (зниження рівня САК та покращення рШКФ).

**Практичне значення роботи** полягає у доведенні необхідності рутинної оцінки функціонального стану ЩЗ у пацієнтів з ЦД 2 типу та ДХН. Врахування виявлених дисфункцій ЩЗ дозволяє персоналізувати лікувальну тактику та провести корекцію виявлених змін. З врахуванням отриманих результатів дослідження, розроблено та обґрунтовано модифіковану схему медикаментозного лікування пацієнтів із поєднаним ЦД 2 типу з ДХН та гіпотиреозом, що включає регулярний контроль глікемії, застосування метформіну, іНЗКТГ-2, аГПП-1 та обов'язкове призначення левотироксину. Показано високу клінічну ефективність рекомендованої терапії. Обґрунтовано доцільність проведення УЗД ЩЗ у пацієнтів із ЦД 2 типу та ДХН для виявлення структурних змін залози та їх потенційний вплив на функціональний стан ЩЗ.

Доведено необхідність визначення рівня Pro-ADM у хворих із ЦД 2 типу та ДХН. Встановлено, що його рівень є достовірно найвищим у пацієнтів з дуже високим ризиком прогресування ДХН, що дозволяє розглядати його як перспективний біомаркер ендотеліальної дисфункції та порушення мікроциркуляції у пацієнтів із ЦД 2 типу.

**Впровадження в практику результатів дослідження.** Результати дослідження впроваджено у роботу Філії «Центр ендокринологічного здоров'я» КНП ЛОР «Львівський обласний клінічний діагностичний центр», клініка ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», КНП "Вінницький обласний клінічний ендокринологічний центр

Вінницької обласної Ради". Основні наукові результати дисертаційної роботи впроваджені до навчального кафедри ендокринології, кафедри пропедевтики внутрішньої медицини та кафедри сімейної медицини Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, а також кафедри ендокринології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, в », клініка ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України».

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота є самостійною науковою працею автора. Спільно з науковим керівником обрано напрямок наукового дослідження, тему дисертації, визначено мету та завдання, складено план дослідження. Дисертантка особисто провела патентно-інформаційний пошук та аналіз наукової україномовної та іншомовної літератури за темою дисертації, виконала набір тематичних хворих, беручи безпосередню участь у клінічному та інструментальному обстеженні пацієнтів, створила електронну базу даних, провела статистичний та концептуальний аналіз, систематизувала результати, здійснила їх узагальнення, сформулювала висновки і практичні рекомендації. Дисертанткою самостійно написано усі розділи дисертації. У друкованих працях, виконаних у співавторстві з науковим керівником, здобувачці належали набір клінічного матеріалу, опрацювання та аналіз результатів, написання статей. Забезпечено впровадження результатів дослідження та розроблених рекомендацій в практику. Авторка дисертації не використовувала ідей та наукових розробок співавторів опублікованих праць. Права співавторів публікацій не порушені, конфлікти інтересів відсутні.

**Оприлюднення результатів дисертації.** Результати дослідження оприлюдненні та обговорені на 26-ому Європейському конгресі ендокринологів (European Congress of Endocrinology, Stockholm, Sweden, 2024); науково-практичній конференції «Досягнення та перспективи експериментальної так лінійної ендокринології», Харків, 21-22.03.2024; XXVIII конгресі студентів та молодих учених «Майбутнє за наукою», Тернопіль, 8 – 10 квітня 2024; Буковинського Міжнародного конгресу студентів і молодих учених, Чернівці, 2-

5 квітня 2024; Матеріали XXI Міжнародної науково -практичної студентської конференції “Uzhhorod medical students conference”, Ужгород 17-18 квітня 2024; Науково-практична конференція «Інноваційні підходи в лікуванні та профілактиці ендокринних захворювань», Харків 4 липня 2024.

**Апробацію дисертації** проведено на засіданні кафедри ендокринології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол № 11 від 11.03.2025).

**Публікації.** Основні результати дослідження оприлюднені у 15 наукових праць, із них: 5 статей, 3 з яких було опубліковано у журналах, що входять до наукометричних баз Scopus та Web Of Science, 2 статті входять у перелік наукових фахових видань України; 10 тез у матеріалах з'їздів, конгресів і науково-практичних конференцій.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертаційна робота складається з анотацій українською та англійською мовами, вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, п'ятьох розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів, висновків і практичних рекомендацій, списку використаних джерел, додатків. Дисертація викладена на 220 сторінках, основний текст займає 179 сторінок, ілюстрований 32 таблицями та 29 рисунками. Список використаних джерел налічує 245 посилань, з них 7 кирилицею та 238 латиницею.

## РОЗДІЛ 1

# ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ В ПАЦІЄНТІВ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ ТА ДІАБЕТИЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК (огляд літератури)

### 1.1. Цукровий діабет 2 типу – патогенез, епідеміологія і медико-соціальні аспекти

ЦД 2 типу – це поєднання порушень усіх видів обміну, при яких глюкоза, як джерело енергії, у надлишку виробляється внаслідок порушеного глюконеогенезу і глікогенолізу, а також недостатньо використовується через дисфункцію  $\beta$ -клітин підшлункової залози. Це призводить до стійкої гіперглікемії, яка проявляється в різних формах і зумовлює порушення вуглеводного обміну [8, 175]. Водночас ЦД супроводжується порушеннями білкового і ліпідного видів обміну, що спричиняє розвиток ендотеліальної дисфункції та атеросклерозу. Сукупність цих метаболічних розладів є в основі розвитку мікро-та макроангіопатій, які уражають всі органи, викликаючи системні порушення [92, 120, 127]. ЦД 2 типу належить до швидко прогресуючих захворювань, які призводять до хронічних ускладнень, таких як: ДХН, діабетична ретинопатія, діабетична невропатія, діабетична енцефалопатія, різноманітні серцево-судинні захворювання [147, 224].

ЦД 2 типу входить до четвірки провідних причин смертності у світі, поступаючись лише серцево-судинним та онкологічним захворюванням. Він збільшує вірогідність смерті від супутніх захворювань — до трьох разів [8, 23]. Поширеність ЦД 2 типу в світі спричиняє значний вплив на індивідуальний рівень захворюваності та смертності, а також створює серйозний тягар для системи громадського здоров'я та глобальної охорони здоров'я [52].

За даними Міжнародної діабетичної федерації (IDF), поширеність ЦД 2 типу стрімко зростає, становлячи на сьогодні 10,5% населення світу. У 2019 році кількість людей, які були вражені ЦД 2 типу, становила 463 мільйони осіб, у 2021 році цей показник зріс до 537 мільйонів. За прогнозами IDF, до 2030 року

кількість хворих може досягти 643 мільйонів, а до 2045 року — 783 мільйонів, що відображає постійне зростання поширеності ЦД в усіх регіонах світу [85].

Поширеність ЦД 2 типу неухильно зростає серед обох статей. За даними епідеміологів у 2019 році стандартизоване за віком глобальне поширення ЦД 2 типу становило приблизно 9,6% у чоловіків і 9,0% у жінок від загальної чисельності населення світу [174]. Серед популяції молодого та середнього віку, частота ЦД 2 типу є вищою серед чоловіків порівняно з жінками [101, 104, 155]. Водночас, зі збільшенням віку, у жінок відбувається прискорене зростання поширеності захворювання. Це спричинено гормональними змінами, характерними для періоду менопаузи (зазвичай після 50 років). Зниження рівня естрогенів у цьому періоді сприяє розвитку інсулінорезистентності, центрального ожиріння та гіперглікемії, що є основними патогенетичними факторам розвитку ЦД 2 типу [79].

Традиційно вважався, що ЦД 2 типу розвивається у дорослих, зазвичай після 45 років. Однак протягом останніх кількох десятиліть поширеність захворювання серед молодих людей (у віці до 40 років) значно зросла і зараз становить 15–20% усіх пацієнтів з ЦД 2 типу [135]. При цьому віковий пік глобальної поширеності ЦД у світі становить 75–79 років [155].

Зростання захворюваності на ЦД 2 типу серед населення світу, обумовлено багатьма факторами, а саме: генетична схильність, екологічні та професійні особливості, зниження фізичної активності, нераціональне та незбалансоване харчування, шкідливі звички, такі як паління та вживання алкоголю [23, 31, 155]. Водночас сучасні епідеміологічні дослідження свідчать, що глобальне зростання поширеності ЦД 2 типу головним чином зумовлено збільшенням ІМТ та підвищенням частоти ожиріння серед осіб усіх вікових груп [24, 111]. Ожиріння збільшує ризик розвитку й суттєво погіршує перебіг ЦД 2 типу, прискорюючи прогресування метаболічних порушень [173]. Патогенетичні механізми, що об'єднують ці два захворювання, включають інсулінорезистентність та запальні процеси [57, 193].

## 1.2. Діабетична хвороба нирок - провідне ускладнення цукрового діабету 2 типу

У зв'язку з глобальним зростанням поширеності та тривалості перебігу ЦД 2 типу [85], спостерігається прогнозоване збільшення частоти ХХН, спричиненої ЦД, що отримала назву ДХН. Це тяжке та поширене хронічне мікросудинне ускладнення ЦД, яке протягом життя розвивається у половини пацієнтів з ЦД 2 типу та третини пацієнтів з ЦД 1 типу. У всьому світі ДХН є основною причиною хронічної хвороби нирок (ХХН) і 40- 50% випадків термінальної стадії хронічної ниркової недостатності [71, 236]. На даний час у країнах Європи близько 25 - 30% пацієнтів з ДХН потребують замісної ниркової терапії у вигляді діалізу та/або трансплантації. Прогнозується, що до 2030 року кількість пацієнтів із ДХН у світі подвоїться, досягнувши 5,4 млн осіб. Це суттєво впливає на якість та тривалість життя таких пацієнтів, погіршуючи їхній функціональний стан та соціальну адаптацію. Крім того, лікування ДХН є суттєвим навантаженням для систем охорони здоров'я, зумовлюючи високі економічні витрати, тривалу медичну реабілітацію та підтримку таких пацієнтів [49, 55, 66, 95].

ДХН є узагальненим терміном, що використовується для опису всіх типів ураження нирок, які виникають у пацієнтів із ЦД. Цей термін охоплює широкий спектр патологічних змін, зокрема гломерулярні, тубулоінтерстиціальні та судинні ураження, які є наслідком як гіперглікемії, так і супутніх метаболічних та гемодинамічних порушень. Це прогресуюче, необоротне ускладнення ЦД, яке порушує видільну, синтетичну та метаболічну функцію нирок [139, 224].

Класифікація та визначення ДХН змінювалися з часом. Багато дослідників описували розвиток ДХН через різні фенотипи ураження, що відрізняються специфічними патогенетичними особливостями, а саме: неальбумінурійне порушення функції нирок (НАПН), прогресуюче зниження функції нирок (ПЗФН) та класичний альбумінурійний фенотип (АФ) [40, 95, 185, 245].

НАПН описує форму ураження нирок, яка характеризується зниженням розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ) без значного

підвищення рівня альбуміну в сечі [183]. У таких пацієнтів, вищий індекс ниркового артеріального опору й більш виражене ураження внутрішньониркових артерій [131, 245]. Цей фенотип менш типово асоціюється з класичною гломерулярною патологією, однак може бути зумовлений іншими механізмами ураження нирок. НАПН є гетерогенним захворюванням із багатофакторним та складним патогенезом. До ймовірних причин розвитку належать генетичні фактори, ураження судинної системи, внутрішньонирковий артеріосклероз, легкі форми тубулярного ураження, запальні процеси, а також вплив метаболічного синдрому та артеріальної гіпертензії [38, 131]. Це мікросудинне ускладнення частіше трапляється у пацієнтів з ЦД 2 типу старшого віку з меншою тривалістю захворювання. Саме тому припускається, що ключовою причиною розвитку НАПН є не хронічна гіперглікемія, а мультифокальний атеросклероз та вікове підвищення жорсткості судин [10]. Щорічна втрата ШКФ у пацієнтів із НАПН становить 0,6–4,6 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> на рік, що відображає відносно повільне прогресування захворювання. Натомість при АФ цей показник є значно вищим і досягає 5,0–6,0 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> на рік, що свідчить про більш агресивний перебіг і швидке погіршення функції нирок [51]. Додатково, існує припущення, що НАПН може бути ранньою стадією класичної альбумінуричної форми ДХН [10, 183].

ПЗФН є нетиповим фенотипом ДХН, бо його розвиток не відповідає класичній стадійності прогресування захворювання та не завжди корелює з тривалістю чи тяжкістю перебігу ЦД. Цей фенотип характеризується стрімкою втратою фільтраційної та екскреторної функції нирок, що призводить до накопичення токсичних метаболітів у крові, поглиблення метаболічних порушень і швидкого переходу до ХНН [115, 245]. Частою причиною розвитку ПЗФН у пацієнтів з ЦД є супутня недіабетична патологія нирок (інтерстиціальний нефрит, хронічний пієлонефрит, гломерулонефрит або нефросклероз), яка значно погіршує функціональний стан нирок та сприяє прогресивному зниженню рШКФ [3, 114]. Ці патології посилюють тубулоінтерстиціальні зміни та судинні порушення, які виходять за межі типового діабетичного ураження нирок.



На сьогоднішній день у клінічній практиці основним орієнтиром для діагностики та оцінки ДХН залишається класичний АФ. Цей підхід, згідно останніми міжнародними рекомендаціями, базується на визначенні таких ключових критеріїв: прогресуючого зниження рШКФ  $<60$  мл/хв/1,73м<sup>2</sup>, та збільшення рівня альбумінурії  $\geq 30$  мг/г, що триває більше 3 місяців [95, 108]. Ці параметри є основними для раннього виявлення та моніторингу ДХН, що дозволяє оптимізувати стратегії лікування та прогнозування прогресування захворювання.

Найточнішим індикатором функціонального стану нирок є ШКФ, яка показує здатність нефронів виконувати фільтраційну функцію. Цей параметр дорівнює сумі швидкостей фільтрації функціонуючих нефронів нирки і демонструє об'єм плазми, що фільтрується нирками за одиницю часу. У клінічній практиці ШКФ зазвичай виражається в мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> поверхні тіла. У здорових людей ШКФ становить приблизно 120 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, що відповідає нормальному функціонуванню нирок. Зниження цього показника свідчить про прогресуюче ураження ниркової тканини, зокрема при ДХН, та корелює з втратою функціонуючих нефронів [39, 118].

Альбумінурія це посилена екскреція альбуміну із сечею  $\geq 30$  мг/г, більш точної оцінки цього показника використовується альбумін-креатинінове співвідношення (САК), яке стандартизує результат, враховуючи концентрацію креатиніну. САК вважається найкращим методом для раннього виявлення уражень нирок, оскільки він є чутливим маркером ендотеліальної дисфункції та пошкодження гломерулярного бар'єра, який часто проявляється на ранніх етапах ДХН. Важливо відзначити, що наявність альбуміну в сечі може бути ознакою ушкодження нирок, навіть якщо рШКФ є «нормальною» [13, 39, 91].

Ці два показники є взаємодоповнюваними та широко використовуються у клінічній практиці для діагностики та моніторингу прогресування ниркових уражень при ЦД. Така класифікація є універсальною, стандартизованою та

широко застосовуваною в міжнародних рекомендаціях, включаючи настанови KDIGO та ADA останніх років [8, 108].

Згідно з рекомендаціями KDIGO 2020/2022/2024, ДХН класифікують за ступенем ризику прогресування, використовуючи поєднання категорій альбумінурії та рШКФ. Розрізняють чотири ступеня ризику: низький, помірний, високий та дуже високий [95, 108], які вказано в табл. 1.2 . Вони вказують на ступінь важкості ДХН та потенційні наслідки для пацієнтів із ЦД 2 типу.

Таблиця 1.2.

### Класифікація ризику прогресування ДХН відповідно до категорій KDIGO

Категорії рШКФ (мл/хв/1,73м <sup>2</sup> )		Категорія альбумінурії (САК) мг/г		
		A1	A2	A3
		< 30	30 -299	≥ 300
G1	≥ 90	1	1	2
G2	89-60	1	1	2
G3a	59-45	1	2	3
G3b	44-30	2	3	3
G4	15-29	3	3	4+
G5	<15	4+	4+	4+

Примітка: 1 – помірний ризик, 2 – високий ризик, 3 і 4 – дуже високий ризик.

Водночас, важливо розуміти, що ДХН є гетерогенним захворюванням із складним і багатофакторним патогенезом, який визначається взаємодією немодифікованих і модифікованих факторів ризику. До немодифікованих факторів належать генетична схильність, стать, вік, вік початку захворювання та тривалість цукрового діабету. Ці фактори визначають базовий ризик розвитку ДХН, впливаючи на схильність до ураження нирок та швидкість прогресування хвороби. Модифіковані фактори відіграють ключову роль у патогенезі не лише в патогенезі ДХН, але й у розвитку серцево-судинних захворювань. До них

належать: контроль рівня глікемії, АТ, дисліпідемію, ожиріння, інсулінорезистентність, хронічне запалення. Ці фактори можуть бути скориговані в рамках профілактичних і лікувальних заходів, що відкриває можливості для зниження ризику прогресування ДХН [31, 71, 175].

Хронічна гіперглікемія, яка є однією з ключових ланок патогенезу ЦД, запускає каскад патофізіологічних змін, що спричиняють порушення мікроциркуляції, зниження кровопостачання та функціональну недостатність нирок [107]. Ураження мікроциркуляторного русла при ЦД відбувається через кілька взаємопов'язаних механізмів: потовщення базальних мембран капілярів клубочків (накопичення компонентів позаклітинного матриксу порушує нормальну дифузію газів та речовин), дисфункція ендотелію (зменшення продукції оксиду азоту (NO) призводить до вазоконстрикції та порушення кровотоку), підвищена проникність судин (структурні зміни у капілярах сприяють витоку білків у міжклітинний простір, що поглиблює запалення) [137, 224].

Іншою важливою ланкою патогенезу та доклінічною стадією ДХН є клубочкова гіперфільтрація, яка характеризується підвищенням внутрішньоклубочкового капілярного тиску. Вона розвивається у відповідь на порушення метаболізму, включаючи підвищення реабсорбції глюкози в проксимальних каналцях через активацію натрій-залежних котранспортерів глюкози та гіпертрофію каналців, які взаємодіють із механізмом тубулогломерулярного зворотного зв'язку. Це супрафізіологічне підвищення ШКФ, що визначається як перевищення значення ШКФ більш ніж на два стандартних відхилення від середнього рівня у здорових людей відповідного віку. Клубочкова гіперфільтрація виникає у 50% пацієнтів з ЦД 2 типу протягом перших п'яти років після діагностування захворювання. Вважається, що цей стан є не лише маркером раннього ураження нирок, але й важливим патогенетичним механізмом, який сприяє прогресуванню ДХН. Постійне перевантаження нефронів і тривалий вплив високого внутрішньоклубочкового тиску призводять до незворотних змін у структурі гломерулярного апарату,

зокрема до пошкодження подоцитів, потовщення базальної мембрани та гломерулосклерозу. Додатково, у пацієнтів із ЦД 2 типу підвищується рівень гормонів і вазоактивних речовин, які впливають на тонус передклубочкової та постклубочкової артеріол. Зміни судинного опору, спричинені цими речовинами, призводять до гіперфільтрації та поглиблюють пошкодження нефронів, сприяючи прогресуванню ДХН. Таким чином, клубочкова гіперфільтрація ініціює та прискорює процеси, які призводять до втрати нефронів і зниження функціонального резерву нирок при ЦД [71, 202, 225].

Супутніми ланками патогенезу ДХН є генетична схильність, яка зумовлена наявністю специфічних генів, які провокують біохімічне пошкодження ниркової тканини. До таких генів належать: ген ангіотензиногена, ген реніну, ген ангіотензинперетворюючого ферменту, ген гепарин-сульфат-протеоглікана, ген інтерлейкіну, ген каталази, ген параоксонази, синтаза NO, каталаза та гени запальних цитокінів (інтерлейкін-1, фактор некрозу пухлини- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )) [53]. Гемодинамічна дисфункція (патологічна активація ренін-ангіотензин-альдостеронова система (РААС) та ангіотензином II) представлена внутрішньоклубочковою гіпертензією, гіперфільтрацією, системним підвищенням АТ та формуванням фіброзних змін у нирках [184]. Метаболічні порушення, такі як: гіперглікемія за рахунок неферментативного гліколізування білків, оксидантного стресу, активації протеїнкінази-С, міоген-активуючої протеїнкінази, аденозинмонофосфат (АМФ) -активованої протеїнкінази, факторів росту, вазоактивних факторів, цитокінів, призводить до утворення фіброзу та альбумінурії [175, 244]. Гіперінсулінемія за рахунок активації інсуліноподібного фактора росту-1, трансформуючого фактору росту- $\beta$  та ендотеліну-1, стимулює утворення фіброзних процесів [90]. Дисліпідемія сприяє підвищенню рівня тригліцеридів, зниження концентрації ЛПВЩ та підвищення ЛПДНЩ, що провокує індукцію фіброгенезу, атеросклеротичним змінама судин та підвищенню САК. Гіперурикемія – підвищує концентрацію медіаторів запалення, знищує функцію подоцитів, що призводить до тубулярних ускладнень та гломерулосклерозу [167, 171]. Ендотеліальна дисфункція, спричинена

зменшенням концентрація ендотеліальної NO-синтази та провокує порушенню регуляції тонуусу судин та посиленню жорсткості судин, збільшує проходження альбуміну через клубочково-фільтраційний бар'єр [67, 185].

У науковій літературі [30, 67, 209] ДХН описують як п'ятистадійне ускладнення, які відображають прогресування захворювання. Варто зазначити, що перші три стадії ДХН не мають клінічних проявів та є безсимптомними [244]. В табл. 2, наведені основні характеристики кожної стадії:

Таблиця 2

### Характеристика стадій ДХН

Стадія	Назва	Характеристика	Діагностичні критерії
Перша	Гіперфункція нирок	Зберігається нормаальбумінурія та підвищена ШКФ	ШКФ >120 мл/хв/1,73м <sup>2</sup> ; альбумінурія <30 мг/г
Друга	Початкові структурні зміни	Потовщення клубочкових базальних мембран, зберігається висока ШКФ та нормаальбумінурія.	ШКФ 90–120 мл/хв/1,73 м <sup>2</sup> ; альбумінурія <30 мг/г.
Третя	Мікроальбумінурія	Помірне підвищення альбуміну в сечі, підвищений АТ, зниження ШКФ.	ШКФ 60–90 мл/хв/1,73 м <sup>2</sup> ; альбумінурія 30–300 мг/г.
Четверта	Макроальбумінурія	Значне підвищення альбумінурії, зниженням ШКФ, артеріальна гіпертензія, розвитком гістологічних змін нирки	ШКФ 30–60 мл/хв/1,73 м <sup>2</sup> ; альбумінурія >300 мг/г.
П'ята	Термінальна	Значне зниження ШКФ, стійка протеїнурія, високий АТ, клінічні прояви ХНН	ШКФ <30 мл/хв/1,73 м <sup>2</sup> ; протеїнурія >3,5 г/добу, високий рівень креатиніну.

### **1.3. Вплив діабетичної хвороби нирок на функціональний стан щитоподібної залози**

Дисфункція ЩЗ, яка охоплює функціональні та структурні порушення, належить до найбільш поширених ендокринних захворювань, поступаючись за поширеністю лише ЦД. Її клінічне значення обумовлене високою коморбідністю з ЦД 2 типу та порушеннями функції нирок, що утворюють складний патофізіологічний зв'язок у контексті ендокринної системи [105]. Порушення функції ЩЗ при ДХН є наслідком взаємодії між метаболічними та гормональними порушеннями. Поширеність дисфункції ЩЗ у хворих на ЦД 2 типу на 13,4 % вища, ніж пацієнтів без ЦД 2 типу [48, 86, 205], частота таких захворювань значно варіює залежно від популяційних та методологічних особливостей досліджень, та варіює в межах 5,5% до 75% [68]. За оцінками науковців, поширеність дисфункцій ЩЗ при ураженнях нирок коливається від 13% на ранніх стадіях до 70%, залежно від стадії уражень нирок [163]. За даними дослідників гендерні особливості також відіграють важливу роль: дисфункція ЩЗ частіше діагностується серед жінок (31,4%), ніж серед чоловіків (6,9%) із ЦД 2 типу [64, 140, 157].

ДХН чинить багатofакторний вплив на функціональний стан ЩЗ. Саме ДХН є єдиним мікросудинним ускладненням ЦД, яке має достовірний зв'язок із порушеннями функціонального стану ЩЗ. Згідно з дослідженнями, у пацієнтів із ДХН ризик розвитку дисфункції щитоподібної залози є у 4,8 рази вищим порівняно з пацієнтами, які мають інші ускладнення ЦД [154].

Відповідно, ДХН є визнаним фактором розвитку нетиреоїдної патології, що спричиняє порушення функції ЩЗ, яке характеризується змінами рівня тиреоїдних гормонів, за відсутності первинного захворювання ЩЗ [140, 180]. Подібно до ЦД, порушення функціонального стану ЩЗ є наслідком порушення регуляції секреції тиреоїдних гормонів. Регуляція гормонів ЩЗ включає ТТГ, Т4 і Т3, які є ключовими для підтримання нормальної функції ЩЗ та загального метаболізму організму. Дисбаланс цих гормонів може призвести до надмірної

метаболічної активності (гіпертиреозу, який супроводжується надлишком тиреоїдних гормонів) або до зниження метаболічної активності (гіпотиреозу, зумовленого недостатністю тиреоїдних гормонів [68]).

Зміни рівня гормонів ЩЗ корелюють із показниками функціонального стану нирок: рШКФ та САК. Хоча точний механізм взаємодії між патологією ЩЗ та захворюваннями нирок при ЦД 2 типу залишається до кінця не з'ясованим, наукові дані свідчать про існування двонаправленого зв'язку між цими патологіями [37, 150]. Гіпотиреоз є найпоширенішим порушенням функції ЩЗ цих пацієнтів та сягає близько 41,2 % [42, 106]. Крім того, встановлено, що поступове зниження рівня рШКФ асоціюється зі зростанням ризику гіпотиреозу: кожне зниження рШКФ на 10 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> пов'язане з підвищенням ризику гіпотиреозу на 18% [1, 76, 228]. Поширеність гіпертиреозу серед пацієнтів із ДХН є втричі вищою, ніж в загальній популяції (1,3%) , що становить близько 4,4% [48].

У пацієнтів із прогресуючим ураженням нирок на тлі ЦД 2 типу значно частіше, ніж у загальній популяції, виявляються ультразвукові зміни структури ЩЗ, зокрема багатовузлового зобу або одиничних вузлових утворень, а також ультразвукові ознаки АІТ [32]. За літературними даними, частота розвитку вузлових уражень ЩЗ серед пацієнтів із ЦД 2 типу досягає 50–60% [232, 242], що значно перевищує аналогічні показники серед осіб без ЦД та ниркової патології. Ожиріння та гіперлептинемія є важливими тригерами патологічних змін у ЩЗ, оскільки підвищують рівень прозапальних цитокінів, які індукують вазодилатацію та підвищену проникність кровоносних судин ЩЗ, що сприяє морфологічним змінам у тиреоїдній тканині та утворенню вузлів [188, 241]. Гіперглікемія та гіперхолестеринемія також відіграють значну роль у формуванні вузлових уражень ЩЗ. Проте точні патофізіологічні механізми їх впливу на структуру ЩЗ залишаються недостатньо з'ясованими та потребують подальших досліджень [121]. Важливим фактором розвитку вузлових утворень ЩЗ є підвищений рівень ТТГ, що може бути зумовлений зниженою функцією ЩЗ або підвищеною лептинемією [74, 121]. Мікроальбумінурія також є важливим

фактором ризику формування вузлових змін ЩЗ у пацієнтів із ДХН [20], що може свідчити про зв'язок між порушенням функції нирок та змінами мікроциркуляції, а також метаболізму в ЩЗ.

**Гіпотиреоз** - це клінічний синдром, який виникає внаслідок недостатньої функціональної активності ЩЗ, що призводить до зниження секреції тиреоїдних гормонів Т4 та Т3. Захворювання характеризується підвищенням рівня ТТГ та зниженням рівнів вільних тиреоїдних гормонів (FT3 і FT4) у плазмі крові. Цей стан супроводжується уповільненням метаболічних процесів і дисфункцією різних органів і систем організму [9, 40].

Основними причинами порушення функціонального стану ЩЗ, зокрема гіпотиреозу у пацієнтів із ЦД 2 типу та ДХН є багатофакторні метаболічні, ендокринні та токсичні механізми, включаючи порушення регуляції ТТГ, зменшення рівня Т3, порушення периферичної конверсії Т4 і зниження рівня тиреоїд-зв'язуючих білків через гіпоальбумінемію та протеїнурію, вплив уремічних токсинів на метаболізм тиреоїдних гормонів, зниження активності натрієво-калієвої помпи та секреції йодидів, а також такі системні порушення, як гіперінсулінемія, гіперглікемія та гіперлептинемія, які комплексно впливають на тиреоїдний гомеостаз [1, 68, 103, 140, 144, 137].

Метаболічні порушення при ДХН мають значний вплив на рівень ТТГ та периферичну конверсію тироксину у трийодтиронін, що є важливим аспектом регуляції тиреоїдних гормонів. Хронічна гіперглікемія порушує нормальні механізми регуляції добових ритмів гормонів, що обумовлено гіперактивацією гіпоталамо-гіпофізарної-тиреоїдної осі за рахунок гліколізування тиреотропін-рилізинг-гормону (ТРГ) і ТТГ [99]. Це призводить до змін у секреції ТТГ, включаючи зниження або повну відсутність його нічного піку. Крім того, у таких пацієнтів ослаблення або відсутність реакції ТТГ на ТРГ, що свідчить про значні порушення регуляторних механізмів тиреоїдної осі. Додатковим фактором, що сприяє підвищенню рівня ТТГ, є порушення екскреторної функції нирок. Зниження ниркового кліренсу ТТГ уповільнює його елімінацію з організму, що



призводить до тривалішої циркуляції гормону в крові та затримки відновлення його фізіологічного рівня [1]. Уремічні токсини, які накопичуються в організмі внаслідок зниження ШКФ, впливають на регуляцію ТТГ, спричиняючи зниження його відповіді на ТРГ та водночас сприяючи підвищенню його базального рівня у крові [240]. Крім того, ендотеліальна дисфункція, яка є ключовою ланкою патогенезу у пацієнтів із ДХН, може опосередковано сприяти підвищенню рівня ТТГ через порушення мікроциркуляції, хронічне запалення та оксидативний стрес. Ці механізми негативно впливають на регуляцію ТТГ і сприяють розвитку дисфункції ЩЗ [103].

Підвищений рівень глюкози в крові додатково впливає на зниження активності та концентрації в печінці ферментів-тироксиндейодиназ, зокрема дейодинази 1-го типу, які забезпечують периферичну конверсію Т4 у активний гормон Т3. Це призводить до зниження рівня Т3 у периферичних тканинах і накопичення зворотного Т3, що є маркером порушення метаболічної активності тиреоїдних гормонів. Це явище відоме як "синдром низького Т3" і часто спостерігається у пацієнтів із ЦД 2 типу. Проміжне підвищення рівня FT4 та зниження рівня FT3 у сироватці крові може бути зумовленим недосконалістю селен-залежної монодейодази (дейодинази 3-го типу) [68, 140, 144].

Гіперглікемія та ожиріння призводять до розвитку хронічного системного запалення, яке супроводжується підвищенням рівня прозапальних цитокінів, таких як TNF- $\alpha$  та інтерлейкін-1 (IL-1). Ці цитокіни мають здатність пригнічувати активність дейодинази 1-го типу, що відіграє ключову роль у конверсії Т4 у біологічно активний Т3 у периферичних тканинах [58, 126, 154]. TNF- $\alpha$  відіграє ключову роль у патогенезі ДХН, виступаючи як потужний прозапальний медіатор. Його активність призводить до стимуляції вивільнення інших цитокінів і хемокінів, що сприяє посиленню запальної відповіді та прогресуванню ушкоджень ниркової паренхіми. Одним із основних механізмів дії TNF- $\alpha$  є індукція та диференціювання запальних клітин, що підтримує хронічний запальний процес у тканинах нирок. Він також сприяє апоптозу нефроцитів та посилює деструкцію нефронів, за рахунок ниркової цитотоксичності, що

зумовлює структурні пошкодження клубочків. Крім того, TNF- $\alpha$  бере участь у порушенні гломерулярної ауторегуляції, що призводить до дисфункції клубочкової фільтрації та змін у нирковій гемодинаміці. Підвищення проникності ендотелію під дією цього цитокіну сприяє розвитку протеїнурії, що є одним із основних проявів діабетичної хвороби нирок. Важливим механізмом ураження нирок є посилене утворення активних форм кисню, яке сприяє розвитку окисного стресу та фіброзних змін у тканинах [167, 206].

Уремічні токсини, які накопичуються в сироватці крові на фоні ДХН, порушують зв'язування тиреоїдних гормонів із білками плазми, такими як альбумін та тироксинзв'язуючий глобулін. Це призводить до дисбалансу у співвідношенні вільних і зв'язаних форм тиреоїдних гормонів, що негативно впливає на їхню біологічну активність. Відомо, що основна конверсія T4 у T3 відбувається в проксимальних каналцях нирок. За умов уремії цей процес блокується, що зумовлює порушення регуляції тиреоїдних гормонів. Крім того, зниження рівня T4 у пацієнтів із ДХН може бути пов'язане з активацією 5'-монодейоданази, а саме дейодинази 1-го та 2-го типу у внутрішньому бензольному кільці молекули T4, а не в зовнішньому, що призводить до утворення зворотного трийодтироніну, який є метаболічно неактивною формою гормону. У пацієнтів із уремією також спостерігається розвиток метаболічного ацидозу, який порушує функцію йодтироніндейодиназ - ферментів, відповідальних за конверсію T4 у T3 [99, 139, 240, 154, 136].

ДХН знижує периферичний метаболізм гормонів ЩЗ за рахунок хронічної гіперальбумінурії та гіпоальбумінемії. Альбумінурія, яка характеризується втратою білка зі сечею понад 3 г/день, супроводжується зниженням концентрації тироксин-зв'язуючого глобуліну, альбуміну, преальбуміну та транстиретину в плазмі крові. Порушення зв'язувальної здатності цих білків зумовлює зниження концентрації зв'язаних форм тиреоїдних гормонів, що негативно впливає на їхній транспорт до тканин-мішеней. У результаті цих змін спостерігається зниження рівня FT3 та FT4 у сироватці крові [139, 136, 116, 164].

При ДХН порушується регуляція метаболізму та елімінації тиреоїдних гормонів. Зниження ШКФ призводить до зменшення екскреції йоду із сечею, що спричиняє підвищення рівня неорганічного йодиду в плазмі крові. Підвищені концентрації неорганічного йодиду та тиреоїдного йоду в сироватці крові у пацієнтів із ураженням нирок можуть пролонгувати ефект Вольфа-Чайкова, що характеризується тимчасовим блокуванням синтезу гормонів ЩЗ. Тривала дія цього ефекту може сприяти розвитку гіпотиреозу у пацієнтів із порушенням функції нирок [6, 58, 126, 163].

**Гіпертиреоз** - це клінічний синдром, який виникає внаслідок підвищеної функціональної активності ЩЗ, що призводить до підвищеної секреції тиреоїдних гормонів. Захворювання характеризується зниженням рівня ТТГ та підвищенням рівня FT3 і FT4 у плазмі крові. Цей стан супроводжується прискоренням метаболічних процесів і дисфункцією різних органів і систем організму. [9].

ЦД 2 типу часто супроводжується ожирінням, при якому надлишкова жирова тканина відіграє роль джерела синтезу лептину. Який в свою чергу також має безпосередній стимулюючий вплив на гіпаламо-гіпофізарну систему та метаболізм. Підвищена концентрація лептину в плазмі крові сприяють стимуляції секреції ТРГ та ТТГ. Гіперлептинемія може бути фактором, який зумовлює збільшення об'єму та морфологічних змін ЩЗ, а також сприяє розвитку вторинного гіпертиреозу, за рахунок зменшення експресії симпортера натрію/йодиду та тиреоглобуліну [154, 162, 134, 188].

На початкових стадіях ДХН розвивається гіперфункція клубочків, яка проявляється гіперфільтрацією. Цей компенсаторний механізм має значний вплив на метаболізм і регуляцію тиреоїдних гормонів. Підвищена ШКФ супроводжується посиленою нирковою екскрецією ТТГ, що може призводити до гіперстимуляції гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної осі та надмірної продукції FT3 і FT4. Крім того, підвищена йодурія на фоні гіперфільтрації сприяє зниженню рівня неорганічного йоду в плазмі крові, що може активувати

компенсаторний механізм стимуляції ЩЗ для підтримки нормального рівня гормонів ЩЗ. Таким чином, гіперфункція на ранніх стадіях ДХН може призводити до посиленню функціональної активності ЩЗ та транзиторного гіпертиреозу [139, 240].

Внаслідок зниження ШКФ, відбувається накопичення уремичних токсинів, які негативно впливають на функціональний стан ЩЗ. Ці токсини можуть порушувати нормальну регуляцію синтезу тиреоїдних гормонів. У деяких випадках це може провокувати гіперфункцією ЩЗ, при якій відбувається підвищення рівня Т3 і Т4 у периферичній крові. Уремичні токсини також сприяють пошкодженню тиреоцитів через механізми оксидативного стресу та гіперглікемії. Це може викликати дисбаланс у системі зворотного регулювання гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної осі, що додатково стимулює посилену секрецію тиреоїдних гормонів [52, 240].

Інсулінорезистентність, гіперінсулінемія та ожиріння відіграють ключову роль у патогенезі як ЦД 2 типу, так і ДХН. Ці стани чинять проліферативний вплив на тканину ЩЗ, що сприяє збільшенню її розмірів і структурним змінам. Основний механізм цього впливу пов'язаний із взаємодією інсуліну та інсуліноподібного фактора росту-1 (ІФР-1) з відповідними рецепторами на мембранах тиреоцитів. Це сприяє: проліферації тиреоцитів через активацію сигнальних шляхів росту; зникненню апоптозу, що сприяє збільшенню кількості функціональних клітин; підвищенню експресії генів, відповідальних за ріст і диференціацію клітин ЩЗ, що сприяє розвитку гіперплазії та формуванню вузлових утворень. Крім того, інсулінорезистентність впливає на васкуляризацію тканини ЩЗ, спричиняючи перебудову кровоносних судин та активуючи ангиогенез. Це, своєю чергою, сприяє підвищенню рівня трофічних факторів, стимулює ріст і поділ тиреоцитів, а також виявляє антиапоптозний ефект, що подовжує виживаність клітин і сприяє гіперплазії тканини ЩЗ [36, 121, 154, 146, 188].

Ожиріння посилює на ризик розвитку порушення функції ЩЗ, а також ризик аутоімунного ураження залози [115]. Воно вважається хронічним запальним процесом низького ступеня, внаслідок продукції жировою тканиною прозапальних цитокінів, таких як інтерлейкін-6 (IL-6), TNF- $\alpha$ . Ендотеліальна дисфункція та альбумінурія, які є основною ланкою патогенезу ДХН, відіграють ключову роль у формуванні аутоімунної відповіді та до підвищення рівня АТ до ТПО. Одним із механізмів розвитку аутоімунної реакції при ДХН є збільшення експресії молекул адгезії (ICAM-1, VCAM-1), що сприяє інфільтрації ЩЗ Т-лімфоцитами, також активуючи аутоімунне пошкодження тиреоцитів. Крім того, накопичення уремичних токсинів унаслідок зниження екскреторної функції нирок може змінювати антигенні властивості тиреоцитів, підвищуючи їхню імуногенність та стимулюючи утворення аутоантитіл. Одночасно, гіперінсулінемія та оксидативний стрес, характерні для пацієнтів із ДХН, сприяють активації прозапальних цитокінів, що стимулюють інфільтрацію ЩЗ імунними клітинами. Зниження екскреції імунних комплексів у пацієнтів із прогресуючою ДХН може сприяти персистенції аутоантитіл у крові. Таким чином, поєднання хронічного запалення, порушення імунної толерантності, оксидативного стресу та ендотеліальної дисфункції створює передумови для підвищення рівня АТ до ТПО у пацієнтів із ДХН, що може вказувати на супутнє ураження ЩЗ за типом аутоімунного тиреоїдиту, яке можна візуалізувати при проведенні УЗД ЩЗ (АІТ) [25, 217, 218, 239].

#### **1.4. Функціональний стан щитоподібної залози та його вплив на прогресування ниркових захворювань**

Дисфункція ЩЗ та ЦД є найбільш поширеними ендокринопатіями, які мають значний вплив на функціональний стан нирок. Гіпо- та гіперфункція ЩЗ комплексно чинить вплив на розвиток та прогресування ДХН [68]. Змінює регуляцію транспорту глюкози, гліколіз, транспорт лактату та безпосередньо регулює клітинний метаболізм глюкози. Впливає на функцію нирки опосередковано, впливаючи на РААС та нирковий кровотік. Чинить пряму дію на

клубочкову фільтрацію, електролітні насоси, секреторну та абсорбційну здатність каналців і інших структур нирки [163, 226, 130].

Гіпотиреоз є поширеним супутнім захворюванням серед пацієнтів із ЦД 2 типу та розвивається значно частіше, ніж гіпертиреоз [140]. Наявність гіпотиреозу у таких пацієнтів асоціюється зі швидшим прогресуванням мікро- та макросудинних ускладнень, що може значно погіршувати прогноз захворювання [68, 45]. Дане порушення функції ЩЗ тісно пов'язане з кількома метаболічними розладами, включаючи гіперглікемію, гіперінсулінемію, дисліпідемію, зміну ниркової гемодинаміки, а також варіабельність артеріального тиску, що призводить до розвитку захворювання периферичних артерій та прогресування ДХН [140, 181].

Вплив гіпотиреозу на вуглеводний обмін при ЦД 2 типу є багатофакторним за рахунок зниження гліюконеогенезу в печінці, що може змінювати фізіологічні механізми регуляції рівня глюкози в крові. А також порушення всмоктування глюкози у шлунково-кишковому тракті, що призводить до її більш тривалого накопичення у периферичних тканинах, сприяючи розвитку інсулінорезистентності [207]. Одним із ключових механізмів цього процесу є зниження швидкості стимульованого інсуліном транспорту глюкози, що пов'язано з порушенням транслокації білка глюкозного-транспортера 2 типу (iНЗКТГ-2). Зокрема, гіпофункція ЩЗ спричинює зниження чутливості периферичних тканин, зокрема скелетних м'язів і адипоцитів, до дії інсуліну, що ускладнює підтримку нормального гомеостазу глюкози.

Доведено, що при гіпотиреозі відзначається зниження ниркової фільтрація та деградації інсуліну, що призводить до його пролонгованої циркуляції в крові [45, 48]. Порушена дія інсуліну веде до гіперглікемії, яка сприяє посиленню неферментативного гліюкозилювання білків базальної мембрани клубочків, що є основним механізмом ушкодження гломерулярного апарату при ДХН [48]. Окрім цього, інсулінорезистентність є фактором розвитку оксидантного стресу, що сприяє дисбалансу між продукуванням активних форм кисню та

антиоксидантними механізмами захисту. Це призводить до пошкодження клітинного матриксу, активації запальних шляхів та прогресування ДХН [181].

Зміни ліпідного обміну при гіпотиреозі також відіграють важливу роль у розвитку ДХН. Поступове підвищення рівня ліпідів у відповідь на зниження функції ЩЗ, обумовлено збільшенням їхнього синтезу та зниженням катаболізму. Дисліпідемія характеризується підвищенням рівня тригліцеридів та холестерину, а також зміною співвідношення ліпопротеїнів. Атерогенна дисліпідемія сприяє відкладенню ліпідів у стінках ниркових судин, що прискорює розвиток атеросклеротичних змін, підсилює ендотеліальну дисфункцію та погіршує ниркову мікроциркуляцію. Крім того, накопичення окиснених ліпопротеїнів та активація прозапальних шляхів сприяють розвитку оксидативного стресу, що, у свою чергу, посилює ендотеліальне ушкодження та сприяє прогресуванню ниркової недостатності [44, 165,190].

Окрім порушень метаболічних процесів, гіпотиреоз значно впливає на ниркову гемодинаміку. Він спричиняє зміни в продукції та активності РААС, що порушує механізми ауторегуляції ниркової перфузії [150]. Підвищена активність ангіотензину II сприяє вазоконстрикції аферентних артеріол, що знижує ШКФ та погіршує кліренс креатиніну [222, 165]. Недостатність тиреоїдних гормонів впливає на судинну регуляцію, зокрема спричиняє зниження продукції NO ендотеліальними клітинами судин. Дослідження показали, що знижена доступність NO в ендотеліальних клітинах є ключовим механізмом розвитку ендотеліальної дисфункції, яка, у свою чергу, призводить до порушення ниркової гемодинаміки та змін ШКФ. Зниження ниркового кровотоку та рШКФ, що є результатом гіподинамічного стану судинної системи при гіпотиреозі. Може спричиняти помірне підвищення рівня креатиніну та азотистих метаболітів у крові, а також зниження екскреції уратів із сечею, що підвищує ризик гіперурикемії та подагри [56].

Зниження синтезу вазодилаторів, таких як NO та простагліцилін, спричиняє посилення вазоконстрикції, що в кінцевому підсумку викликає

гіпоксію каналців, сприяючи пошкодженню нефронів [75, 133, 234]. Крім того, гіпотиреоз впливає на експресію та активність ниркових тубулярних іонних транспортерів, що може призводити до порушення реабсорбції натрію та подальшого розвитку внутрішньониркової вазоконстрикції, що лише погіршує патологічні процеси [150].

Гіпертиреоз у пацієнтів із ЦД 2 типу асоціюється зі гіперглікемією, посиленням гіперфільтрації, розвитком оксидативного стресу та дисфункцією ендотелію, що значно погіршує перебіг ДХН та підвищує ризик серцево-судинних ускладнень [45, 68].

Гіперглікемія при гіпертиреозі розвивається внаслідок посиленого глюконеогенезу, що є ключовим фактором розвитку периферичної інсулінорезистентності та гіперінсулінемії. Надлишок тиреоїдних гормонів сприяє зниженню чутливості тканин до інсуліну, що призводить до компенсаторного підвищення його секреції  $\beta$ -клітинами підшлункової залози. У довгостроковій перспективі це викликає виснаження функціонального резерву  $\beta$ -клітин та посилення метаболічних ускладнень ЦД [83].

Посилений глікогеноліз у печінці сприяє додатковому вивільненню глюкози в кров, що, у свою чергу, підтримує гіперінсулінемію, непереносимість глюкози та периферичну інсулінорезистентність. Крім того, у жировій тканині тиреоїдні гормони активують ліполіз та збільшують продукцію лактату, що є основним субстратом для глюконеогенезу, додатково посилюючи гіперглікемію. Надмірне накопичення вільних жирних кислот у сироватці крові сприяє інсулінорезистентності шляхом пригнічення інсулін-залежного захоплення глюкози клітинами та зміни метаболізму глюкози в мітохондріях. Гіпертиреоз також підвищує експресію транспортера глюкози НЗКТГ-2 у печінці, що сприяє посиленому виведенню глюкози у кров. Одночасно збільшується поглинання глюкози скелетними м'язами, однак цей процес не компенсує загальне підвищення рівня глюкози в крові [68, 153]. Гіперфункція щитоподібної залози активує фосфоенолпіруваткарбоксікіназу – ключовий фермент глюконеогенезу,



що ще більше посилює продукцію глюкози печінкою. Додатково гормони ЩЗ підвищують моторику шлунково-кишкового тракту та покращують всмоктування глюкози в кишечнику, що також сприяє гіперглікемії [48, 97].

Відомо, що хронічна гіперглікемія є ключовим фактором розвитку ДХН. Вона сприяє неферментативному глікозилюванню білків, що викликає потовщення базальної мембрани клубочків, розширення мезангіального матриксу та порушення функції ниркового фільтраційного бар'єру. Ці механізми є основними патогенетичними факторами розвитку ДХН, що призводить до поступового погіршення функції нирок [109].

Гіпертиреоз спричиняє значним змінам ниркової гемодинаміки, які включають збільшення ШКФ, зниження судинної опірності та гіперперфузію нефронів. Надлишок тиреоїдних гормонів активує механізми, що призводять до збільшення серцевого викиду та ниркового плазматокую, що сприяє посиленню ниркової перфузії та гіперфільтрації [1, 4, 17]. Посилений нирковий кліренс інсуліну сприяє швидкому його виведенню та посиленню гіперглікемії, що негативно впливає на ниркову гемодинаміку та клубочкову бар'єрну функцію [178].

Також одним із ключових механізмів розвитку порушень ниркової функції при гіпертиреозі є зниження тону аферентних артеріол, що викликає підвищення гломерулярного тиску. Це сприяє гіпертрофії клубочків, розширенню мезангіального матриксу та потовщенню базальної мембрани клубочків, що в подальшому призводить до гломерулосклерозу та порушення фільтраційної функції нирок [225]. Додатковим важливим фактором у патогенезі гіпертиреоз-індукованих змін ниркової гемодинаміки є активація РААС. Підвищений рівень ангіотензину II спричиняє вазоконстрикцію еферентних артеріол, що посилює внутрішньониркову гіпертензію та сприяє поступовому ушкодженню клубочкового апарату [150, 170]. Хронічне підвищення внутрішньониркового тиску викликає гіпертрофію мезангіальних клітин, потовщення базальної мембрани клубочків та збільшення проникності

гломерулярного апарату. Це обумовлює розвиток протейнурії та поступову втрату нефронів, що є центральним механізмом прогресування ДХН у пацієнтів із гіпертиреозом [201].

Гіпертиреоз тісно пов'язаний із посиленням оксидативного стресу, який є важливим фактором у розвитку ДХН. Надлишок тиреоїдних гормонів сприяє дисбалансу між продукцією активних форм кисню та антиоксидантною системою, що призводить до пероксидації ліпідів, пошкодження ДНК і білкових структур, що в подальшому посилює фіброзні ураження нирок [92]. Одним із ключових механізмів порушення ниркової мікроциркуляції при гіпертиреозі є зниження рівня NO. Гіперфункція ЩЗ викликає дефіцит NO, що сприяє вазоконстрикції судин, погіршує нирковий кровотік, підсилює ішемічне пошкодження нефронів та прискорює розвиток клубочкового фіброзу. Оксидативний стрес також активує прозапальні фактори, такі як TNF- $\alpha$  та IL-6, що посилюють ендотеліальну дисфункцію та розвиток нефропатичних змін. Це сприяє хронічному запаленню, гломерулосклерозу та прогресуванню ДХН. Таким чином, надлишок тиреоїдних гормонів стимулює прооксидантні механізми, які призводять до ендотеліальної дисфункції, ішемічного ураження нефронів, склеротичних змін в нирках та поступового зниження ниркової функції [12, 88, 160].

### **1.5. Проадреномедулін як маркет прогресування судинних уражень при ЦД 2 типу**

Своєчасне виявлення судинних ускладнень при ЦД 2 типу, зокрема ДХН, з метою вчасного терапевтичного втручання, спрямованого на збереження ниркової функції та покращення прогнозу основного захворювання. Запальні процеси, основним тригером якого є гіперглікемія, набули все більшого значення в розвитку та прогресуванні ДХН. Це спричинило пошук та розробку нових біомаркерів запалення при ЦД 2 типу [94].

Одним із перспективних, хоча ще недостатньо впроваджених у клінічну практику біомаркерів уражень нирок при ЦД 2 типу є проадреномедулін (про-

ADM). Він активно досліджується як біомаркер судинних ушкоджень та ендотеліальної дисфункції, одними з ранніх та ключових патогенетичних механізмів розвитку ускладнень при ЦД 2 типу. Підвищений рівень pro-ADM може вказувати на посилення запального процесу, порушення мікроциркуляції при мікросудинних порушеннях. Середньорегіональний проадренomedулін (MR-proADM) - це вазоактивний пептид із коротким періодом напіввиведення та довшим періодом напіврозпаду, що є фрагментом попередника адренomedуліну. Він утворюється в еквімолярних концентраціях під час розщеплення. Завдяки високій стабільності в плазмі крові є стабільним та чутливим сурогатним маркером активності адренomedуліну [176, 194].

Pro-ADM - це вазодилататорний пептид, який бере участь у регуляції метаболічного та судинного гомеостазу і складається з 47 амінокислот. Його секреція відбувається в різних тканинах і органах, зокрема: ендотеліальними клітинами судин, де він сприяє вазодилатації, покращенню мікроциркуляції та зниженню судинного опору; гладком'язовими клітинами судин, де він бере участь в регуляції судинного тонуусу та адаптації до гемодинамічних змін; клітинами нирок (клубочки, дистальні канальці, кортикальні та медулярні збірні протоки), регулює нирковий кровотік; мозковою речовиною надниркових залоз, що пов'язано з впливом на симпатичну нервову систему; кардіоміоцитами, регулюючи антиапоптотичний та вазодилатаційний ефекти; адвентиціальними фібробластами та адипоцитами, що вказує на його наявний зв'язок із регуляцією енергетичного обміну [96, 189, 191, 227].

Завдяки високій експресії в організмі, він демонструє плеiotропні ефекти, що охоплюють протизапальну, антиоксидантну та метаболічну активність. Бере участь в запальній відповіді, а саме сприяє пригніченню прозапальних цитокінів, а також перешкоджає резистентності до інсуліну, за рахунок інгібування секрецію інсуліну  $\beta$ -клітинами підшлункової залози. Підвищення рівня про-ADM у сироватці свідчить про активацією запальних процесів, ішемією та гіпоксією тканини, що є важливою роль у прогресуванні ендотеліальної дисфункції та порушення гемодинаміки, що призводить до ушкодження судин.

Відомо, що варіації концентрації про-ADM відображають метаболічний гомеостаз і можуть бути предикторами розвитку метаболічного синдрому, інсулінорезистентності, ожиріння та прогресування ЦД 2 типу [2, 100, 176, 194, 213].

Ренопротекторну функцію Pro-ADM виконує шляхом збільшення ниркового кровотоку, модуляції активності реніну, попередження тубулоінтерстиціального фіброзу та гальмування проліферації нефроцитів. Його вплив охоплює ключові механізми розвитку ДХН, серед яких: зміни ниркової гемодинаміки, зниження рШКФ, окисний стрес, продукцію та дію ангіотензину II, проліферацію мезангіальних клітин, посилення утворення активних форм кисню, збільшення проникнення клубочкової мембрани [33, 59, 113,219].

Оцінка рівня pro-ADM у сироватці крові пацієнтів з ЦД 2 типу може відігравати важливу роль у ранній діагностиці та прогнозуванні судинних ускладнень, головний з яких – ДХН. Оскільки встановлено нефропротекторні властивості pro-ADM, було зроблено припущення щодо компенсаторного підвищення концентрації цього пептиду при ДХН. Збільшення його рівня цього може бути значущим предиктором стрімкого прогресування ниркової недостатності.

У науковій літературі немає даних та недостатньо вивчено взаємозв'язок рівня pro-ADM з різним функціональним станом ЩЗ у пацієнтів з ЦД 2 типу. Відповідно це стало завданням нашого дослідження: порівняти рівень цього біомаркера у групах пацієнтів, залежно від стану функції нирок та дисфункції ЩЗ.

## **1.6 Сучасні підходи до лікування діабетичної хвороби нирок та дисфункції щитоподібної залози у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу**

Згідно з останніми клінічними настановами ADA, 2025 [7] та KDIGO, 2024 [108], основною метою лікування пацієнтів із ЦД 2 типу та ДХН є досягнення стійкого та оптимального глікемічного контролю без виражених гіпоглікемічних і гіперглікемічних станів, що сприяє уповільненню розвитку судинних

ускладнень. Загальноприйнятим підходом є застосування препаратів із доведеними нефропротекторними та кардіопротекторними властивостями, зокрема бігуанідів (метформіну), агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (аГПП-1) (ліраглутид, ліксисанатид); інгібіторів натрій-глюкозного котранспортера 2 типу (іНЗКТГ -2) (емпагліфлозин, дапагліфлозин) та елективних нестероїдних антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів (фінеренону) [15, 98, 123, 152]. Натомість, результати нашого дослідження дозволяють оцінити ефективність лікувальних стратегій у пацієнтів із коморбідним перебігом ЦД 2 типу, ДХН та дисфункцією ЩЗ, що доповнює існуючі міжнародні дані.

На сьогодні міжнародні клінічні настанови не містять конкретних рекомендацій щодо профілактики та зменшення ризику розвитку дисфункції ЩЗ у пацієнтів із ЦД 2 типу та ДХН. З метою раннього виявлення порушень функціонального стану ЩЗ доцільним було б рутинне визначення рівня ТТГ у пацієнтів із ЦД 2 типу та ДХН [9]. З метою оцінки морфологічних змін у паренхімі ЩЗ рекомендовано застосовувати ультразвукове дослідження, що є неінвазивним, доступним та високочутливим методом візуалізації структурних порушень залози [77]. Немає чітких настанов, у яких описано корекцію гіпофункції або гіперфункції ЩЗ у пацієнтів з ЦД 2 типу та ДХН. Проте є дослідження у яких зазначено доцільність застосування низьких доз левотироксину в пацієнтів з гіпотиреозом, в тому числі і для кращого досягнення оптимального глікемічного контролю та оптимізації функціонального стану нирок у цих коморбідних пацієнтів [132].

#### **Результати розділу оприлюднені у наступних публікаціях:**

Урбанович А. М., Верещинська А. П. (2024). Патофізіологічні особливості тиреоїдної дисфункції у хворих на цукровий діабет 2 типу та хронічну хворобу нирок (огляд літератури та власні спостереження). Міжнародний журнал ендокринології (Україна), 19 (8), 573–578. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.8.2023.1340>

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1. Дизайн дослідження

Наукове дослідження виконувалось протягом 2021-2024 років на клінічній базі кафедри ендокринології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького КНП ЛОР «Львівському обласному державному клінічному лікувально-діагностичному ендокринологічному центрі», набір клінічного матеріалу здійснено за період з лютого 2022 р. по квітень 2023 р.. Робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри ендокринології «Особливості патогенезу, діагностики та лікування захворювань серцево-судинної, травної, ендокринної та дихальної систем в клініці та експерименті» (державний реєстраційний №0120U002142), (2020-2024).

Комісією з питань етики наукових досліджень, експериментальних розробок і наукових творів Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького (протокол №1 від 31 січня 2022 р., протокол №10 від 18 листопада 2024р.) встановлено, що дане клінічне дослідження проводилися згідно основним біоетичним нормам Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження», за редакцією 2013 р.

При зверненні пацієнта до ендокринолога та верифікації діагнозу ЦД 2 типу, йому було запропоновано взяти участь у даному дослідженні. Обстеження кожного учасника включало ретельний збір анамнезу захворювання, проведення об'єктивного огляду, оцінку антропометричних показників, загальноклінічних, біохімічних і гормональних параметрів, а також виконано УЗД ЩЗ.

Дослідження виконувалося у декілька етапів (схема 2.1), відповідно до розподілу досліджуваних груп пацієнтів ЦД 2 типу, залежно від ризику прогресування ДХН до термінальної стадії ниркової недостатності, відповідно до категорій KDIGO та функціонального стану ЩЗ.

Діагноз ЦД 2 типу був підтверджений клінічними та лабораторними методами згідно зі Стандартами медичної допомоги при цукровому діабеті ADA, консенсусним звітом ADA та Європейської асоціації з вивчення цукрового діабету (EASD), а також наказу МОЗ України від 21.12.2012 р.№1118 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при цукровому діабеті 2 типу». При постановці діагнозу ДХН використовувалися сучасні клінічні рекомендації KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) 2020 “Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease”. Порухення функції ЩЗ (гіпотиреоз та гіпертиреоз) встановлено за клінічною настановою МОЗ України 2017 та рекомендації Європейської тиреоїдної асоціації (ETA) 2017.

#### **Критерії включення хворих у дослідження:**

1. Пацієнти із ЦД 2 типу та порушеннями функції нирок, що підтверджено клінічними та лабораторними методами дослідження;
2. Пацієнти із ЦД 2 типу та вперше виявленими порушеннями функції щитоподібної залози, що підтверджено лабораторними методами дослідження.
3. Вік від 35 до 70 років.
4. Індивідуальна згода пацієнта на участь у дослідженні.

#### **Критерії виключення хворих із дослідження:**

1. Вік менше 35 та більше 70 років.
2. Цукровий діабет 1 типу.
3. Первинна патологія нирок недіабетичного генезу (гломерулонефрит, пієлонефрит).
4. Гострі запальні або інфекційні захворювання та загострення хронічних запальних захворювань.
5. Хворі із серцевою недостатністю (III-IV функціональний клас за NYHA), печінковою недостатністю (клас B, C за Чайлд-П'ю)
6. Пацієнти, які отримують гормонозамісну або антитиреоїдну терапію.

7. Відмова підписання інформаційної згоди.

**I етап:** верифікація діагнозу ЦД 2 типу у 146 пацієнтів

(125 пацієнтів з основних груп дослідження та 21 людина з групи порівняння)

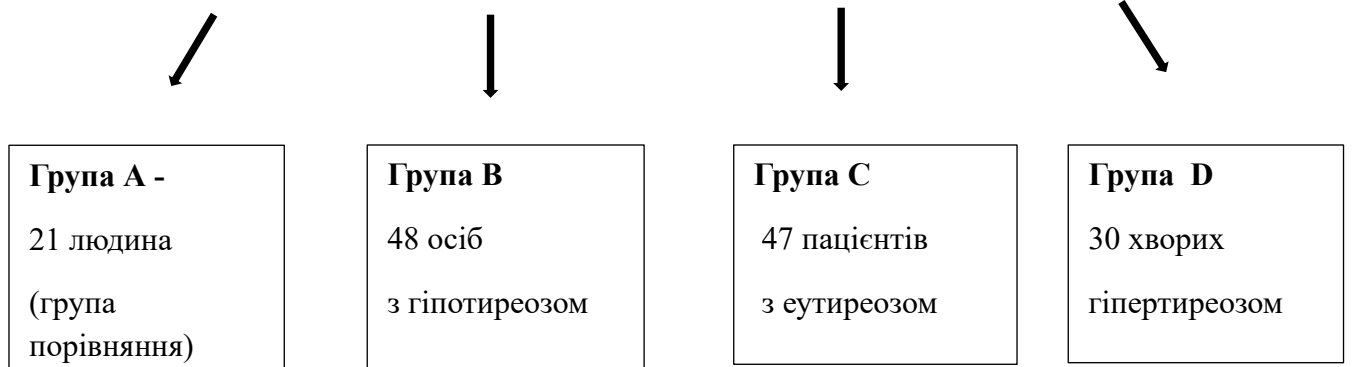


**II етап:** оцінка функціонального стану нирок всіх досліджуваних та їх розподіл на групи, залежно від ризику прогресування ДХН, відповідно до категорій KDIGO



**III етап:** дослідження функціонального стану та ультразвукових особливостей паренхіми нирок і ЩЗ всіх досліджуваних

**IV етап:** розподіл пацієнтів з ЦД 2 типу, відповідно до функції ЩЗ



**V етап:** оцінка функціонального стану нирок серед пацієнтів даних груп

**VI етап:** визначення рівня проадреномедуліну в групах 1, 2, 3, 4

**VII етап:** оцінка рівня проадреномедуліну в групах А, В, С, D

**VIII етап:** призначення учасниками групи В препаратів левотироксину на термін 3 місяці зі повторним лабораторним обстеженням

Схема 2.1 Дизайн дослідження



## 2.2 Методи встановлення діагнозів

Визначення ризику прогресування ДХН в нашому дослідженні оцінюється на основі поєднання категорії рШКФ (G1–G3b) і категорії альбумінурії (A1–A3), табл. 2.2. Згідно рекомендацій KDIGO 2020\2022, для дорослих з ризиком розвитку прогресування ДХН, використовували розрахункову ШКФ на основі креатиніну, що у даному клінічному дослідженні є абсолютно доцільним, точним та немало жодних обмежень.

Відповідно у нашому дослідженні, **категорії рШКФ** при ДХН:

G1- рШКФ  $\geq 90$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> – нормальний рівень ;

G2 - рШКФ 89-60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> – незначно знижений;

G3a - рШКФ 59-45 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> – від легкого до помірного зниження;

G3b -рШКФ 44-30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> –від помірного до вираженого зниження.

Стійку альбумінурію визначали за допомогою тест-смужок “MicroalbuPHAN”, призначених для напівкількісного визначення альбуміну та креатиніну в ранковій порції сечі. Дослідження проводили впродовж 3-х місяців із подальшим визначенням САК у сечі для інтерпретації результатів.

### Категорії альбумінурії:

A1- САК  $< 30$  мг/л – нормаальбумінурія - нормальна або помірно підвищена;

A2- САК 30 - 299 мг/л – мікроальбумінурія – помірно підвищена;

A3- САК  $> 300$  мг/л – макроальбумінурія – значно підвищена.

Групи за категоріями KDIGO сформовано наступним чином:

**1** – низький ризик (G1+ A1)

**2** – помірно підвищений ризик (G1+ A1; G1+A2 ;G2+A1; G2 +A2; G3a+A1)

**3** – високий ризик (G1+A3; G2 + A3; G3a + A2; G3b +A1)

**4-** дуже високий ризик ( G3a + A3; G3b + A2; G3b + A3)

Діагнози, що супроводжуються порушенням функціонального стану ЩЗ, підтверджені лабораторними дослідженнями, що включали визначення рівня тиреотропного гормону (ТТГ), вільного трийодтироніну (FT3), вільного тироксину (FT4) та антитіл до тиреоїдної пероксидази (АТ до ТПО) у сироватці крові.

Відповідно до функціонального стану ЩЗ, пацієнти були розподілені на три основні групи:

Група В – пацієнти з ЦД 2 типу, ДХН та гіпотиреозом.

Гіпотиреоз визначали як клінічний синдром, що виникає внаслідок дефіциту тиреоїдних гормонів і супроводжується зниження рівня FT4 ( $< 7,0$  пмоль/л) та рівня FT3 ( $< 1,4$  пг/мл) при підвищеному рівні ТТГ ( $> 4,0$  мкМО/мл)

Група С – пацієнти з ЦД 2 типу, ДХН та еутиреозом.

Еутиреоз характеризується нормальним функціонуванням ЩЗ, коли рівні ТТГ, FT3 і FT4 знаходяться в межах референтних значень

Група D – пацієнти з ЦД 2 типу, ДХН та гіпертиреозом.

Гіпертиреоз визначали як клінічний синдром, пов'язаний із надмірною продукцією тиреоїдних гормонів, що проявляється підвищенням рівня FT3 ( $> 4,2$  пг/мл) та рівня FT4 ( $> 22,0$  пмоль/л) при зниженні ТТГ ( $< 0,4$  мкМО/мл).

Варто відзначити, що пацієнтів з гіпертиреозом рівень антитіл до рецептора тиреотропного гормону (АТ до рТТГ) був негативний, що підтверджує наявність функціональних змін ЩЗ без аутоімунного компонента

### **2.3. Клінічна характеристика учасників дослідження**

У відповідності до мети дисертаційної роботи, у дослідження включено 146 пацієнтів (76 жінки, що становить 52,05 % та 70 чоловіків - 47,95 %) віком від 35 до 69 років (середній вік  $55,83 \pm 9,16$  років).

Вибірка основних груп налічувала 125 осіб (64 жінки - 51,2 % та 61 чоловік – 48,8%), вік 40 до 69 років (середній вік  $56,49 \pm 8,61$  років). Група порівняння, яка

складалась з 21 пацієнта (13 жінок – 61,9 % та 8 чоловіків – 38,1 %) віком від 35 до 61 років (середній вік  $48,35 \pm 11,03$  років).

Середня тривалість ЦД 2 типу серед пацієнтів основних груп становила  $8,89 \pm 5,62$  років, що свідчить про тривалий перебіг захворювання в даній когорті пацієнтів. Для пацієнтів групи порівняння тривалість захворювання була значно меншою, оскільки діагноз ЦД 2 типу був встановлений менше одного року тому, що свідчить про ранній етап основного захворювання в цій групі.

*Таблиця 2.1*

**Середній вік та стаж захворювання ЦД 2 типу досліджуваних (M±SD), залежно від статі**

	Середній вік у роках		Середня тривалість у роках	
	Жінки	Чоловіки	Жінки	Чоловіки
Учасники основних груп	$58,17 \pm 7,82$	$55,06 \pm 8,24$	$9,17 \pm 6,66$	$8,60 \pm 6,62$
Учасники групи порівняння	$49,11 \pm 10,05$	$46,25 \pm 12,13$	-	-

Дані, наведені в табл. 2.1, вказують на те, розвиток ЦД 2 типу відбувається у чоловіків і жінок практично в однаковому віці. Це підтверджує відсутність статистично значущих статевих відмінностей у початку захворювання ( $p > 0,05$ ). Крім того, результати свідчать про те, що у пацієнтів з ЦД 2 типу порушення функції нирок виявляють вже після 5 років з моменту встановлення діагнозу.

Антропометричне дослідження включало визначення зросту (м), маси тіла (кг) та розрахунку індексу маси тіла (ІМТ), який є ключовим методом оцінки наявності та ступеня ожиріння, що виступає важливим маркером порушень метаболічного стану.

Розраховували за допомогою формули Кетле (відношення маси тіла в кілограмах до зросту у метрах в квадраті) ІМТ. Зріст визначали за допомогою ростоміра (точність – до 0,01 м) без взуття. Масу тіла виміряли за допомогою медичних вагів (точність – до 0,5 кг) без верхнього одягу у ранковий час. Маса тіла визначалася за допомогою вагів-аналізаторів складу тіла Tanita RV-545-SV (Японія).

Верифікацію ожиріння проводили відповідно до рекомендацій Європейської асоціації з вивчення ожиріння (EASO – European Association for the Study of Obesity). Для встановлення ступеня ожиріння застосовували класифікаційні критерії ВООЗ (1997). Нормальною масу тіла вважали при ІМТ 18,5-24,9 кг/м<sup>2</sup>, надлишковою при 25,0-29,9 кг/м<sup>2</sup>. Ожиріння І ступеня діагностували при ІМТ 30-34,9 кг/м<sup>2</sup>, ожиріння II ступеня при 35,0-39,9 кг/м<sup>2</sup>. Індекс маси тіла (ІМТ) усіх пацієнтів варіювався в діапазоні від 22,5 до 39,9 кг/м<sup>2</sup>, що свідчить про участь осіб з нормальною вагою та ожирінням I та II ступеня, без представників з ожирінням III ступеня.

Середній ІМТ основних груп склав 31,41±3,98 кг/м<sup>2</sup>. Серед учасників основних груп лише 7 пацієнтів мали нормальний ІМТ - 23,11 ±0,17 кг/м<sup>2</sup>, тоді як 32 особи мали надлишкову масу тіла та ІМТ 27,5 ± 0,22 кг/м<sup>2</sup>. Ожиріння I ступеня спостерігалось у 62 пацієнтів, середній ІМТ яких становив 32,07 ± 0,16 кг/м<sup>2</sup>. У 24 осіб був діагностований II ступінь ожиріння та ІМТ 37,01 ± 0,26 кг/м<sup>2</sup>. Середній ІМТ групи порівняння склав 32,27±3,82 кг/м<sup>2</sup>. У пацієнтів групи порівняння було виявлено надмірну вагу в 7 пацієнтів з ІМТ 28,03± 1,14 кг/м<sup>2</sup>, ожиріння I ступеня у 8 осіб із середнім ІМТ 32,33 ± 1,35 кг/м<sup>2</sup> та ожиріння II ступеня у 6 осіб — ІМТ 37,13 ± 0,86 кг/м<sup>2</sup>.

Усі пацієнти дослідження отримували цукрознижувальну терапію, яка включала пероральні цукрознижувальні препарати без/з інсуліном тривалої дії. Ефективність глікемічного контролю оцінювали за рівнем HbA1c. Середній рівень HbA1c у пацієнтів основних груп становив 9,45±1,96%, що свідчить про незадовільний глікемічний контроль у цих пацієнтів. Натомість пацієнти групи

порівняння перебували у стані оптимального глікемічного контролю, їхній середній рівень HbA1c складав  $6,79 \pm 0,41\%$ .

Серед специфічних ускладнень, які спостерігаються у пацієнтів із ЦД 2 типу, найпоширенішими є гіпертонічна хвороба, ангіопатії, ретинопатії та нейропатії.

Діагноз гіпертонічної хвороби та її стадію встановлював лікар-кардіолог відповідно до критеріїв Європейського товариства гіпертензії (ESH – European Society of Hypertension) та Європейського товариства кардіологів (ESC – The European Society of Cardiology). Класифікація гіпертонічної хвороби здійснювалася залежно від рівня артеріального тиску (АТ): гіпертонічна хвороба 1 ступеня реєструвалася при систолічному АТ 140–159 мм рт. ст. і/або діастолічному артеріальному АТ 90–99 мм рт. ст; гіпертонічна хвороба 2 ступеня діагностувалася при САТ 160–179 мм рт. ст. і/або ДАТ 100–109 мм рт. ст. Обидва ступені виявлені у пацієнтів, які не отримували антигіпертензивної терапії. Вимірювання АТ проводилося механічним тонометром, тричі з інтервалом 3–5 хвилин у спокійному оточенні після попереднього 5-хвилинного відпочинку пацієнта.

Діагноз діабетична ангіопатія судин нижніх кінцівок встановлювався лікарем-хірургом на основі суб'єктивних скарг пацієнтів на печіння, оніміння, мерзлякуватість стоп і біль у ногах під час ходьби; об'єктивного огляду, який включав у себе: визначення пульсації артерій нижніх кінцівок; інструментального дослідження – УЗД судин нижніх кінцівок. Відповідно до тяжкості стану, виділено три стадії ангіопатії судин нижніх кінцівок: доклінічна, функціональна та органічна.

Діагноз діабетичної ретинопатії встановлювався лікарем-офтальмологом за результатами прямої офтальмоскопії очного дна. Згідно з класифікацією Kohner E. і Porte M., 1983 року розрізняють три стадії діабетичної ретинопатії: I стадія — непроліферативна, II стадія — препроліферативна, III стадія — проліферативна.

Діабетична нейропатія діагностувалась лікарем-неврологом шляхом об'єктивного неврологічного обстеження, яке включало оцінку больової, тактильної, вібраційної та температурної чутливості, а також визначення ступеня зниження чи втрати сухожильних рефлексів. У залежності від вираженості змін, було виділено такі стадії полінейропатії: доклінічна стадія, початкова стадія, явна стадія та виражена стадія.

Серед основних груп було виявлено 26 осіб (20,8 %) з гіпертонічною хворобою 1 ступеня та 9 осіб (7,2 %) гіпертонічною хворобою 2 ступеня. У 54 пацієнтів (43,2%) виявлено непроліферативну ретинопатію, у 31 пацієнта (24,8 %) препроліферативну ретинопатію та 19 пацієнтів (15,2 %) з проліферативною ретинопатією. Крім того, встановлено, що 19 пацієнтів (15,2 %) мають доклінічну полінейропатію, 48 пацієнтів (38,4 %) — початкову стадію полінейропатії, 16 осіб (12,8 %) — явну стадію полінейропатії, а 11 пацієнтів (8,8 %) — виражену стадію полінейропатії. Також виявлено, що 22 пацієнти (17,6 %) мають доклінічну ангіопатію, 25 осіб (31,3 %) — функціональну ангіопатію, та 9 пацієнтів (7,2 %) — органічну ангіопатію судин нижніх кінцівок.

У пацієнтів групи порівняння було діагностовано гіпертонічну хворобу 1 ступеня у 6 осіб (28,6 %), непроліферативну ретинопатію у 4 осіб (19 %), доклінічну ангіопатію у 3 осіб (14,5 %), та початкову стадію полінейропатії також у 3 осіб (14,5 %).

## **2.4. Методи дослідження**

### **2.4.1 Лабораторні методи дослідження**

Зразки венозної крові брали у досліджених осіб натще у ранковий час після 10-12 годинного голодування. Кожному пацієнту проведено загальний аналіз крові та загальний аналіз сечі.

Всім проводили дослідження рівня глікованого гемоглобіну (HbA1c). Для цього аналізу використовували метод високоефективної рідинної хроматографії,

за допомогою наборів реагентів «D-10™ Dual Program HbA» («BIO RAD», США).

Біохімічні показники визначали фотометричним методом (з використанням ферментів) на біохімічному аналізаторі з використанням стандартних наборів реагентів «Monlab Test» («Monlab», Іспанія). Оцінено рівні загального холестерину (референтне значення: <5,2 ммоль/л), креатиніну (референтне значення: 53,0-123,7 мкмоль/л) і сечовини (референтне значення: 2,5-7,5 ммоль/л).

Методами оцінки стану нирок були: оцінка Альбумін-креатинінового співвідношення, яке визначали за допомогою смужок «MicroalbuPHAN» («Erba Mannheim», Чехія) методом напівкількісного визначення. Інтерпретували САК, за часткою креатиніну від альбуміну (показники визначені в разовій порції ранішньої сечі).

Рівень рШКФ обчислюється з використанням валідизованої формули СКД-ЕРІ (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), яка найкращим чином співвідноситься з референтними (кліренсовими) методами визначення.

ШКФ (мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>)=141×[min креатинін плазми (мг/дл)/к або 1]α×[max креатинін плазми (мг/дл)/к або 1]-1,209×0,993 вік (років)×стать×раса, де:

(креатинін (мкмоль/л) = креатинін (мг/дл)×88,4)

к — 0,7 для жінок і 0,9 для чоловіків,

α — -0,329 для жінок і -0,411 для чоловіків,

стать — 1,018 для жінок і 1,000 для чоловіків,

раса — 1,000 для представників білої або 1,159 для представників іншої раси

min [креатинін плазми (мг/дл)/к, 1]- мінімальне значення креатиніну або 1,

max[креатинін плазми (мг/дл)/к, 1]- максимальне значення креатиніну або 1.

Ця формула обрана, враховуючи рекомендації KDIGO 2020 з огляду на характеристику наших досліджуваних груп, а також простоту у виконанні і достовірність в порівнянні з іншими формулами.

Оцінювали функціональний стан ЩЗ методом імуноферментного аналізу (ІФА) за допомогою наборів реагентів «NovaLisa» («NovaTec», Німеччина): визначали рівень ТТГ (референтне значення: 0,4-4,0 мкМО/мл), FT3 (референтне значення: 1,4-4,2 пг/мл) і FT4 (референтне значення: 7,0-22,0 пмоль/л). Крім того, досліджували рівень антитіл до тиреоїдної пероксидази (АТ до ТПО), значення яких вважали підвищеними при концентрації понад 35 МО/мл та антитіл до рецептора ТТГ за допомогою наборів реагентів («Monocent», Україна), значення яких вважали підвищеними при концентрації понад 1,5 ОД/л.

Пацієнтам визначали концентрацію проадреномедуліну (Pro-ADM) у сироватці крові за допомогою набору для імуноферментного аналізу («Fine Test», Ухань, Китай). Референтні значення цього показника 0,781–50 пмоль/л.

#### **2.4.2 Інструментальні дослідження**

Додатково усім учасникам дослідження проводилося ультразвукове дослідження (УЗД) ЩЗ з метою визначення об'єму, кровоплину та морфологічної характеристики паренхіми залози (включаючи наявність вузлових утворень або УЗД-ознак хронічного автоімунного тиреоїдиту (АІТ), а також УЗД нирок для оцінки їх за стандартними протоколами оцінки розмірів, ехогенності паренхіми, кортико-медулярної диференціації, товщини паренхіми, а також кровопостачання. Обстеження виконувалось за допомогою ультразвукової системи PhilipsHDPIXE (PhilipsAustria). Хворих досліджували в положенні лежачи, при цьому голова і шия були злегка піднятими. Для оцінки об'єму ЩЗ за допомогою УЗД використовували формулу еліпсоїда, яка відповідає рекомендаціям сучасних дослідників. Сумарний об'єм ЩЗ обчислювався як сума об'ємів обох часток, незалежно від наявності або відсутності вузлів, без урахування розмірів перешийка. Об'єм кожної частки вираховувався як добуток лінійних розмірів з використанням поправочного коефіцієнту (довжина ×



ширина  $\times$  висота  $\times$  0,523) [112]. У нашому дослідженні нормальний об'єм ЩЗ становить від 10 до 15 см<sup>3</sup> для жінок і від 12 см<sup>3</sup> до 18 см<sup>3</sup> для чоловіків. Ехоструктуру ЩЗ оцінювали та класифікували як однорідну та неоднорідну. Вузлом ЩЗ вважали, як обмежену окрему ділянку в залозі від 2 мм, яка сонографічно відрізнялася від навколишньої паренхіми. Вузлові утворення класифікували за кількістю (одиначні або множинні) та ехоструктурою (ізоехогенні, гіпоехогенні, гіперехогенні, змішані) [212]. УзД - ознаки АІТ характеризуються гіпоехогенною, неоднорідною дифузною структурою залози, що поєднується з фіброзними гіперехогенними тяжами та незначною дифузною підсиленою васкуляризацією [84].

За даними УзД нирок, у дослідження не включали пацієнтів із виявленими структурними змінами, які могли впливати на функціональний стан нирок незалежно від прогресування ДХН. До таких змін належали: гломерулонефрит, тубулоінтерстиціальні нефрити, амілоїдоз нирок; обструктивні ураження (гідронефроз, стриктури сечоводів, нефролітіаз із порушенням уродинаміки); вроджені аномалії розвитку нирок (аплазія, дисплазія, гіпоплазія, підковоподібна нирка, подвійна мисково-сечовидна система, ектопія нирок); полікістоз нирок та новоутворення нирок. Таким чином, у дослідження були включені лише пацієнти без ознак супутньої нефрологічної патології, що дозволяє коректно оцінювати функціональний стан нирок, пов'язаний саме з ДХН [35, 186].

При ультразвуковому обстеженні нирок у 46,57 % обстежуваних пацієнтів виявлено морфологічні зміни, характерні для ДХН, серед яких: підвищена ехогенність паренхіми нирок, зниження кортико-медулярної диференціації та зменшення товщини коркового шару [35, 186].

При ультразвуковому дослідженні ЩЗ у 84 осіб з основних груп виявлено структурні порушення залози, що становить 67,2 %. Серед виявлених змін було зафіксовано 56 випадків вузлових утворень ЩЗ (44,8 %) та 28 випадків структурних пошкоджень ЩЗ, які за УзД характеристиками відповідають аутоімунним змінам, що становить 22,4 % серед обстежених хворих даних груп.

У групі порівняння при УЗД було виявлено структурні порушення залози в 7 пацієнтів (33,33 %), а саме 5 випадків вузлових утворень ЩЗ (23,81 %) (TI-RADS 1-2) та 2 випадки (9,52 %) ультразвукової картини, що відповідає критеріям АІТ.

### 2.4.3 Статистичні методи

Статистичну обробку результатів дослідження після створення бази даних було проведено з використанням електронних таблиць програми Microsoft Office Excel 2007 та програми Statistica 12.6 StatSoft Inc.

Отримані результати представлені у вигляді середніх значень ( $M$  – mean) і їх стандартні відхилення ( $SD$  – standard deviation). Параметричні методи застосовували для кількісних ознак з нормальним розподілом.

Для оцінки вірогідності різниці отриманих результатів між порівнювальними (чотирьма) групами було використано однофакторний дисперсійний аналіз (ANOVA). Застосування ANOVA дозволило визначити загальні відмінності в середніх значеннях досліджуваних показників між групами.

У випадку, коли ANOVA виявляв статистично значущі відмінності ( $p < 0,05$ ), виконували додаткове порівняння групи за допомогою пост-хок тесту Тьюкі (Tukey HSD). Цей метод дозволяв точно ідентифікувати конкретні пари груп, між якими існувала статистично значуща різниця, що є необхідним для глибшого розуміння конкретних відмінностей. Відмінності середніх величин вважали вірогідними у випадку рівня значущості  $p$  не менше 95 % ( $p < 0,05$ ).

Для аналізу категоріальних змінних та оцінки розподілу частот у вибірці було обрано  $\chi^2$ -тест (ксі-квадрат тест), а саме для оцінки розподілу частоти у вибірці, визначати взаємозв'язки між ними та їх призначення. Він забезпечив достовірну оцінку розподілу частоти у вибірці та взаємозалежності змінних.

Для виявлення та оцінки взаємозв'язків між кількісними показниками проводили кореляційний аналіз за допомогою коефіцієнта кореляції Спірмена. За силою зв'язку кореляційну залежність вважали сильною при  $r \geq 0,7$ , середньою – при  $r$  в діапазоні  $0,69 - 0,31$ , слабкою при  $r 0,1 - 0,3$ .

Усі статистичні обчислення були виконані з використанням спеціалізованого програмного забезпечення, яке забезпечувало високу точність і надійність результатів. Для представлення даних та візуалізації результатів використовували графічні інструменти програмного забезпечення, що сприяло чіткому та наочному відображенню варіацій між групами дослідження.

## РОЗДІЛ 3

### СТРУКТУРНІ ТА ФУНКЦІОНАЛЬНІ ПОРУШЕННЯ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ У ПАЦІЄНТІВ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ ТА ДІАБЕТИЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК

За даними наукової літератури, частота порушень функціонального стану ЩЗ серед пацієнтів із ДХН є значно вищою порівняно з пацієнтами, які не мають ЦД 2 типу, і коливається в межах від 5,5% до 75%, залежно від географічної місцевості та характеристик популяції [ 68, 205]. Окрім функціональних змін, у пацієнтів із ЦД 2 типу досить часто реєструється збільшення об'єму ЩЗ, а також порушення її структурної цілісності за результатами УЗД [214, 242]. Попри наявність даних про загальну поширеність функціональних порушень ЩЗ серед пацієнтів із ЦД 2 типу та ДХН, інформація про частоту та особливостей конкретних структурних змін, таких як вузлові утворення чи ультразвукові зміни, що нагадують АІТ, залишається обмеженою.

Це зумовлює актуальність та доцільність для подальших досліджень, спрямованих на визначення взаємозв'язків між структурними та функціональними змінами ЩЗ і коморбідними станами, зокрема ЦД 2 типу та ДХН, що продемонстровано у нашому дослідженні

#### **3.1 Вікові та статеві показники у хворих з різним ступенем прогресування ДХН**

Проаналізовано особливості вікових та статевих чинників, а також тривалості захворювання в залежності від ризику прогресування ДХН. Було встановлено, що у пацієнтів групи 1 медіана віку становила 48 (35-61) років, тривалість ЦД 2 типу не була встановлена. В групі 2 медіана віку складала 55,5 (40-69) років, середня тривалість захворювання становила  $7,75 \pm 1,31$  років. Для пацієнтів групи 3 медіана віку дорівнювала 60 (43-69) років, середня тривалість ЦД 2 типу -  $8,39 \pm 0,84$  років. Пацієнти групи 4 мали медіану віку 65 (48-69) років, середня тривалість захворювання становила  $10,15 \pm 1,23$  років. У табл. 3.1

представлено віково-статеву структуру та тривалість ЦД 2 типу серед пацієнтів основних груп дослідження.

Для оцінки розподілу статі серед досліджуваних груп було проведено  $\chi^2$ -тест, за даними табл. 3.1. Розрахунок між усіма групами показав  $df = 3$  та  $\chi^2 = 1.15$ , що вказує на статистично незначущий розподіл між групами ( $p > 0,05$ ). Це свідчить про практично рівномірний розподіл статі серед досліджуваних груп та забезпечує збалансованість вибірки для подальшого аналізу.

Таблиця 3.1

**Віково-статеву структуру та стаж захворювання досліджуваних груп  
( $M \pm SD$ ; %)**

Групи	Стать ( n, %)		Середній вік у роках		Середній стаж ЦД 2 типу у роках	
	Жінки	Чоловіки	Жінки	Чоловіки	Жінки	Чоловіки
Група 2	36 (47,4%)	40 (52,6%)	55,91 $\pm$ 7,98	54,84 $\pm$ 8,25	8,27 $\pm$ 7,02	8,46 $\pm$ 6,75
Група 3	19 (57,6%)	14 (42,4%)	58,63 $\pm$ 8,35	56,11 $\pm$ 9,74	9,33 $\pm$ 6,95	9,57 $\pm$ 7,51
Група 4	9 (56,2%)	7 (43,8 %)	63,02 $\pm$ 4,56	61,43 $\pm$ 7,23	10,22 $\pm$ 4,54	8,57 $\pm$ 2,57

Для оцінки впливу віку та тривалості захворювання було проведено статистичний аналіз цих показників серед досліджуваних груп. Результати дисперсійного аналізу щодо віку, виявили статистично значущі відмінності між групами [ $F(2, 67) = 5.389$ ;  $p < 0,05$ ]. Подальший аналіз методом пост-хок тесту Тьюкі, показав статистично значущу різницю у віці між групами 1 і 2, 1 і 3, 1 і 4, 2 і 4, а також 3 і 4 (усі  $p < 0.05$ ). Лише між групами 2 і 3 істотної різниці між показниками виявлено не було ( $p > 0,05$ ). Ці результати свідчать про значний вплив віку на розвиток та прогресування ДХН.

Згідно статистичного аналізу, виявлено вірогідну різницю тривалості захворювання між досліджуваними групами [ $F(3, 142) = 13,22, p < 0.0001$ ]. Результати пост-хок тесту Тьюкі показали наступні ключові відмінності: пацієнти груп 2, 3 та 4 мали суттєво довший стаж захворювання порівняно з пацієнтами групи 1 (всі  $p < 0.0001$ ). Водночас між групами 2 і 3, 2 і 4, а також 3 і 4 статистично значущих відмінностей не було виявлено ( $p > 0.05$ ), що свідчить про схожий стаж захворювання серед пацієнтів цих груп. Отримані результати підтверджують, що у пацієнтів з вираженими порушеннями функції нирок, тривалість ЦД 2 типу була значно довшою порівняно з пацієнтами без уражень нирок.

### **3.2 Динаміка метаболічних параметрів у хворих на ЦД 2 типу залежно від ступеня прогресування ДХН**

У пацієнтів групи 2 середній ІМТ становив  $31,43 \pm 4,05$  кг/м<sup>2</sup>, при цьому надмірна вага була в 20 осіб, що складає 26,31%, ожиріння I ступеня було виявлено у 37 осіб (48,68%), а ожиріння II ступеня у 15 пацієнтів (19,7 %). У пацієнтів групи 3 середній ІМТ становив  $31,19 \pm 3,95$  кг/м<sup>2</sup>. Надлишкова маса тіла була виявлена у 9 осіб, що склало 27,27%, пацієнтів з ожирінням I ступеня було 16 (48,48%), хворих з ожирінням II ступеня 6 (18,18%). У групі 4 середній ІМТ дорівнював  $31,54 \pm 3,63$  кг/м<sup>2</sup>, де надмірна вага виявлена в 4 осіб (25%) ожиріння I ступеня було виявлено у 10 людей (62,5%) пацієнтів, та 2 пацієнти з ожирінням II ступеня (12,5%). Порівняння ІМТ між досліджуваними групами не виявило статистично значущої різниці ( $p > 0.05$ ) [ $F(3, 142) = 1.680; p = 0.174$ ]. Крім того, серед пацієнтів основних груп не було суттєвої різниці між середніми значеннями ІМТ у жінок ( $32,06 \pm 0,41$  кг/м<sup>2</sup>) та чоловіків ( $31,26 \pm 0,49$  кг/м<sup>2</sup>) ( $p > 0.05$ ).

Значення рівня HbA1c серед пацієнтів, залежно від груп, становили: у групі 2 -  $9,27 \pm 1,86$  %; у групі 3 -  $9,53 \pm 2,21$ %; у групі 4 -  $9,91 \pm 1,72$ %. Статистичний аналіз виявив суттєві відмінності рівня HbA1c між пацієнтами всіх досліджуваних груп [ $F(3, 142) = 14,39; p < 0,05$ ]. Результати пост-хок тесту Тьюкі

показали, що статистично значущі відмінності спостерігалися між групами 1 і 2, 1 і 3, а також 1 і 4 ( $p < 0,05$ ). Для порівнянь між групами 2 і 3, 2 і 4, а також 3 і 4 статистично значущих відмінностей не було виявлено ( $p > 0,05$ ). Отримані дані свідчать, що пацієнти основних груп мають значно вищий рівень HbA1c порівняно з пацієнтами групи порівняння.

Лише 22 пацієнти (17,6%) із основних груп досягли оптимального глікемічного контролю ЦД 2 типу, із середнім рівнем HbA1c  $7,31 \pm 1,04\%$ . Зокрема у групі 2 було виявлено 17 пацієнтів із середнім рівнем HbA1c  $7,03 \pm 0,27\%$ , у групі 3 було 4 пацієнти з HbA1c  $7,3 \pm 0,14\%$ , а в групі 4 - 1 пацієнт (HbA1c 7,33%) зі оптимальним глікемічним контролем ЦД 2 типу.

Рівень загального холестерину у пацієнтів групи 1 становив  $6,04 \pm 1,06$  ммоль/л, у пацієнтів групи 2 —  $5,53 \pm 1,78$  ммоль/л, у пацієнтів групи 3 —  $6,11 \pm 1,67$  ммоль/л, а у групі 4 —  $6,18 \pm 1,53$  ммоль/л. Статистичний аналіз не виявив достовірної різниці між рівнями загального холестерину у досліджуваних групах [ $F(3, 142) = 1,513$ ;  $p > 0,5$ ]. Отримані дані можуть вказувати на те, що рівень загального холестерину у пацієнтів з ЦД 2 типу не має суттєвого впливу на прогресування ушкоджень нирок. Це свідчить про однакове порушення ліпідного обміну серед пацієнтів досліджуваних груп.

### **3.3 Оцінка функціонального стану нирок у хворих на ЦД 2 типу в залежності від ступеня прогресування ДХН.**

Дослідження рівня креатиніну серед пацієнтів із різними стадіями ДХН та без ушкоджень нирок демонструє суттєві відмінності між досліджуваними групами. Наочно представлено на рис. 3.1. Рівень креатиніну у пацієнтів групи 1 становив  $72,86 \pm 12,66$  мкмоль/л, у групі 2 -  $86,67 \pm 18,04$  мкмоль/л, у групі 3 -  $100,2 \pm 21,27$  мкмоль/л, у групі 4 -  $133,72 \pm 27,79$  мкмоль/л. Серед пацієнтів основних груп було відзначено значно вищі рівні креатиніну, ніж у пацієнтів групи порівняння, що було підтверджено статистично значущою різницею [ $F(3, 142) = 35,11$ ;  $p < 0,0001$ ]. Багаторазові порівняльні пост-хок тести Тьюкі показали значні статистичні відмінності між групами: 1 і 3, 1 і 4, 2 і 4, а також 3 і 4 (усі  $p$

<0,0001) та між групами 2 і 3,  $p < 0,05$ . Водночас між групами 1 і 2 статистично значущих відмінностей виявлено не було ( $p > 0,05$ ). Ці результати цілком очікувані та демонструють значне підвищення рівня креатиніну у пацієнтів із ураженнями нирок, а також поступове збільшення цього показника відповідно до прогресування ДХН.

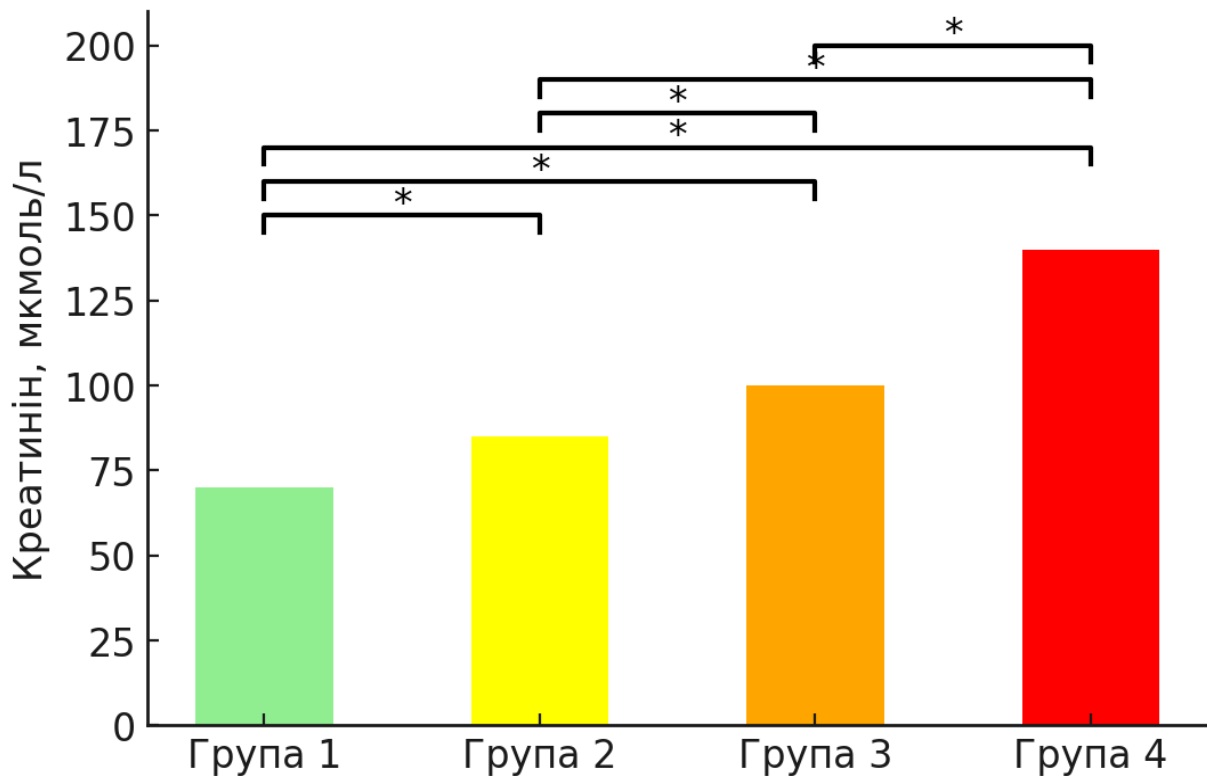


Рис. 3.1. Рівень креатиніну в сироватці крові у групах хворих на ЦД 2 типу залежно від ризику прогресування ДХН та у групі порівняння:

\* – вірогідність відмінностей між групами ( $p < 0,0001$ ),

# – статистично значущі відмінності між групами ( $p < 0,05$ ).

Аналогічна тенденція спостерігалася щодо рівня сечовини. Згідно з результатами дисперсійного аналізу, було виявлено статистично значущі відмінності в рівнях сечовини між групами осіб дослідження [ $F(3, 142) = 22.21$ ;  $p < 0,0001$ ]. Пацієнти групи 1 мали найнижчі рівні сечовини ( $4,63 \pm 0,97$  ммоль/л) порівняно з пацієнтами основних груп. Рівень сечовини у групі 2 був  $5,35 \pm 1,73$  ммоль/л, у групі 3 —  $6,24 \pm 1,95$  ммоль/л та у групі 4 —  $9,36 \pm 3,48$  ммоль/л. Наочно представлено на рис. 3.2. Результати пост-хок тесту Тьюкі показали, що



між групами 1 і 4, 2 і 4, а також 3 і 4 було виявлено статистично значущу різницю ( $p < 0,0001$ ), що демонструє значно вищий рівень сечовини у пацієнтів групи 4 порівняно з іншими групами. Статистично значущу різницю також виявлено між групами пацієнтів 1 і 3 ( $p < 0,05$ ). А між пацієнтами у групах 1 і 2 та 2 і 3 достовірних відмінностей не виявлено ( $p > 0,05$ ). Ці результати свідчать, що рівень сечовини суттєво залежить від прогресування ДХН і значно підвищується у пацієнтів із тяжкими ураженнями нирок.

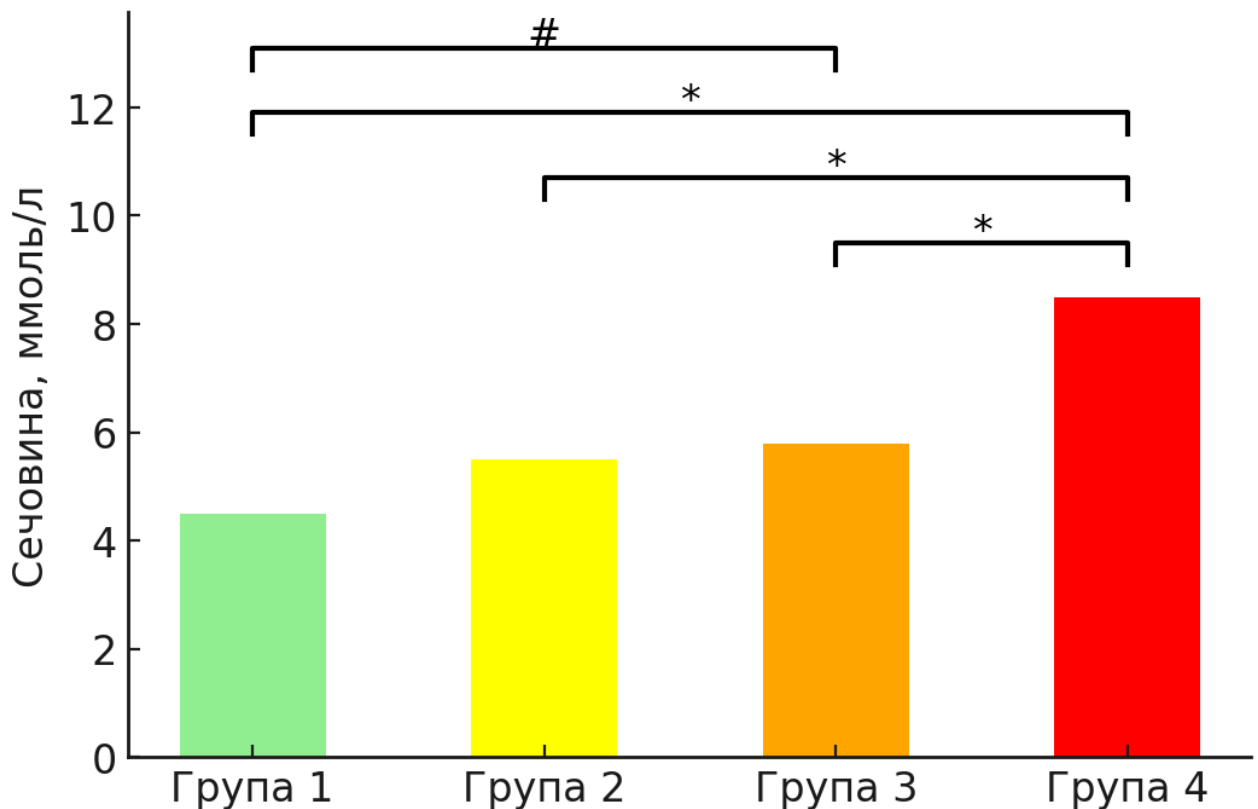


Рис. 3.2. Рівень сечовини в сироватці крові у групах хворих на ЦД 2 типу залежно від ризику прогресування ДХН та у групі порівняння:

\* – вірогідність відмінностей між групами ( $p < 0,0001$ ),

# – статистично значущі відмінності між групами ( $p < 0,05$ ).

У досліджуваних групах була чітко виражена тенденція до поступового і значного зниження рШКФ за формулою СКД-ЕРІ в міру ризику прогресування ДХН. У пацієнтів групи 1, які не мали ознак значущих уражень нирок, середній рівень рШКФ становив  $97,40 \pm 7,71$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, що свідчить про збережену

функцію нирок. У пацієнтів основних груп спостерігалось поступове зниження рШКФ, що наочно продемонстровано на рис. 3.3. Так, у групі 2, де були присутні ранні ознаки порушення функції, середній рівень рШКФ становив  $79,11 \pm 13,13$  мл/хв/ $1,73 \text{ м}^2$ . У групі 3, пацієнти якої мали більш прогресуюче зниження функції нирок, цей показник знизився до  $60,77 \pm 16,03$  мл/хв/ $1,73 \text{ м}^2$ . Найнижчі показники рШКФ були зафіксовані у групі 4 -  $41,33 \pm 9,38$  мл/хв/ $1,73 \text{ м}^2$ . Проведений статистичний аналіз підтвердив наявність значущих відмінностей між досліджуваними групами за рівнями рШКФ [ $F(3, 142) = 72,64$ ;  $p < 0,0001$ ]. Результати пост-хок тесту Тьюкі засвідчили статистично достовірні відмінності між усіма групами дослідження (усі  $p < 0,0001$ ). Це вказує на суттєве і стрімке зниження рШКФ у міру прогресування ДХН, що відображає прогресуючу втрату функції нирок у пацієнтів із ЦД 2 типу.

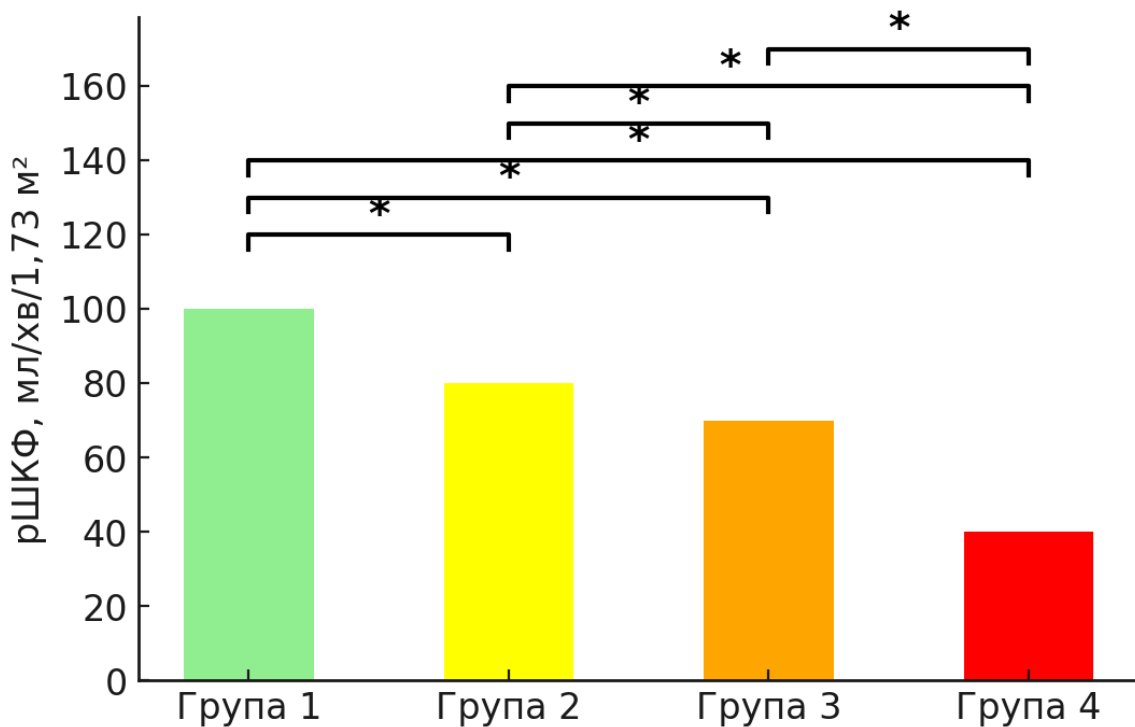


Рис. 3.3. Рівень рШКФ в сироватці крові у групах хворих на ЦД 2 типу залежно від ризику прогресування ДХН та у групі порівняння:

\* – вірогідність відмінностей між групами ( $p < 0,0001$ ),

# – статистично значущі відмінності між групами ( $p < 0,05$ ).

Рівень САК у пацієнтів групи 1 було в межах норми ( $< 30$  мг/г), що свідчить про збережену функцію нирок і відсутність ознак ниркових уражень. Серед пацієнтів основних груп, було зафіксовано чітку тенденцію до підвищення рівня САК у міру прогресування ДХН. Зокрема, групі 2 середнє значення САК становило  $122,2 \pm 63,49$  мг/г, що свідчить про наявність мікроальбумінурії. У пацієнтів групи 3 цей показник зріс до  $214,0 \pm 77,52$  мг/г, що вже вказує на прогресування альбумінурії. У групі 4, де спостерігалось найтяжче порушення функції нирок, рівень САК досяг  $334,41 \pm 68,60$  мг/г, що вказує на стійку макроальбумінурію та значні ниркові ушкодження. Проведений статистичний аналіз продемонстрував суттєві відмінності між групами дослідження за рівнем САК [ $F(3, 122) = 86,44$ ;  $p < 0,0001$ ]. Результати тесту Тьюкі підтвердили достовірність цих відмінностей між усіма парами групами ( всі  $p < 0,0001$ ).

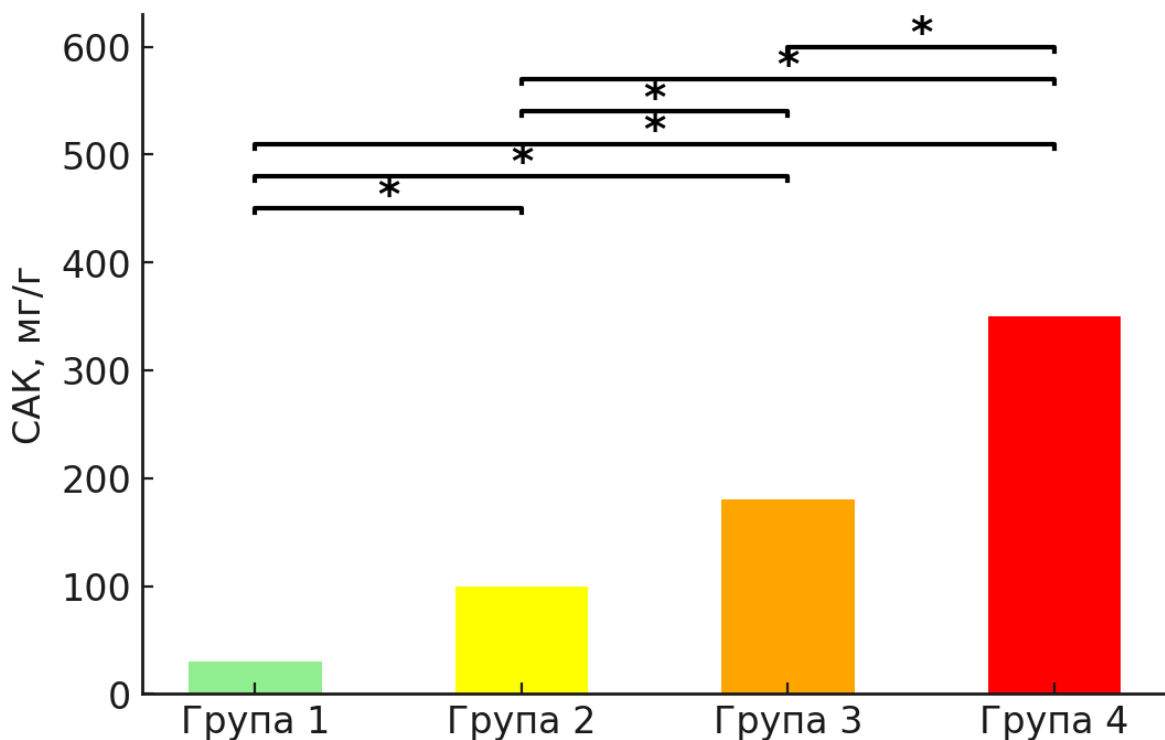


Рис. 3.4. Рівень САК в сироватці крові у групах хворих на ЦД 2 типу залежно від ризику прогресування ДХН та у групі порівняння:

\* – вірогідність відмінностей між групами ( $p < 0,0001$ ),

# – статистично значущі відмінності між групами ( $p < 0,05$ ).

Це свідчить про поступове підвищення рівня САК у міру прогресування ДХН, що чітко відображає зв'язок між ступенем тяжкості уражень нирок і рівнем альбумінурії. Результати дослідження наочно проілюстровано на рисунку 3.4, який демонструє поступове збільшення рівня САК у міру прогресування порушень функції нирок.

### **3.4 Характеристика функціональних порушень стану щитоподібної залози в пацієнтів з ДХН**

При аналізі функції ЩЗ, у пацієнтів групи 1 показники функціонального стану ЩЗ залишалися в межах референтних значень, що свідчить про збережену функцію залози. Натомість серед пацієнтів основних груп було виявлено порушення функціонального стану ЩЗ, які проявлялися як гіпотиреозом, так і гіпертиреозом. Зокрема, знижену функцію ЩЗ було діагностовано у 48 пацієнтів основних груп, серед яких переважали жінки - 33 особи (68,75%), тоді як чоловіків було 15 (31,25%). Підвищена функція ЩЗ спостерігалася у 30 пацієнтів основних груп, серед яких більшість складала чоловіки - 19 осіб (63,3 %), а жінок 11, що становило 36,7 %. У 47 пацієнтів основних груп була збережена нормальна тиреоїдна функція – 27 чоловік (57,4%) та 20 жінок (42,6 %). Аналіз функціонального стану ЩЗ серед усіх пацієнтів із ДХН показав, що  $\chi^2 = 4,91$ ,  $df = 2$ ,  $p > 0,05$ . Це свідчить про відсутність статистично значущих відмінностей у розподілі функціонального стану ЩЗ між групами. Проте висока частота порушень функції ЩЗ серед пацієнтів основних груп може бути пов'язана з коморбідністю ЦД 2 типу та ДХН.

Типи порушень функції ЩЗ демонструють статеву специфіку, оскільки жінки є більш схильними до розвитку гіпотиреозу, тоді як гіпертиреоз частіше виявляється у чоловіків. Отримані дані підтверджуються аналізом зв'язку між різними функціональними станами ЩЗ серед жінок та чоловіків із різним ризиком прогресування ДХН, проведеним за допомогою  $\chi^2$ -тесту. Розрахунок між усіма групами жінок із ДХН показав, що  $\chi^2 = 7,50$ ,  $df = 2$ ,  $p < 0,05$ , що вказує на статистично значущий нерівномірний розподіл функціональних станів ЩЗ серед

жінок. Аналіз між усіма групами чоловіків із ДХН показав, що  $\chi^2 = 9,13$ ,  $df = 2$ ,  $p < 0,05$ , що вказує на статистично значущий нерівномірний розподіл порушень функції ЩЗ серед чоловіків. Це свідчить про те, що зміни функції ЩЗ у жінок та чоловіків із ДХН не є випадковими та можуть мати клінічне значення.

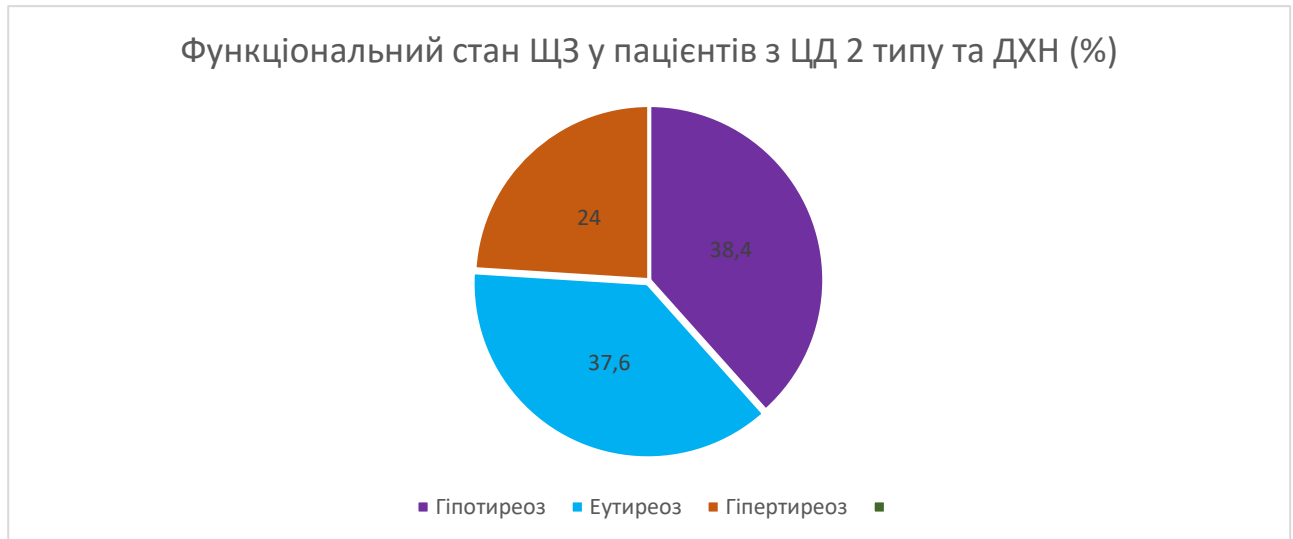


Рис.3.5 Стан функції ЩЗ у пацієнтів із ДХ

Розподіл типів порушень функції ЩЗ серед пацієнтів із ДХН у відсотковому співвідношенні наочно представлено на рисунку 3.5.

### 3.4.1 Залежність порушень функціонального стану ЩЗ у пацієнтів з різним ризиком прогресування ДХН

Частота пацієнтів з різним функціональним станом ЩЗ, залежно від ризику прогресування ДХН.

Таблиця. 3.2

#### Частота пацієнтів з різними функціональними станами ЩЗ, залежно від ризику прогресування ДХН

Функціональний стан ЩЗ	Гіпотиреоз	Еутиреоз	Гіпертиреоз
Група 2 ( n, %)	20 (26,3%)	33 (43,4%)	23 (30,3 %)

Група 3 ( n, %)	13 (39,4 %)	13 (39,4 %)	7(21,2 %)
Група 4 (n, %)	14 (87,5 %)	2 (12,5 %)	-

Для аналізу зв'язку між ризиком прогресування ДХН та дисфункцією ЩЗ проведено  $\chi^2$ -тест. Розрахунок між усіма групами показав  $df = 4$  та  $\chi^2 = 21.69$ , що свідчить про статистично значущий нерівномірний розподіл між групами ( $p < 0,05$ ), та вказує на наявність важливих відмінностей у розподілі порушень функціонального стану ЩЗ між групами. Між групами 2 і 3 розраховано  $df = 2$  та  $\chi^2 = 2.07$  та не виявлено статистично значущих відмінностей у розподілі частоти порушень функції ЩЗ між пацієнтами даних груп ( $p > 0.05$ ). Серед груп пацієнтів 2 і 4 виявлено  $df = 2$  та  $\chi^2 = 21.55$ , що вказує наявність статистично значущих відмінностей у розвитку порушення функціонування ЩЗ серед цих груп ( $p < 0,0001$ ). Серед пацієнтів у групах 3 і 4 виявлено  $df = 2$  та  $\chi^2 = 10,47$ , що вказує на статистично значущі відмінності у розподілі порушень функціонального стану ЩЗ між пацієнтами (з високим та дуже високим ступенем ризику прогресування ДХН) ( $p < 0.05$ ). Ці дані свідчать, що стійке прогресування ДХН є значним фактором ризику гіпотиреозу. Еутиреоз має відносно рівномірний розподіл між групами ризику прогресування ДХН. Гіпертиреоз найменш асоціюється із прогресуванням ДХН.

### **3.4.2 Показники функціонального стану ЩЗ залежно від ризику прогресування ДХН**

При аналізі рівня ТТГ серед усіх осіб дослідження було встановлено, що цей показник мав тенденцію до підвищення відповідно до прогресування ушкоджень нирок. У пацієнтів групи 1 середній рівень ТТГ становив  $2,34 \pm 0,913$  мкМО/мл. Серед пацієнтів основних груп спостерігалось поступове підвищення рівня ТТГ у міру прогресування ДХН. Так, у групі 2 середній рівень ТТГ становив  $2,69 \pm 3,102$  мкМО/мл, у групі 3 -  $3,13 \pm 3,303$  мкМО/мл, а у групі 4 цей показник досягнув  $4,89 \pm 3,214$  мкМО/мл. Результати пост-хок тесту Тьюкі підтвердили, що різниця рівня ТТГ між пацієнтами груп 1 і 2, 1 і 3, а також 1 і 4

була статистично значущою (усі  $p < 0,0001$ ). Також, порівняння між групами 2 і 3, 2 і 4, та 3 і 4 показало достовірну різницю (усі  $p < 0,05$ ). Отримані результати підтверджують, що прогресування порушень функції нирок при ЦД 2 типу супроводжується погіршенням функціонального стану ЩЗ, що проявляється у вигляді підвищення рівня ТТГ. Графічна ілюстрація рівнів ТТГ у різних групах дослідження представлена на рисунку 3.6.

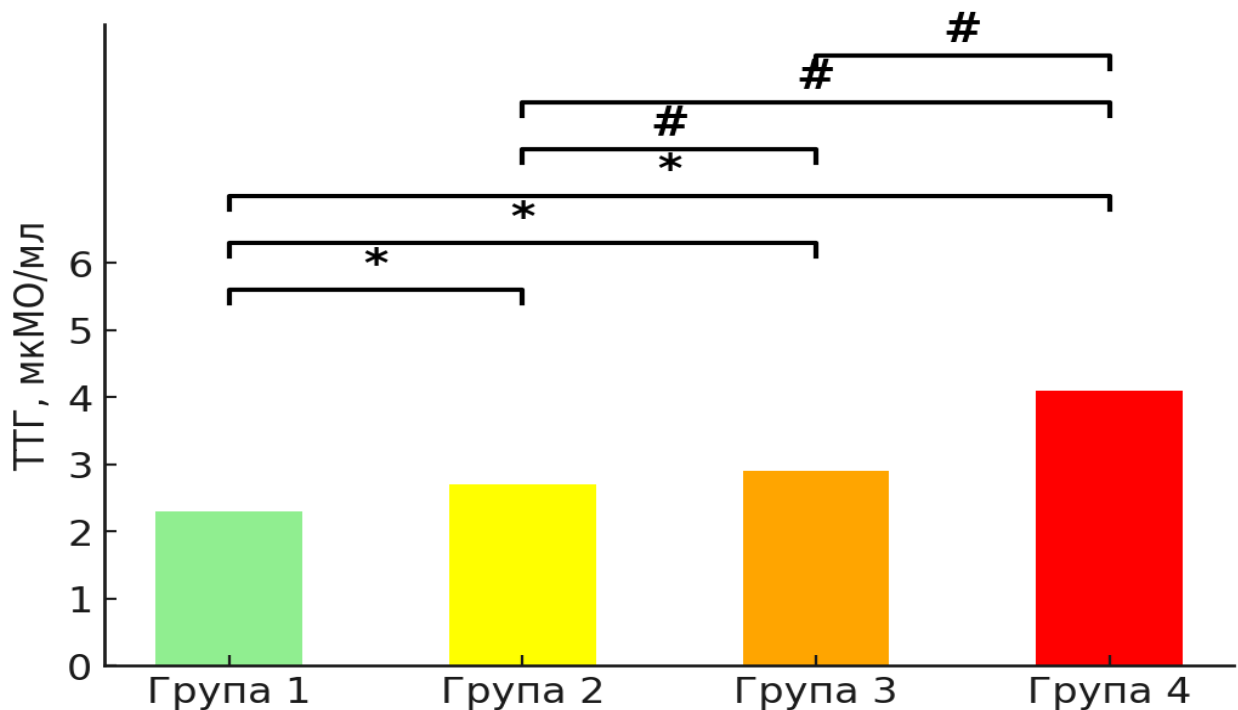


Рис. 3.6 Рівень ТТГ в сироватці крові у групах хворих на ЦД 2 типу залежно від ризику прогресування ДХН та у групі порівняння:

\* – вірогідність відмінностей між групами ( $p < 0,0001$ ),

# – статистично значущі відмінності між групами ( $p < 0,05$ ).

Дослідження рівня FT3 серед досліджуваних груп, виявило чітку тенденцію до зниження цього показника у міру прогресування ДХН. Графічне представлення цих змін наведено на рисунку 3.7. У пацієнтів групи 1 середній рівень FT3 був найвищим серед усіх груп та становив  $2,64 \pm 0,726$  пг/мл, що свідчить про збережену функцію ЩЗ у пацієнтів з відсутніми нирковими ураженнями. У пацієнтів групи 2 середнє значення FT3 знизилася до  $2,48 \pm 1,88$  пг/мл, у групі 3 — до  $2,35 \pm 2,013$  пг/мл, а у групі 4 цей показник досяг найнижчого

рівня —  $1,18 \pm 0,586$  пг/мл. Статистичний аналіз підтвердив наявність значущих відмінностей між групами [ $F(3, 142) = 2,872$ ;  $p < 0,05$ ]. Подальший пост-хок аналіз за тестом Тьюкі засвідчив достовірні відмінності між групами 1 і 4, 2 і 4, а також 3 і 4 (усі  $p < 0,05$ ). Однак, не було виявлено статистично значущих відмінностей між групами 1 і 2, 1 і 3, а також 2 і 3 (всі  $p > 0,05$ ). Отримані результати вказують на нормальний рівень FT3 у пацієнтів групи 1, що не мають ниркових порушень, а також на його стійке зниження відповідно до прогресування ДХН.

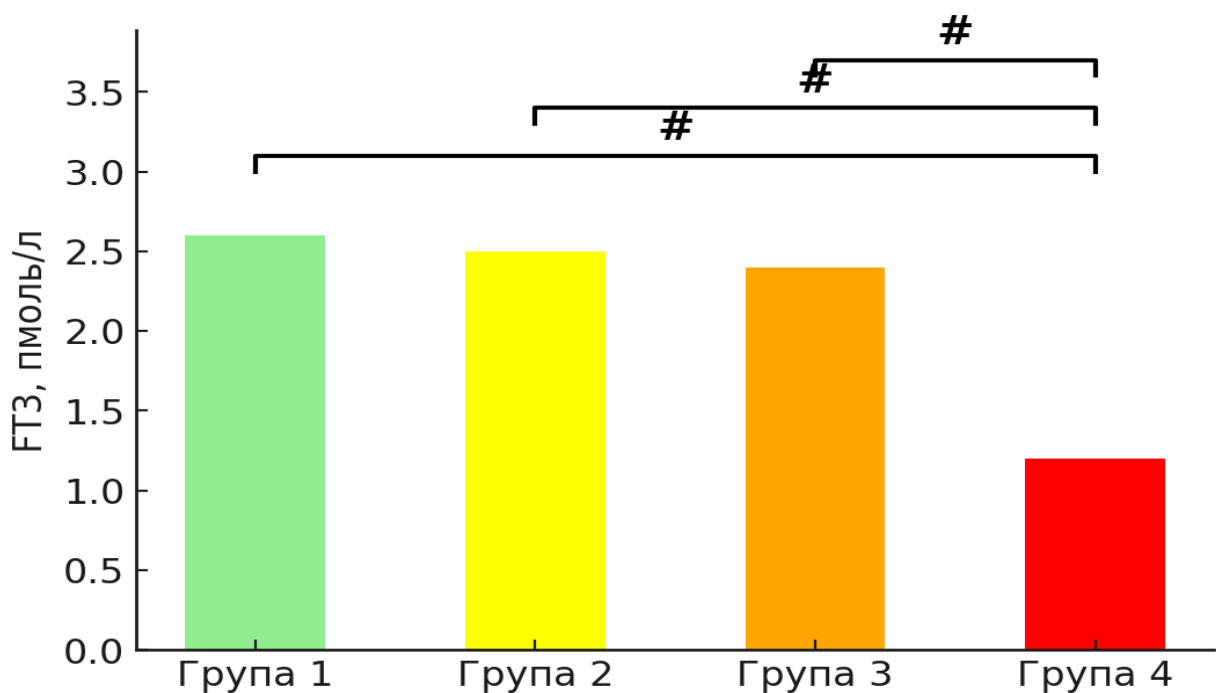


Рис. 3.7 Рівень FT3 в сироватці крові у групах хворих на ЦД 2 типу залежно від ризику прогресування ДХН та у групі порівняння:

# – статистично значущі відмінності між групами ( $p < 0,05$ ).

Аналіз рівня FT4 серед досліджуваних груп виявила чітку тенденцію до зниження цього показника у міру прогресування ДХН. Результати статистичного аналізу підтвердили наявність значущих відмінностей у рівнях FT4 між досліджуваними групами [ $F(3, 142) = 4,677$ ;  $p < 0,05$ ]. Це доводить вплив прогресування уражень нирок на зниження рівня тиреоїдних гормонів у крові. Середні значення FT4 у різних групах становили: у групі 1 —  $15,60 \pm 2,458$



пмоль/л, у групі 2 —  $15,03 \pm 10,408$  пмоль/л, у групі 3 —  $12,41 \pm 10,435$  пмоль/л, у групі 4 —  $6,15 \pm 3,344$  пмоль/л. Результати тесту Тьюкі підтвердили достовірність відмінностей між групами 1 і 4, 2 і 4, а також 3 і 4 ( всі  $p < 0,05$ ). Це вказує на різке зниження рівня FT4 відповідно до прогресування ДХН. Однак не було виявлено статистично значущих відмінностей між групами 1 і 2, 1 і 3, а також 2 і 3 ( всі  $p > 0,05$ ). Дані свідчать про те, що значне зниження рівня FT4 спостерігалось переважно у пацієнтів із більш вираженою втратою функції нирок. Графічне представлення рівнів FT4 у різних групах дослідження наведено на рисунку 3.8.

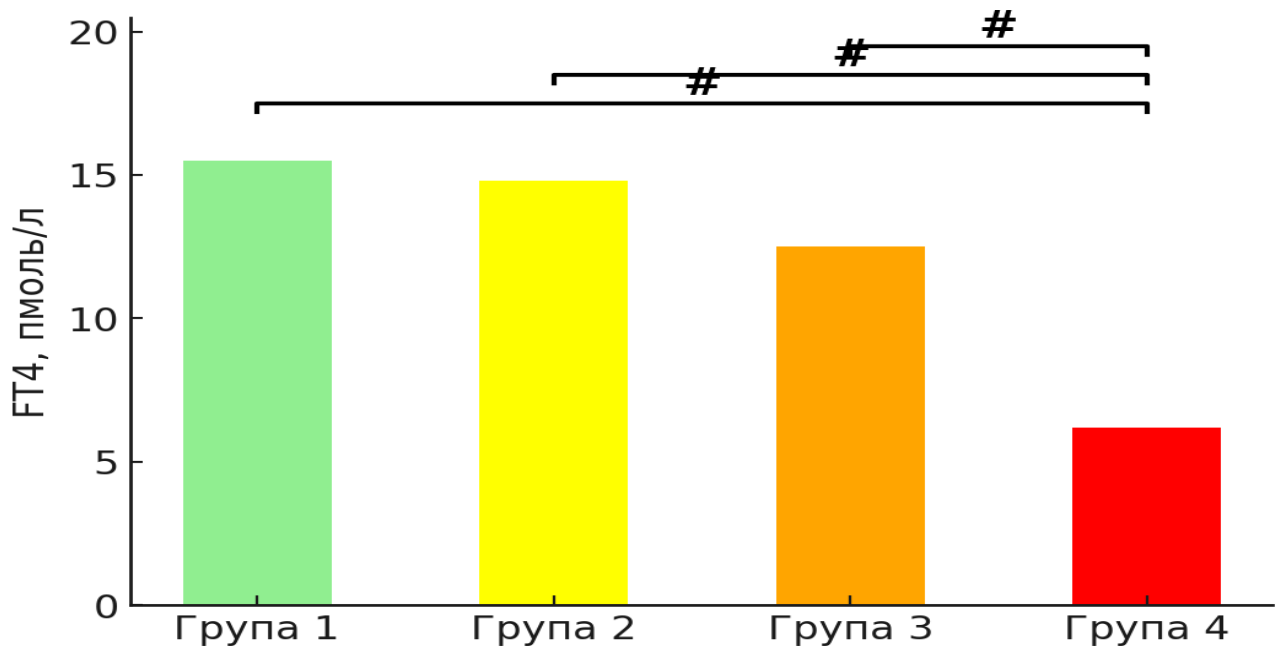


Рис. 3.8 Рівень FT4 в сироватці крові у групах хворих на ЦД 2 типу залежно від ризику прогресування ДХН та у групі порівняння:

# – статистично значущі відмінності між групами ( $p < 0,05$ ).

Отримані результати демонструють, що рівень периферичних FT3 та FT4 є більш точним показником функціонального стану ЩЗ у пацієнтів із ДХН, особливо на більш пізніх стадіях захворювання, що супроводжуються значним порушенням функції нирок.

Аналіз рівня АТ до ТПО серед обстежуваних осіб демонструє тенденцію до зростання цього показника залежно від ризику прогресування ДХН. Ці зміни

наочно ілюстровано на рисунку 3.9. Отримані результати підтверджуються статистично значущими даними дисперсійного аналізу [ $F(3, 142) = 17,91$ ;  $p < 0,001$ ]. У групі 1 рівень середній рівень АТ до ТПО становив  $33,83 \pm 24,084$  МО/мл і залишався в межах референтних значень, аналогічно й у групі 2 -  $29,083 \pm 28,548$  МО/мл. Водночас, у пацієнтів групи 3 рівень АТ до ТПО значно зріс і становив  $61,05 \pm 90,878$  МО/мл, а у пацієнтів групи 4 досяг найвищого значення -  $152,23 \pm 117,681$  МО/мл. Результати пост-хок аналізу за тестом Тьюкі підтвердили статистично значущі відмінності між групами 1 і 4, 2 і 4, а також 3 і 4 (усі  $p < 0,0001$ ). Також встановлено достовірні відмінності між групами 1 і 3 та 2 і 3 (обидва  $p < 0,05$ ). Між групами 1 і 2 статистично значущих відмінностей не виявлено ( $p > 0,05$ ), що свідчить про подібні рівні АТ до ТПО у пацієнтів без значущих порушень функції нирок.

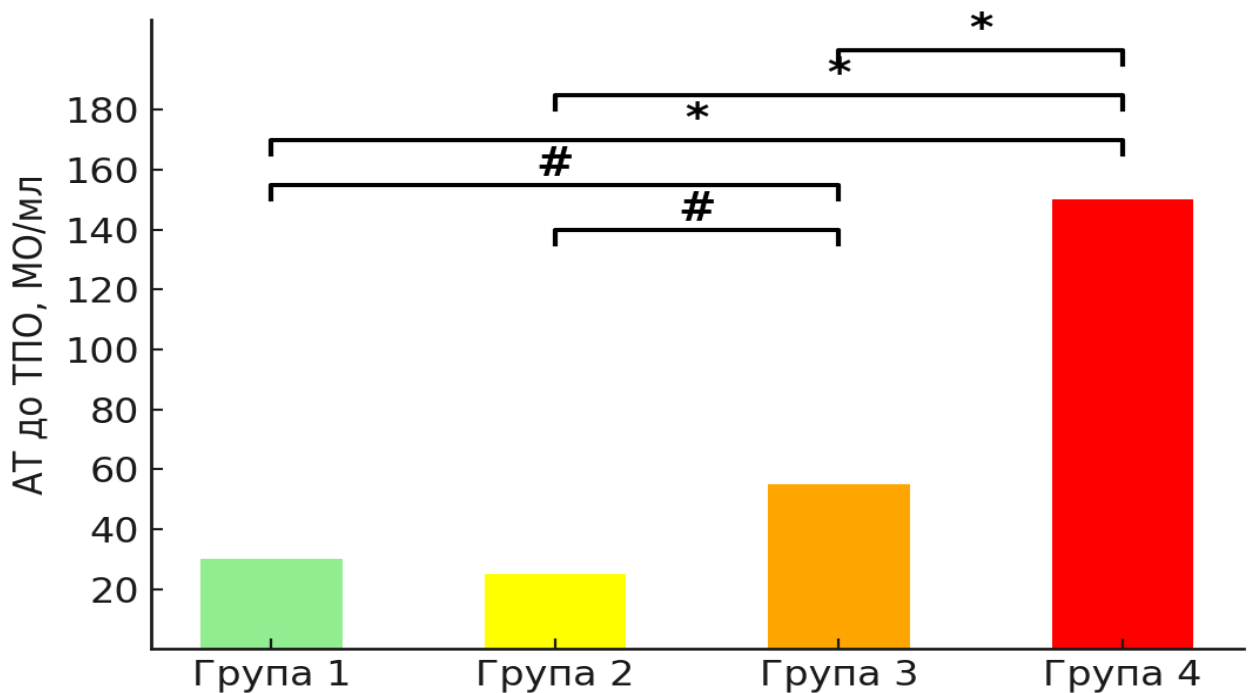


Рис. 3.9 Рівень АТ до ТПО в сироватці крові у групах хворих на ЦД 2 типу залежно від ризику прогресування ДХН та у групі порівняння:

\* – вірогідність відмінностей між групами ( $p < 0,0001$ ),

# – статистично значущі відмінності між групами ( $p < 0,05$ ).

Підвищені рівні АТ до ТПО у цих пацієнтів може свідчити про збільшений ризик розвитку аутоімунних захворювань ЩЗ. Високі рівні АТ до ТПО також можуть бути одним із прогностичних факторів для оцінки ризиків зниження функції ЩЗ та розвитку додаткового ускладнення ДХН.

При визначенні об'єму ЩЗ за допомогою УЗД виявлено наявність статистично значущої різниці між групами досліджуваних пацієнтів [ $F(3, 141) = 13,11; p < 0,0001$ ], що відображає тенденцію до збільшення об'єму ЩЗ зі прогресування ушкоджень нирок у пацієнтів ЦД 2 типу. Зокрема, серед учасників групи 1 середній об'єм ЩЗ становив  $13,04 \pm 2,53 \text{ см}^3$ , у пацієнтів групи 2 —  $17,30 \pm 4,04 \text{ см}^3$ , групи 3 —  $18,32 \pm 3,17 \text{ см}^3$ , а в групі 4 цей показник зріс до  $20,99 \pm 4,02 \text{ см}^3$ . Результати тесту Тьюкі для об'єму ЩЗ демонструють статистично значущу різницю ( всі  $p < 0,05$ ) між групами 1 і 2, 1 і 3, 1 і 4, а також 2 і 4. Порівняння груп 2 і 3 та 3 і 4 не мали статистично значущих відмінностей ( $p > 0,05$ ). Графічно це зображено на рисунку 3.10

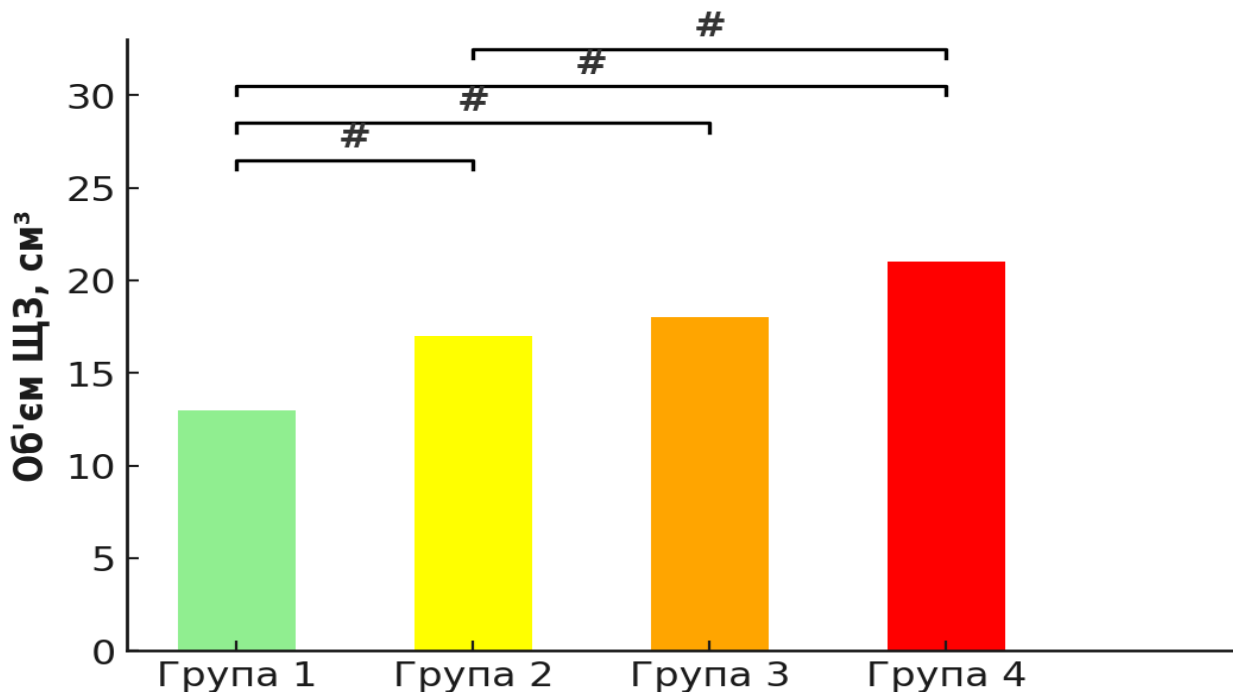


Рис. 3.10 Об'єм ЩЗ в сироватці крові у групах хворих на ЦД 2 типу залежно від ризику прогресування ДХН та у групі порівняння:

# – статистично значущі відмінності між групами ( $p < 0,05$ ).

### **3.5 Особливості ультразвукової структури нирок і щитоподібної залози у пацієнтів із ЦД 2 типу та ДХН**

У пацієнтів групи 1 не виявлено ультразвукових змін нирок. Серед пацієнтів групи 2 спостерігалось збереження нормальної кортико-медулярної диференціації, незначне підвищення ехогенності паренхіми, що, ймовірно, було зумовлено гіперфільтрацією та компенсаторною гіпертрофією клубочків. У пацієнтів груп 3 і 4 визначалося зниження контрастності між кірковим і мозковим шарами, що вказувало на розвиток гломерулосклерозу та інтерстиціального фіброзу. Також спостерігалось стоншення коркового шару паренхіми нирок, що асоціюється з атрофією нефронів та редукцією кількості функціонуючих клубочків.

Отримані результати підтверджують, що виявлені при ультразвуковому дослідженні структурні зміни нирок були специфічними для ДХН та не були зумовлені іншими нефрологічними патологіями, що дозволяє виключити супутні нефрологічні захворювання, які могли б вплинути на отримані результати.

За результатами ультразвукового дослідження структури паренхіми ЩЗ у всіх досліджуваних осіб, у 91 виявлено порушення структури залози, що становить 63,7% від загальної кількості обстежуваних. Із них у 61 пацієнтів (43,8%) було діагностовано вузлові утворення ЩЗ, а 30 хворих (20,5 %) мали УЗД ознаки, характерні для АІТ. З-поміж учасників групи 1 у 7 осіб (33,3 %) виявлено порушення структури ЩЗ. У пацієнтів групи 2 виявлено 45 випадків (60 %) порушень структури залози. 23 пацієнти (70%) групи 3 мають УЗД ознаки структурних порушень ЩЗ. Серед пацієнтів групи 4 всі пацієнти мали порушену структуру залози. За даними табл.3.3 частота вузлових утворень ЩЗ у жінок є вдвічі вищою, ніж у чоловіків. Розподіл УЗД – ознак АІТ серед досліджуваних є практично однаковий.

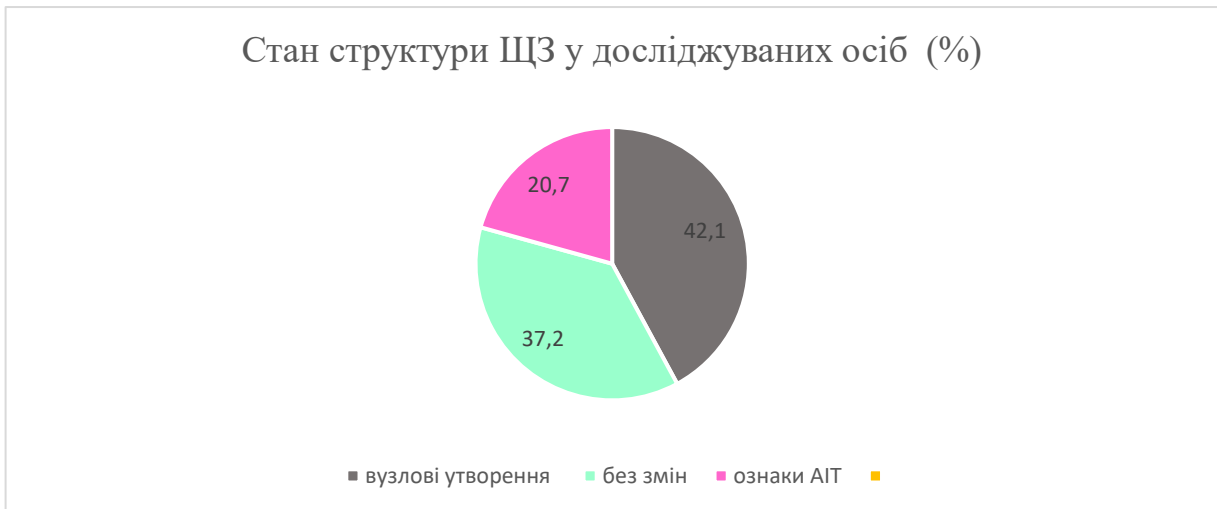


Рис.3.11 Стан структури ЩЗ (%) у обстежених пацієнтів з ЦД 2 типу та ДХН,( n= 145)

Результати ультразвукового дослідження ЩЗ, які стосуються розподілу структурних особливостей ЩЗ серед усіх досліджуваних пацієнтів, наочно представлені на рисунку 3.11. Аналіз отриманих даних демонструє вищу частоту виявлення вузлових утворень ЩЗ порівняно з УЗД - ознаками АІТ. Це свідчить про переважання вузлових змін як основного структурного порушення у пацієнтів із ЦД 2 типу та ДХН.

Аналіз даних за статевою ознакою, представлений у табл.3.3, наочно показав, що вузлові утворення ЩЗ значно частіше виявлялися у жінок порівняно з чоловіками. Співвідношення випадків становило приблизно 2:1, що підкреслює вищу схильність жіночої статі до розвитку вузлових змін у структурі ЩЗ. Однак, розподіл УЗД-ознак АІТ між чоловіками та жінками був практично однаковим, що свідчить про рівнозначну ймовірність розвитку ультразвукових змін структури ЩЗ, схожих на АІТ, серед чоловіків і жінок. Отже, результати аналізу також показали, що жінки з ЦД 2 типу загалом мають вищу поширеність УЗД-порушень структури ЩЗ, незалежно від ризику ниркових ушкоджень.

Таблиця. 3.3

**Розподіл кількості, частоти порушень структури ЩЗ у досліджуваних, залежно від статі**

	Вузлові утворення ЩЗ			Ознаки АІТ		
	Загально (n, %)	Чоловіки (n, %)	Жінки (n, %)	Загально (n, %)	Чоловіки (n, %)	Жінки (n, %)
Загально	61 - 41,8 %	21 - 32,8 %	43 - 67,2 %	30 - 20,5 %	14 - 46,7 %	16 - 53,3 %
Група 1	5 - 23,8 %	1 - 4,8 %	4 - 19 %	2 - 9,5 %	1 - 4,8%	1 - 4,8%
Група 2	28 - 36,8%	10 - 13,2%	18 - 23,7%	17 - 22,4%	9 - 8%	11 - 10,5%
Група 3	17 - 51,5%	6 - 18,2%	11 - 33,3%	6 - 18,2%	2 - 6%	4 - 12,1%
Група 4	11 - 68,8%	3 - 18,8%	8 - 50%	5 - 31,25%	2 - 12,5%	3 - 18,75%

Для оцінки частоти змін структури ЩЗ та аналізу відмінностей між усіма групами дослідження було застосовано критерій  $\chi^2$ , для обох ознак  $dF = 3$ . Розрахунок для аналізу вузлових утворень ЩЗ показав, що  $\chi^2 = 18.01$ , також розраховано статистично значущий нерівномірний розподіл між групами ( $p < 0,05$ ). Найбільші відхилення спостерігались у групами 1 і 3; 1 і 4; 2 і 3 та 2 і 4 ( $p < 0,05$ ). Серед інших груп (1 і 2; 3 і 4) не виявлено істотної різниці між показниками виявлено не було, (всі  $p > 0,05$ ). Для ультразвукових ознак АІТ значення  $\chi^2 = 8,86$ . Виявлено статистично значущу різницю УЗД ознак АІТ між групами дослідження ( $p < 0,05$ ). Найбільші відхилення спостерігались у групах 1 і 2; 1 і 3 та 1 і 4 ( $p < 0,05$ ). Серед інших груп (2 і 3; 2 і 4; 3 і 4) статистично значущої відмінності не виявлено (всі  $p > 0,05$ ). Отримані результати вказують на нерівномірний розподіл вузлових утворень ЩЗ та ультразвукових ознак АІТ

серед досліджуваних груп. А також на значний прямий вплив прогресування ДХН на утворення на частоту вузлових утворень ЩЗ.

### **3.6 Аналіз кореляційних зав'язків між показниками функціонального стану нирок та рівнями тиреоїдних гормонів у даних групах пацієнтів у хворих на ЦД 2 типу**

У попередньому розділі нами було вказано, що рШКФ та САК є основними маркерами ушкоджень нирок при ЦД 2 типу. А також описано патогенез метаболічних порушень та дисфункції ЩЗ у таких пацієнтів. пацієнтів з ДХН, а також можливу кореляцію цих показників з показниками ниркової функції. У цій частині розділу проведено аналіз кореляційного зв'язку між рівнем рШКФ, САК та параметрами метаболізму (ІМТ, НbA1c) й параметрами ЩЗ (ТТГ, FT3, FT4, АТПО) у досліджуваних групах захворювань.

*Таблиця 3.4*

#### **Істотні кореляції між рШКФ, САК з параметрами метаболізму та ЩЗ в групі 1**

Показник	Коефіцієнт кореляції	
	рШКФ	САК
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	r = -0,163 (p < 0,05)	r = 0,243 (p < 0,05)
НbA1c (%)	r = - 0,03 (p < 0,05)	r = 0,077 (p < 0,05)
ТТГ	r = 0,116 (p < 0,01)	r = 0,178 (p < 0,05)
FT3	r = 0,188 (p < 0,01)	r = - 0,033 (p < 0,05)
FT4	r = 0,166 (p < 0,01)	r = - 0,082 (p < 0,05)
АТ до ТПО	r = 0,035 (p < 0,05)	r = 0,175 (p < 0,05)

Серед пацієнтів групи 1 (без ниркових уражень), результат аналізу показав статистично значущі достовірні кореляції рШКФ: з ІМТ слабку негативну кореляцію; з ТТГ, FT4 слабку позитивну кореляцію; з FT3 пряму кореляцію середньої сили. Визначення кореляція між рівнем САК та ТТГ, ІМТ, АТ до ТПО

показало значущо достовірну середньої сили пряму кореляцію. Інші лабораторні показники не продемонстрували статистично значущої кореляції (табл. 3.5). Дані можуть свідчать про перспективу негативного впливу саме надлишкової маси тіла та інсулінорезистентності на функцію нирок.

Таблиця 3.5

**Істотні кореляції між рШКФ, САК з параметрами метаболізму та ЩЗ в групі 2**

Показник	Коефіцієнт кореляції	
	рШКФ	САК
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	r = 0,041 (p > 0,05)	r = 0,102 (p > 0,05)
НbA1c (%)	r = -0,084 (p < 0,05)	r = 0,149 (p < 0,05)
ТТГ	r = - 0,146 (p < 0,01)	r = 0,391 (p < 0,01)
FT3	r = 0,298 (p < 0,01)	r = - 0,378 (p < 0,01)
FT4	r = 0,319 (p < 0,01)	r = - 0,363 (p < 0,01)
АТ до ТПО	r = -0,028 (p < 0,05)	r = 0,277 (p < 0,05)

Результат кореляційного аналізу у групі 2, продемонстровано у табл. 3.5. Виявив статистично достовірну слабку негативну кореляцію між рШКФ та ТТГ, а також достовірну слабку пряму кореляцію рШКФ з FT3, FT4. Також виявлено статистично достовірну середньої сили негативну кореляцію між рівнем САК та FT3, FT4. Статистично достовірну слабку позитивну кореляцію між рівнем САК та ІМТ, НbA1c та АТ до ТПО; статистично достовірну сильну позитивну кореляцію між САК та ТТГ. Інші лабораторні показники не продемонстрували статистично значущої кореляції. Отримані дані свідчать про підвищення рівня САК є пов'язано з негативним впливом ожиріння та гіперглікемії на ниркову функцію. А також виражений негативний вплив збільшення САК на показники функціонального стану ЩЗ. Підвищення рівня рШКФ свідчить про незначний вплив порушень функціонального стану нирок на функцію ЩЗ.



Таблиця 3.6

**Істотні кореляції між рШКФ, САК з параметрами метаболізму та ЩЗ в групі 3**

Показник	Коефіцієнт кореляції	
	рШКФ	САК
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	r = 0,002 (p > 0,05)	r = 0,264 (p < 0,05)
НbA1c (%)	r = - 0,193 (p < 0,05)	r = 0,249 (p < 0,05)
ТТГ	r = -0,304 (p < 0,01)	r = 0,594 (p < 0,05)
FT3	r = 0,452 (p < 0,01)	r = - 0,307 (p < 0,01)
FT4	r = 0,676 (p < 0,01)	r = - 0,248 (p < 0,01)
АТ до ТПО	r = 0,004 (p < 0,05)	r = 0,485 (p < 0,05)

У даній групі пацієнтів результат кореляційного аналізу рівня продемонстрував (табл. 3.6) статистично достовірну негативну кореляцію між рШКФ слабку з НbA1, також середньої сили з ТТГ; статистично достовірну сильну пряму кореляцію між рШКФ та FT3, FT4. Результати аналізу виявив статистично достовірну негативну кореляцію САК слабкої сили з FT4 та середньої сили з FT3; статистично достовірну позитивну кореляцію САК слабкої сили з ІМТ, ІМТ так середньої сили з ТТГ, АТ до ТПО. Інші лабораторні показники не продемонстрували статистично значущої кореляції. Отримані дані свідчать про наявність впливу гіперглікемії на погіршення функції нирок при ЦД 2 типу. Також слід зазначити наявність впливу порушення функціонального стану нирок на розвиток дисфункції ЩЗ у пацієнтів з ЦД 2 типу. В даній роботі також встановлено наявність вираженого взаємозв'язку між рівнями альбумінурії та АТ до ТПО.

Таблиця 3.7

**Істотні кореляції між рШКФ, САК з параметрами метаболізму та ЩЗ  
в групі 4**

Показник	Коефіцієнт кореляції	
	рШКФ	САК
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	r = 0,142 (p < 0,05)	r = 0,289 (p < 0,05)
НbA1c (%)	r = - 0,104 (p < 0,05)	r = 0,263 (p < 0,05)
ТТГ	r = -0,418 (p < 0,01)	r = 0,738 (p < 0,05)
FT3	r = 0,610 (p < 0,01)	r = - 0,413 (p < 0,01)
FT4	r = 0,531 (p < 0,01)	r = - 0,388 (p < 0,01)
АТ до ТПО	r = 0,180 (p < 0,05)	r = 0,642 (p < 0,05)

Проведений та описаний в табл. 3.7. кореляційний аналіз у групі 4 (особи з дуже високим ризиком прогресування ДХН) виявив наявність статистично значущої негативної кореляції рШКФ слабкої сили з НbA1c та середньої сили з ТТГ; статистично значущої позитивної кореляції рШКФ слабкої сили з ІМТ, FT3, АТ до ТПО та середньої сили з FT4. Виявлено наявність статистично значущої негативної кореляції САК середньої сили з FT3, FT3; статистично достовірну позитивну кореляцію САК слабкої сили з ІМТ, НbA1 та середньої сили з АТ до ТПО, сильний кореляційний зв'язок з ТТГ.

Результати кореляційного аналізу у всіх досліджуваних групах підтвердили статистично значущі зв'язки між метаболічними порушеннями, функцією нирок та функціональним станом ЩЗ. Гіперглікемія та ожиріння мають достовірну негативну кореляцію з показниками функції нирок, що підтверджує їх вплив на прогресування ДХН. Прогресування ДХН супроводжувалося статистично значущими змінами параметрів ЩЗ, що вказує на виражений вплив порушення функції нирок на функціональний стан ЩЗ. Прогресування порушення функції нирок корелювало з підвищенням рівня АТ до ТПО, що може свідчити про згубний вплив зниження функції нирок на імунні процеси.

### 3.5.2 Взаємозв'язок між об'ємом щитоподібної залози та ІМТ, HbA1c, показниками ниркової та тиреоїдної функцій

Для оцінки взаємозв'язку між об'ємом ЩЗ та ІМТ, HbA1c, функції нирок (рШКФ, САК), параметрами ЩЗ (ТТГ, FT3, FT4, АТПО) був проведений кореляційний аналіз у пацієнтів з ЦД 2 типу з різними ступенями прогресування ДХН, що представлено в табл. 3.8.

Таблиця 3.8

#### Кореляції між об'ємом щитоподібної залози та метаболічними параметрами, функції нирок та ЩЗ

Група	Показник	Коефіцієнт кореляції
Група 1	ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	r = 0,730 (p < 0,05)
	HbA1c (%)	r = 0,334, (p < 0,05)
	рШКФ	r = 0,241 (p < 0,05)
	САК	r = 0,098 (p < 0,05)
	ТТГ	r = 0,373 (p > 0,05)
Група 2	ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	r = 0,463; (p > 0,05)
	HbA1c (%)	r = -0,267 (p < 0,05)
	рШКФ	r = -0,197 (p < 0,05)
	САК	r = 0,228 (p > 0,05)
	ТТГ	r = 0,291 (p < 0,05)
Група 3	ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	r = 0,393; (p > 0,05)
	HbA1c (%)	r = -0,072, (p > 0,05)
	рШКФ	r = -0,236 (p > 0,05)
	САК	r = 0,263 (p > 0,05)
	ТТГ	r = 0,283 (p < 0,01)
Група 4	ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	r = 0,168 (p > 0,05)
	HbA1c (%)	r = -0,336, (p > 0,05)
	рШКФ	r = -0,552 (p < 0,05)

	САК	$r = 0,362 (p > 0,05)$
	ТТГ	$r = 0,245 (p > 0,05)$

Встановлено, що об'єм ЩЗ у пацієнтів (групи 1) з ЦД 2 типу та низьким ризиком прогресування ДХН має достовірний прямий сильний зв'язок з ІМТ. У пацієнтів з ЦД 2 типу з помірним та вираженим ризиком прогресування ДХН (групи 2 та 3) виявлено достовірні позитивні кореляційні зв'язки середньої сили об'єму ЩЗ з ІМТ. А у пацієнтів (група 4) ЦД 2 типу з дуже високим ризиком прогресування ДХН мають достовірний позитивний слабкий зв'язок.

Доведено, що об'єм ЩЗ у пацієнтів групи 1 має достовірний прямий зв'язок середньої сили з рівнем HbA1c. Пацієнти в групі 2 мають достовірний негативний слабкий зв'язок з рівнем HbA1c. В осіб 3 групи не виявлено достовірного кореляційного зв'язку між об'ємом ЩЗ і HbA1c. Об'єм ЩЗ у пацієнтів 4 групи демонструє зворотній зв'язок середньої сили з HbA1c.

Встановлено, що об'єм ЩЗ у пацієнтів групи 1 має достовірний прямий зв'язок слабкої сили з рШКФ. У пацієнтів групи 2 та групи 3 виявлено достовірні негативні кореляційні зв'язки слабкої сили з рШКФ. Також у пацієнтів 4 групи виявлено достовірний негативний кореляційний зв'язок середньої сили між об'ємом ЩЗ та рШКФ.

В результаті аналізу кореляційних зв'язків між об'ємом ЩЗ та рівнем САК, не виявлено достовірних змін в групах 1, 2, 3. Проте у групі 4 встановлено достовірний прямий ( $r = 0,362$ ) зв'язок середньої сили об'єму ЩЗ з рівнем САК.

Доведено, що об'єм ЩЗ у пацієнтів групи 1 має достовірний прямий зв'язок середньої сили з рівнем ТТГ. В осіб груп 2, 3, 4 також встановлено, що об'єм ЩЗ має достовірні середньої сили прямі кореляційні зв'язки з рівнем ТТГ.

Відповідно, у пацієнтів групи 1 на об'єм ЩЗ прямий вплив здійснював ІМТ та стан глікемічного контролю, а у пацієнтів групи 4 відповідно, зниження рШКФ, підвищення САК та незадовільний глікемічний контроль.

### Висновки до розділу 3

1. Серед усіх пацієнтів із ДХН були виявлені наступні порушення функції ЩЗ: гіпотиреоз діагностовано у 38,4% пацієнтів, гіпертиреоз у 24%, тоді як у 37,6% обстежених зберігався стан еутиреозу.
2. Ультразвукове дослідження структури ЩЗ показало статистично значущу ( $p < 0,05$ ) частоту зміни її структури серед осіб різних груп: у групі 1 – 47,7%, у групі 2 – 60%, у групі 3 – 70%, у групі 4 – 100%. Зафіксовано значне підвищення частоти вузлових утворень ЩЗ у міру прогресування ДХН, що склало 43,8% серед усіх досліджуваних і вдвічі частіше зустрічається серед осіб жіночої статі. Порушення структури ЩЗ за ознаками АІТ виявлено у 20,5% досліджуваних з практично рівним розподілом між статями.
3. Підтверджено поступальне підвищення рівня ТТГ (у всіх групах  $p < 0,05$ ), відповідно до ризику прогресування ДХН. У групі 1 значення даного показника становило  $2,34 \pm 0,913$  мкМО/мл, у групі 2 -  $2,69 \pm 3,102$  мкМО/мл, у групі 3 -  $3,13 \pm 3,303$  мкМО/мл. У пацієнтів групи 4 рівень ТТГ був найвищим і становив  $4,89 \pm 3,214$  мкМО/мл, що підкреслює вплив порушень функціонального стану нирок на функцію ЩЗ.
4. Виявлено поступове зниження рівнів FT3 та FT4, відповідно до погіршення функціонального стану нирок ( $p < 0,05$  обох показників). Найвищий рівень FT3 був у групі 1 -  $2,64 \pm 0,726$  пг/мл, найнижчий у групі 4 -  $1,18 \pm 0,586$  пг/мл, у групах 2 і 3 – 2,48 пг/мл і 2,35 пг/мл, відповідно.  
Рівень FT4 у групі 1 був найвищим -  $15,60 \pm 2,458$  пмоль/л, проте він поступово знижувався, відповідно до груп: 2 група -  $15,03 \pm 10,408$  пмоль/л, 3 група —  $12,41 \pm 10,435$  пмоль/л, а у групі 4 –  $6,15 \pm 3,344$  пмоль/л.
5. Доведено збільшення об'єму ЩЗ відповідно до прогресування ДХН ( $p < 0,0001$ ), та його прогресуючий позитивний кореляційний зв'язок у всіх групах з ІМТ та HbA1c, САК та зворотній кореляційний зв'язок з рШКФ.

6. Виявлено, підвищення рівня АТ до ТПО відповідно до ризику прогресування ДХН ( $p < 0,05$ ): група 1 -  $33,83 \pm 24,084$  МО/мл, група 2 -  $29,083 \pm 28,548$  МО/мл, група 3 -  $61,05 \pm 90,878$  МО/мл, а група 4 -  $152,23 \pm 117,681$  МО/мл. А також достовірну пряму позитивну кореляцію з рівнем САК ( $r = 0,175$  vs  $r = 0,277$  vs  $r = 0,485$  vs  $r = 0,648$ , всі  $p < 0,05$ ).

**Результати розділу оприлюднені у наступних публікаціях:**

1. Урбанович А. М., Верещинська А. П. (2024). Характер функціональних порушень щитоподібної залози в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу та діабетичною хворобою нирок. *Endokrynologia*, 29(2), 142–147. <https://doi.org/10.31793/1680-1466.2024.29-2.142>
2. Верещинська А. П., Урбанович А. М., (2024). Особливості структурних змін щитоподібної залози у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та діабетичною хворобою нирок. *Art of Medicine*, 6–11 <https://doi.org/10.21802/artm.2024.2.30.6>
3. Urbanovych A, Vereshchynska A, Laniush F. Association between microalbuminuria and thyroid gland function in patients with diabetes type 2 and diabetic nephropathy. *Endocr Abstr [Scopus]*. 6 трав. 2024 . [doi.org/10.1530/endoabs.99.ep810](https://doi.org/10.1530/endoabs.99.ep810)
4. Верещинська А. П., Урбанович А. М. Особливості функції щитоподібної залози у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та дуже високим ступенем ризику діабетичної хвороби нирок. Матеріали науково-практичної конференції з онлайн-трансляцією “Досягнення та перспективи експериментальної та клінічної ендокринології (Двадцять треті Данилевські читання ”(Харків, 21 - 22 березня 2024 р.): 43-44
5. Верещинська А. П. Рівень антитиреоїдних антитіл та структурні зміни щитовидної залози у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та хронічною хворобою нирок XXVIII Конгрес студентів та молодих учених «Майбутнє за наукою» (присвячений 170-літтю з дня народження І.Я. Горбачевського) (Тернопіль, 8 – 10 квітня 2024 р.): 25-26

6. Верещинська А. П. Особливості структурних порушень щитоподібної залози у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та діабетичною хворобою нирок ВІМСО Journal Збірник матеріалів Буковинського Міжнародного конгресу студентів і молодих учених, ВІМСО 2023-2024. (Чернівці 02 - 05 квітня 2024): 50 -51
7. Верещинська А. П. Оцінка об'єму щитоподібної залози у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та хронічною хворобою нирок Тези доповідей 93-ї науково-практичної конференції студентів і молодих вчених «Інновації в медицині та фармації» ( Івано – Франківськ 28-30 березня 2024): 46
8. Верещинська А. П. Аналіз частоти виявлення вузлів щитоподібної залози у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та хронічною хворобою нирок Матеріали XXI Міжнародної науково -практичної студентської конференції “Uzhhorod medical students conference ” (Ужгород 17-18 квітня 2024): 113-114

## РОЗДІЛ 4

### ПОКАЗНИКИ ФУНКЦІЇ НИРОК У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ ЗАЛЕЖНО ВІД ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

ЦД 2 типу та дисфункція ЩЗ є взаємопов'язаними ендокринними порушеннями, що мають спільні патогенетичні механізми, які сприяють погіршенню перебігу обох захворювань. Поширеність гіпотиреозу та гіпертиреозу серед пацієнтів із ЦД 2 типу є вищою, ніж у загальній популяції, що підтверджується даними епідеміологічних досліджень. Доведено, що ЩЗ безпосередньо впливає на всі органи та системи, зокрема і на функцію нирок. Тому, пацієнти з порушенням функціонального стану ЩЗ (як гіпотиреозом, так і гіпертиреозом) мають вищий ризик розвитку порушень функції нирок, призводячи до порушень гемодинаміки та фіброзних змін ниркової паренхіми.[228, 230].

#### **4.1 Особливості структури щитоподібної залози в досліджуваних від її функціонального стану.**

Проаналізовано особливості вікових та статевих чинників, а також тривалості захворювання у пацієнтів в залежності від функціонального стану ЩЗ. У табл. 4.1 представлено віково-статеву структуру та тривалість ЦД 2 типу серед пацієнтів основних груп. У пацієнтів групи порівняння - групи А з ЦД 2 типу, ДХН з відсутністю порушень функції ЩЗ (n = 21) медіана віку становила 48 (35 - 61) років. Особливістю цієї групи є те, що у всіх пацієнтів діагноз ЦД 2 типу був діагностований вперше. У пацієнтів з ЦД 2 типу, ДХН та гіпотиреозом - група В (n = 48) медіана віку складала 58,3 (44 - 69) років, середня тривалість захворювання становила  $9,28 \pm 6,68$  років. Для пацієнтів із ЦД 2 типу, ДХН та еутиреозом групи С (n = 47) медіана віку дорівнювала 56,7 (41 - 69) років, середня тривалість ЦД 2 типу -  $9,13 \pm 6,23$  років. Пацієнти з ЦД 2 типу, ДХН і



гіпертиреозом у групі D (n = 16), мали медіану віку 54,4 (40-67) років, середня тривалість захворювання становила  $8,63 \pm 7,23$  років.

Проведено  $\chi^2$ -тест для оцінки розподілу статей серед досліджуваних груп. Розрахунок між усіма групами показав  $df = 3$  та  $\chi^2 = 1,71$ , що вказує на відсутність гендерної відмінностей у групах ( $p > 0,05$ ).

Таблиця 4.1

**Віково-статева структура та стаж захворювання у хворих досліджуваних груп (M $\pm$ SD; %)**

Групи	Стать ( n, %)		Середній вік у роках		Середній стаж ЦД 2 типу у роках	
	Жінки	Чоловіки	Жінки	Чоловіки	Жінки	Чоловіки
Група А	13 (61,9 %)	8 (38,1 %)	49,11 $\pm$ 10,05	46,25 $\pm$ 12,13	-	-
Група В	29 (60,4%)	19 (39,6%)	60,52 $\pm$ 8,19	55,78 $\pm$ 8,91	10,36 $\pm$ 6,81	7,74 $\pm$ 6,41
Група С	24 (51,1%)	23 (48,9%)	56,81 $\pm$ 7,64	56,71 $\pm$ 7,62	8,34 $\pm$ 5,56	10,11 $\pm$ 6,99
Група D	11 (36,7%)	19 (63,3 %)	56,02 $\pm$ 8,06	53,33 $\pm$ 9,318	9,583 $\pm$ 8,35	8,01 $\pm$ 6,54

Для оцінки впливу віку пацієнтів було проведено порівняння віку серед досліджуваних груп. Результати дисперсійного аналізу, виявили статистично значущі відмінності між групами [F (3, 142) = 3,739;  $p < 0,05$ ] Подальший аналіз методом пост-хок тесту Тьюкі показав статистично значущу різницю у віці між групами А і В, А і С (обидва,  $p < 0,05$ ). Проте, між групами А і D, В і С, В і D, С і D не було виявлено статистичної різниці ( всі  $p > 0,05$ ). Це вказує на певну подібність вікових параметрів між цими групами.

Для оцінки вплив тривалості ЦД 2 типу було проведено порівняння цих показників серед досліджуваних груп. В результаті проведеного статистичного аналізу виявлено вірогідну різницю між групами [ $F(3, 142) = 11,40, p < 0.0001$ ]. Результати пост-хок тесту Тьюкі показали наступні ключові відмінності: пацієнти групи А мали суттєві відмінності тривалості захворювання порівняно з пацієнтами основних груп (В, С, D) (всі  $p < 0.0001$ ). Водночас між групами В і С, В і D, а також С і В статистично значущих відмінностей не було виявлено ( $p > 0.05$ ), що свідчить про схожий стаж захворювання серед пацієнтів цих груп.

## **5.2 Аналіз показників функціонального стану щитоподібної залози у хворих на ЦД 2 типу**

Аналіз рівня ТТГ серед пацієнтів із ЦД 2 типу та різною функцією ЩЗ демонструє наявність суттєвих відмінностей між досліджуваними групами, що представлено на рис. 4.1. Рівень ТТГ у пацієнтів групи А становив  $2,34 \pm 0,913$  мкМО/мл, що відповідає межах фізіологічної норми. У пацієнтів групи В були найвищі рівні ТТГ ( $6,24 \pm 3,05$  мкМОль/л), що свідчить про наявність гіпотиреозу. У пацієнтів групи С цей показник становив  $1,69 \pm 0,93$  мкМОль/л, що відповідає стану еутиреозу. У групі D спостерігався найнижчий рівень ТТГ -  $0,23 \pm 0,11$  мкМО/мл, що є характерним для гіпертиреозу. Згідно з результатами дисперсійного аналізу, було виявлено статистично значущі відмінності в рівнях ТТГ між групами осіб дослідження [ $F(3, 142) = 79,24; p < 0,0001$ ]. Багаторазові порівняльні пост-хок тести Тьюкі показали значні статистичні відмінності між групами: А і В, А і D, В і С, В і D, та С і D (усі  $p < 0,0001$ ), а також між групами А і С,  $p < 0,05$ . Отримані результати підтверджують значну різницю між рівнями ТТГ пацієнтів з різним функціональним станом ЩЗ.

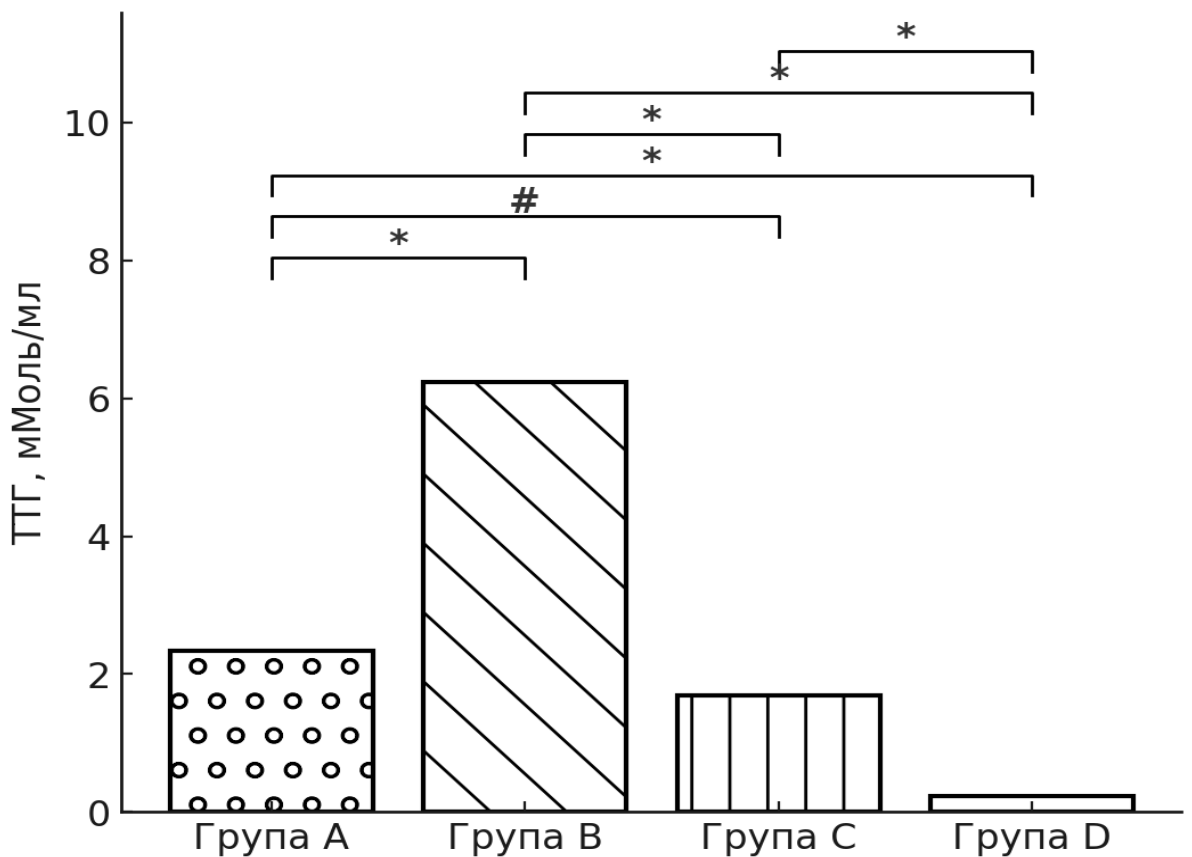


Рис. 4.1. Рівень ТТГ в сироватці крові у групах хворих на ЦД 2 типу залежно від функціонального стану ЩЗ та у групі порівняння:

\* – вірогідність відмінностей між групами ( $p < 0,0001$ ),

# – статистично значущі відмінності між групами ( $p < 0,05$ ).

Проаналізувавши рівень FT3 серед досліджуваних груп, виявлено зміни цього показника, залежно від функції ЩЗ. Графічне представлення цих змін наведено на рисунку 4.2. У пацієнтів групи А середній рівень FT3 становив  $2,64 \pm 0,72$  пг/мл, що свідчить про збережену функцію ЩЗ. У пацієнтів групи В середнє значення FT3 було найнижчим -  $0,97 \pm 0,55$  пг/мл, у групі С значення цього показника було в межах референтних значень  $2,08 \pm 0,77$  пг/мл, а у групі D цей показник досяг найвищого рівня —  $4,69 \pm 2,05$  пг/мл. Статистичний аналіз підтвердив наявність значущих відмінностей між групами [ $F(3, 142) = 70,90$ ;  $p < 0,0001$ ]. Подальший пост-хок аналіз за тестом Тьюкі засвідчив достовірні

відмінності між групами: А і В, А і D, В і С, В і D, та С і D (усі  $p < 0,0001$ ), а також між групами А і С,  $p < 0,05$ .

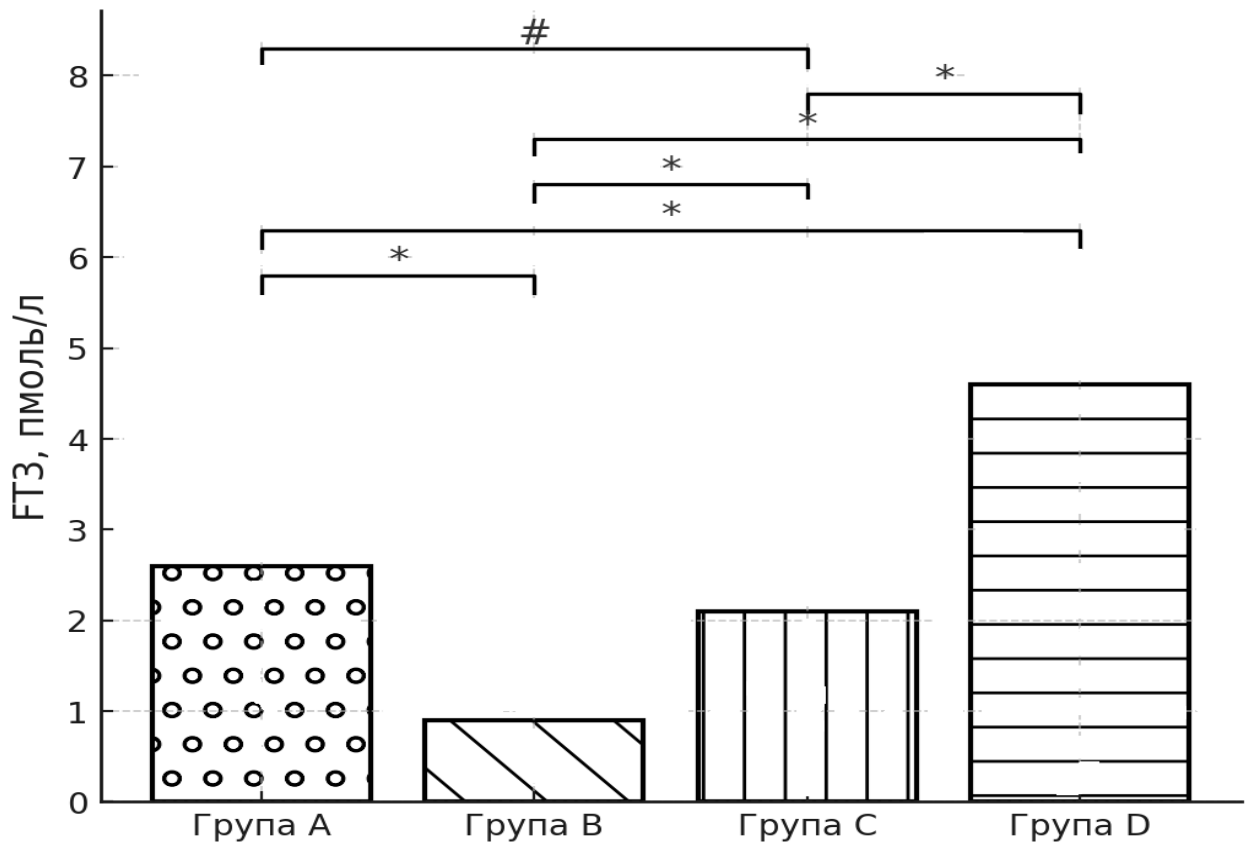


Рис. 4.2 Рівень FT3 в сироватці крові у групах хворих на ЦД 2 типу залежно від функціонального стану ЩЗ та у групі порівняння:

\* – вірогідність відмінностей між групами ( $p < 0,0001$ ),

# – статистично значущі відмінності між групами ( $p < 0,05$ ).

Оцінка показника FT4 серед досліджуваних груп, виявила зміни цього показника, залежно від функції ЩЗ. Представлення цих змін наведено на рис. 4.3. У пацієнтів групи А середній рівень FT4 становив  $15,61 \pm 2,46$  пг/мл, що було в межах референтних значень. У пацієнтів групи В середнє значення FT4 було найнижчим -  $6,24 \pm 3,05$  пг/мл, у групі С значення цього показника було в межах референтних значень -  $18,15 \pm 9,45$  пг/мл, а у групі D цей показник був найвищим —  $27,48 \pm 9,48$  пг/мл. Результати статистичного аналізу підтвердили наявність значущих відмінностей у рівнях FT4 між досліджуваними групами [ $F(3, 172) = 47,62$ ;  $p < 0,0001$ ]. Подальший пост-хок аналіз за тестом Тьюкі засвідчив

достовірні відмінності між групами: А і В, А і D, В і С, В і D, та С і D (усі  $p < 0,0001$ ), а також між групами А і С ( $p < 0,05$ ). Ці результати демонструють аналогічні тенденції до тих, що були виявлені для рівня FT3. Отримані результати підтверджують те, що рівень периферичних FT3 та FT4 є точними показником функціонального стану ЩЗ у пацієнтів із ЦД 2 типу.

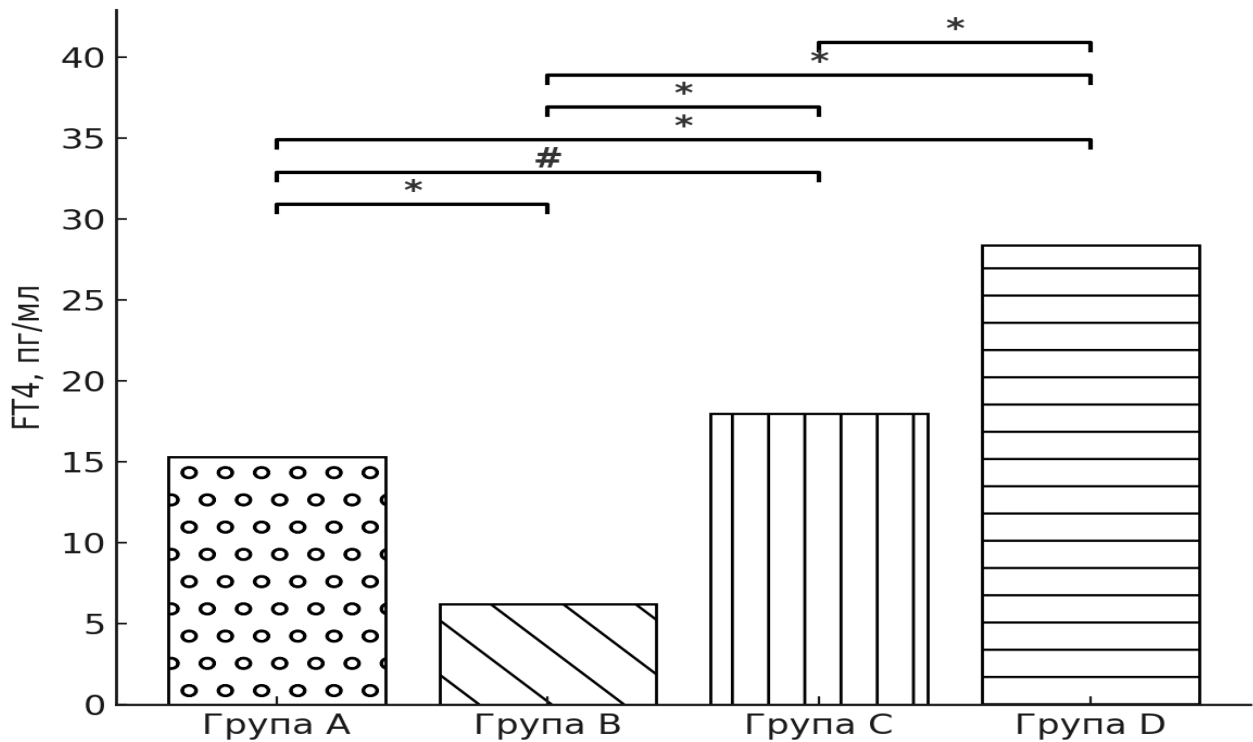


Рис. 4.3. Рівень FT4 сироватці крові у групах хворих на ЦД 2 типу залежно від функціонального стану ЩЗ та у групі порівняння:

\* – вірогідність відмінностей між групами ( $p < 0,0001$ ),

# – статистично значущі відмінності між групами ( $p < 0,05$ ).

Визначено рівень АТ до рТТГ серед пацієнтів даної групи і його рівень був  $< 1,0$  Од/л, що свідчить про негативний результат. Таким чином, підвищена функція ЩЗ у пацієнтів із порушеною функцією нирок не є наслідком аутоімунного тиреотоксикозу, а радше результатом зміненого метаболізму тиреоїдних гормонів, порушення їх деградації та транспорту, а також впливу уремічних токсинів.

Проаналізовано рівень АТ до ТПО серед обстежуваних осіб, залежно від функції ЩЗ, результати представлено на рисунку 4.4. У групі А рівень середній рівень АТ до ТПО становив  $33,83 \pm 24,084$  МО/мл був у межах референтних значень, у групі В -  $89,35 \pm 95,60$  МО/мл, що є значно вище норми. У групі С –  $25,84 \pm 47,32$  МО/мл, що також є в межах референтних значень. У групі D показник рівня АТ до ТПО становив  $38,75 \pm 58,21$  МО/мл, що також у є межах норми. Результати статистичного аналізу виявили наявність значущих відмінностей між даними групами:  $[F(3, 142) = 8,177; p < 0,0001]$ . Результати пост-хок аналізу за тестом Тьюкі підтвердили статистично значущі відмінності між групами В і С ( $p < 0,0001$ ), також між групами А і В та С і D, також В і D (всі  $p < 0,05$ ). Водночас не виявлено статистично значущих відмінностей між групами А і С та А і D (обидва  $p > 0,05$ ), що свідчить про статистично значущо вищий рівень АТ до ТПО у пацієнтів групи В.

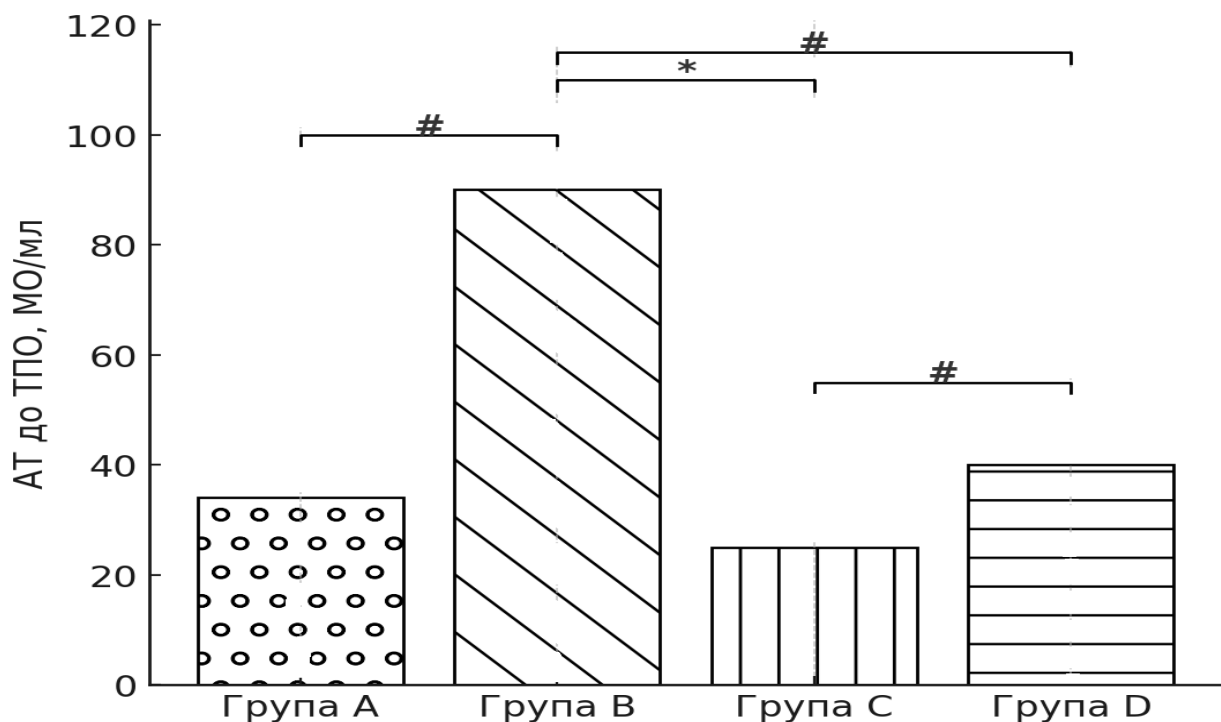


Рис. 4.4 Рівень АТ до ТПО сироватці крові у групах хворих на ЦД 2 типу залежно від функціонального стану ЩЗ та у групі порівняння:

\* – вірогідність відмінностей між групами ( $p < 0,0001$ ),

# – статистично значущі відмінності між групами ( $p < 0,05$ ).

Об'єм ЩЗ, визначений за допомогою ультразвукового дослідження, варіював серед досліджуваних груп. Виявлено наявність статистично значущої різниці між групами досліджуваних пацієнтів [ $F(3, 141) = 12,84; p < 0,0001$ ], що вказує на варіабельність об'єму ЩЗ у пацієнтів ЦД 2 типу, залежно від її функції. Середній об'єм ЩЗ у групі А становив  $13,04 \pm 2,53 \text{ см}^3$ , що є характерним для осіб зі збереженою функцією ЩЗ, у пацієнтів групи В —  $18,66 \pm 3,76 \text{ см}^3$ , групи С —  $18,01 \pm 3,53 \text{ см}^3$ , а в групі D цей показник -  $16,69 \pm 4,49 \text{ см}^3$ . Результати тесту Тьюкі для об'єму ЩЗ демонструють статистично значущу різницю між групами А і В, А і С (обидва  $p < 0,0001$ ), також між групами А і D та В і D (обидва  $p < 0,05$ ), проте не виявлено статистично різниці між групами В і С та С і D (обидва  $> 0,05$ ). Ці результати демонструють, що об'єм щитоподібної залози змінюється залежно від її функціонального стану. Графічне зображення середнього об'єму ЩЗ серед груп пацієнтів представлено на рисунку 4.5.

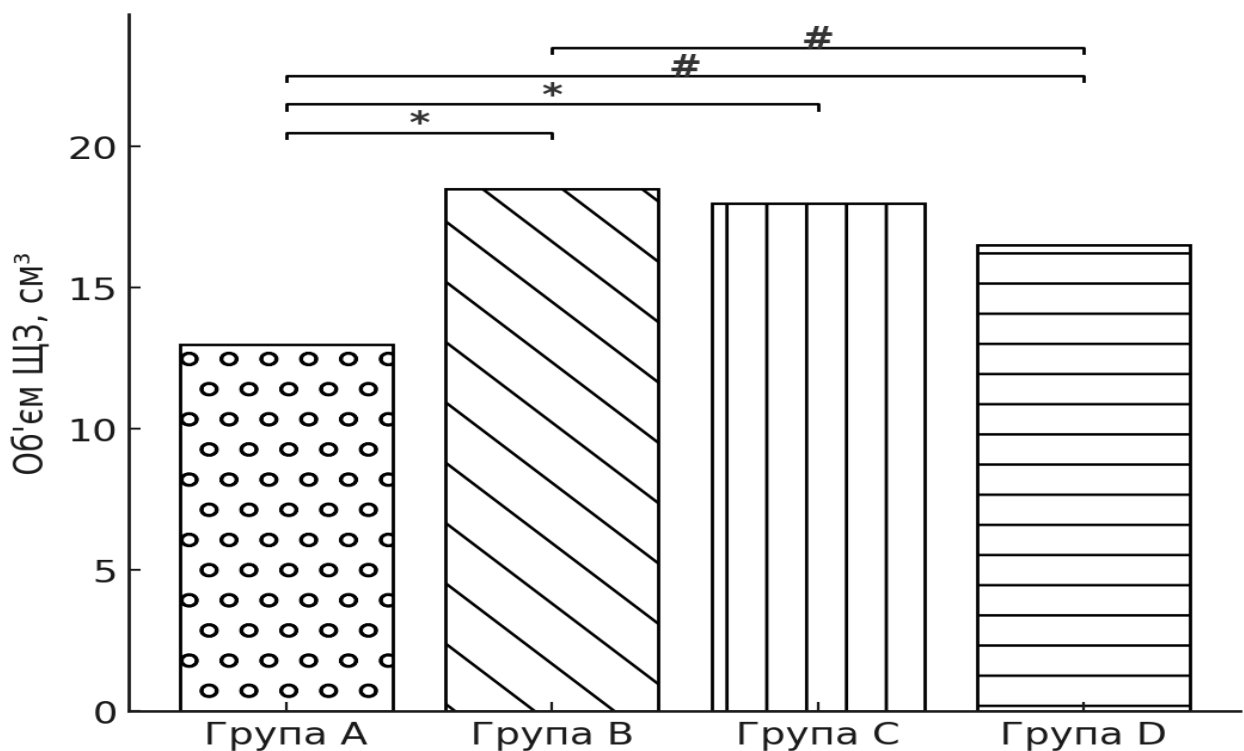


Рис. 4.5. Об'єм ЩЗ у пацієнтів з ЦД 2 типу залежно від функціонального стану ЩЗ та у групі порівняння:

\* – вірогідність відмінностей між групами ( $p < 0,0001$ ),

# – статистично значущі відмінності між групами ( $p < 0,05$ ).

Серед пацієнтів груп В, С, D у 84 осіб виявлено порушення структури ЩЗ, з яких 56 випадків вузлових утворень ЩЗ та 28 випадків ультразвукових змін, схожих на АІТ. Розподіл УЗД змін ЩЗ серед груп пацієнтів, продемонстровано у табл. 4.2. Для оцінки частоти змін структури ЩЗ та аналізу відмінностей між усіма групами дослідження було застосовано критерій  $\chi^2$ . Розрахунок для аналізу ознак АІТ показав  $dF = 3$  для обох ознак та  $\chi^2=16,72$ , що свідчить про статистично значущий нерівномірний розподіл між групами ( $p < 0,05$ ). Найбільші відхилення спостерігались у групами А та В ( $p < 0,05$ ). Серед інших груп статистично значущої відмінності не виявлено ( $p > 0,05$ ). Для ультразвукових ознак вузлових утворень ЩЗ значення  $\chi^2 = 1,47$ . Не виявлено статистично значущої різниці у групах щодо вузлових утворень ЩЗ на УЗД ( $p > 0,05$ ).

Таблиця 4.2

**Розподіл кількості, частоти порушень структури ЩЗ у  
досліджуваних, залежно від статі**

Структурні зміни ЩЗ	Група В	Група С	Група D
Ознаки АІТ (n,%)	14 (29,15 %)	9 (19,14 %)	5 (16,66%)
Ч:Ж	5:9	4:5	1:4
Вузлові утворення	27 (56,25%)	20 (42,55 %)	9 (30%)
Ч:Ж	10:17	7:13	3:6

Таким чином, отримані результати підтверджують нерівномірний розподіл ультразвукових ознак АІТ серед досліджуваних груп, тоді як частота вузлових утворень ЩЗ залишалася однорідною.



### 4.3 Динаміка метаболічних параметрів у хворих на ЦД 2 типу залежно від функціонального стану щитоподібної залози

У пацієнтів групи В середній ІМТ становив  $31,99 \pm 3,752 \text{ см}^2$  при цьому нормальна маса тіла була у 5 людей (10,48 %), надмірна вага була в 8 осіб (16,61%), ожиріння I ступеня було виявлено у 28 пацієнтів (58,33%), а ожиріння II ступеня у 7 пацієнтів (14,58%). У пацієнтів групи С середній ІМТ становив  $31,27 \pm 3,89 \text{ кг/м}^2$ ,  $\text{кг/м}^2$ . Нормальна маса тіла була у 4 людей (8,51%), надлишкова маса тіла була виявлена у 12 осіб (25,53%), пацієнтів з ожирінням I ступеня було 22 пацієнтів (46,81%), хворих з ожирінням II ступеня 9 хворих (19,15%). У групі D середній ІМТ дорівнював  $31,11 \pm 4,24 \text{ см}^2 \text{ кг/м}^2$ , де надмірна вага виявлена в 9 осіб (30 %) ожиріння I ступеня було виявлено у 13 людей (43,35%) пацієнтів, та з ожирінням II ступеня 8 хворих (26,65%). Порівняння ІМТ між досліджуваними групами не виявило статистично значущої різниці [ $F(3, 142) = 1,987$ ;  $p > 0,05$ ].

Значення рівня HbA1c серед пацієнтів, залежно від груп, становили: у групі В -  $9,51 \pm 2,03 \%$ , серед яких 8 пацієнтів мали оптимальний глікемічний контроль  $7,12 \pm 0,28\%$ . У групі С -  $9,41 \pm 2,07 \%$ , серед яких 9 осіб мали оптимальний глікемічний контроль  $7,25 \pm 0,19 \%$ . У групі D -  $9,42 \pm 1,71\%$ , серед яких 5 хворих мали оптимальний глікемічний контроль  $6,86 \pm 0,27\%$ . Статистичний аналіз виявив суттєві відмінності рівня HbA1c у пацієнтів досліджуваних груп [ $F(3, 142) = 12,57$ ;  $p < 0,0001$ ]. Результати пост-хок тесту Тьюкі показали, що статистично значущі відмінності спостерігалися між групами А і В, А і С, а також А і D (всі  $p < 0,0001$ ). Для порівнянь між групами В і С, В і D, а також С і D статистично значущих відмінностей не було виявлено (всі  $p > 0,05$ ). Отримані результати свідчать про виражену тенденцію до погіршення глікемічного контролю серед основних груп дослідження.

Рівень загального холестерину у пацієнтів групи А становив  $6,04 \pm 1,09$  ммоль/л, у пацієнтів групи В -  $6,29 \pm 1,74$  ммоль/л, у пацієнтів групи С —  $5,26 \pm 1,47$  ммоль/л, а у групі D -  $5,87 \pm 1,94$  ммоль/л. Статистичний аналіз виявив достовірну різницю у рівнях загального холестерину між досліджуваними

групами [ $F(3, 142) = 5,18$ ;  $p < 0,05$ ]. Результати пост-хок тесту Тьюкі показали, що статистично значущі відмінності спостерігалися між групами А і С, А і D, В і С, також В і D, (всі  $p < 0,05$ ). При порівнянні груп А і В та С і D статистично значущих відмінностей не було виявлено (всі  $p > 0,05$ ). Ці результати, вказують на порушення ліпідного обміну, характерне для метаболічних змін при ЦД 2 типу, залежно від функціонального стану ЩЗ.

#### **4.4 Характеристика функціональних порушень нирок у хворих на ЦД 2 типу залежно від функціонального стану щитоподібної залози**

Дослідження рівня креатиніну у пацієнтів з різною функцією ЩЗ продемонструвало наявність суттєвих відмінностей. Рівень креатиніну у пацієнтів групи А становив  $72,86 \pm 12,66$  мкмоль/л, у групі В -  $110,6 \pm 29,05$  мкмоль/л, у групі С -  $90,11 \pm 18,56$  мкмоль/л, у групі D -  $83,00 \pm 16,55$  мкмоль/л. При проведенні дисперсійного аналізу встановлено статистично значущу різницю [ $F(3, 142) = 19,04$ ;  $p < 0,0001$ ]. Багаторазові порівняльні пост-хок тести Тьюкі показали значні статистичні відмінності між групами: А і В, А і С, В і С, та В і D (усі  $p < 0,0001$ ), а також між А і D, С і D (обидва  $p < 0,05$ ). Ці результати демонструють значну зміну рівня креатиніну, відповідно до функціонального стану щитоподібної залози.

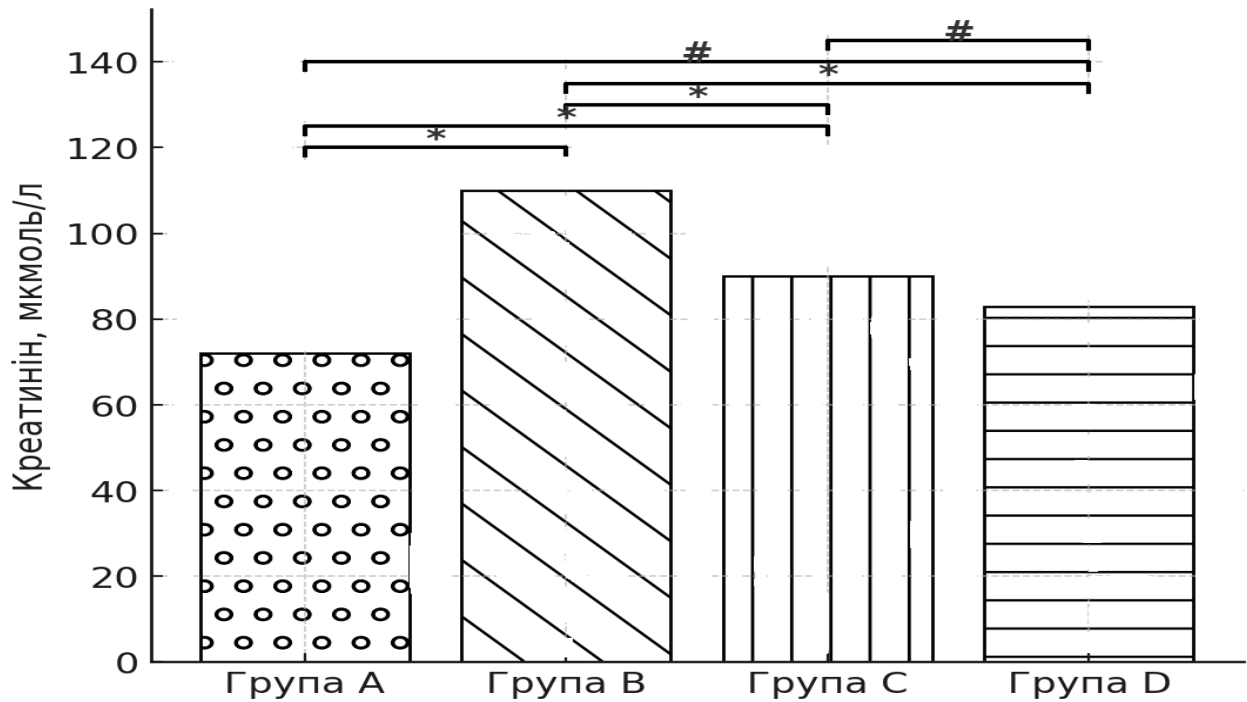


Рис. 4.6 Рівень креатиніну сироватці крові у групах хворих на ЦД 2 типу залежно від функціонального стану ЩЗ та у групі порівняння:

\* – вірогідність відмінностей між групами ( $p < 0,0001$ ),

# – статистично значущі відмінності між групами ( $p < 0,05$ ).

Рівень сечовини також демонструє різний рівень, залежно від функціонального стану ЩЗ. Згідно з результатами дисперсійного аналізу, було виявлено статистично значущі відмінності в рівнях сечовини між групами дослідження [ $F(3, 142) = 5,765; p < 0,05$ ]. Пацієнти групи А мали найнижчий рівень сечовини ( $5,10 \pm 1,25$  ммоль/л). У групі В рівень сечовини був найвищим ( $7,02 \pm 2,98$  ммоль/л), тоді як у групах С та D він становив  $5,64 \pm 1,97$  ммоль/л та  $5,34 \pm 1,68$  ммоль/л відповідно. Результати пост-хок тесту Тьюкі показали статистично значущу різницю між групами А і В, В і С та В і D (всі  $p < 0,05$ ), а між групами А і С, А і D та С і D не було виявлено статистично значущої різниці (всі  $p > 0,05$ ). Ці результати підтверджують, що рівень сечовини у крові суттєво залежить від функціонального стану ЩЗ. На рис. 4.7 наочно продемонстровано рівні сечовини у пацієнтів залежно від функціонального стану ЩЗ.

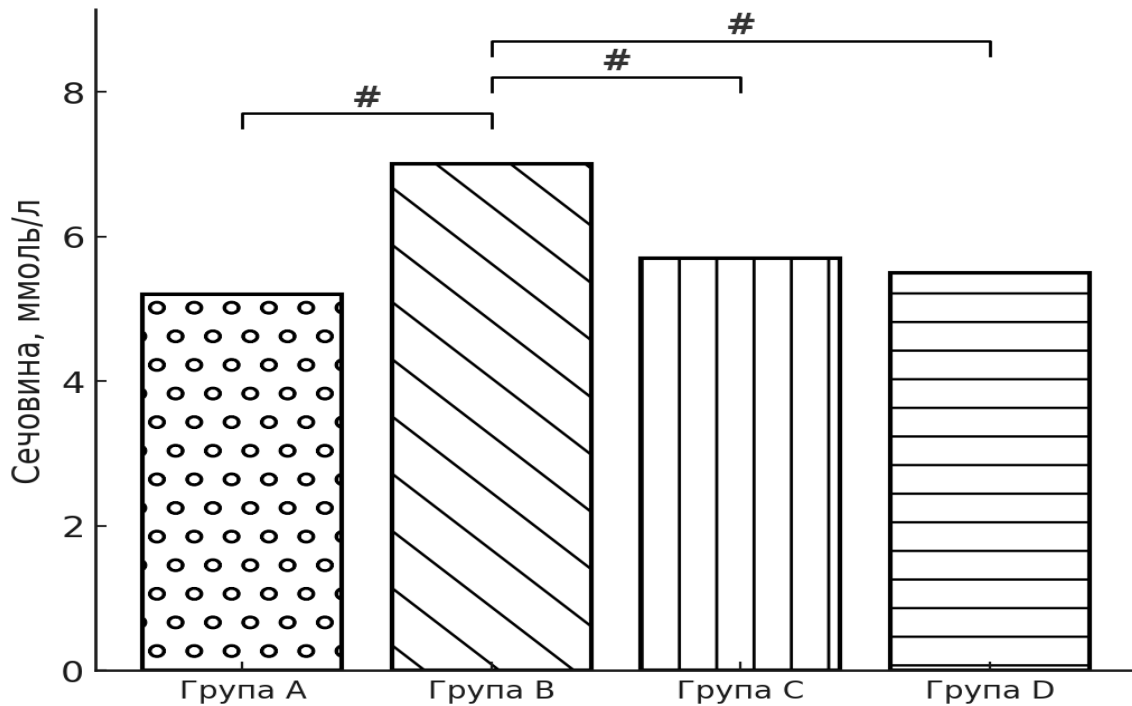


Рис. 4.7 Рівень сечовини у сироватці крові у групах хворих на ЦД 2 типу залежно від функціонального стану ЩЗ та у групі порівняння:

\* – вірогідність відмінностей між групами ( $p < 0,0001$ ),

# – статистично значущі відмінності між групами ( $p < 0,05$ ).

У досліджуваних групах відзначено статистично значущу різницю та зміну рівня рШКФ, залежно від функції ЩЗ, що наочно продемонстровано на рис. 4.8. У пацієнтів групи А середній рівень рШКФ був найвищим та становив  $97,40 \pm 7,71$  мл/хв/ $1,73 \text{ м}^2$ , що свідчить про збережену функцію нирок. Так, у групі В рівень рШКФ був найнижчим та становив  $59,71 \pm 19,07$  мл/хв/ $1,73 \text{ м}^2$ . У групі С рівень даного показника -  $71,60 \pm 14,18$  мл/хв/ $1,73 \text{ м}^2$  та у групі D -  $81,58 \pm 17,93$  мл/хв/ $1,73 \text{ м}^2$ . Проведений статистичний аналіз підтвердив наявність значущих відмінностей між досліджуваними групами за рівнями рШКФ [ $F(3, 142) = 29,99$ ;  $p < 0,0001$ ]. Результати пост-хок тесту Тьюкі засвідчили статистично достовірні відмінності між групами А і В, А і С та В і D (усі  $p < 0,0001$ ), а також А і D, В і С та С і D (усі  $p < 0,05$ ). Ці дані свідчать про те, що функціональний стан щитоподібної залози має значний вплив на рівень рШКФ у пацієнтів з ЦД 2 типу.

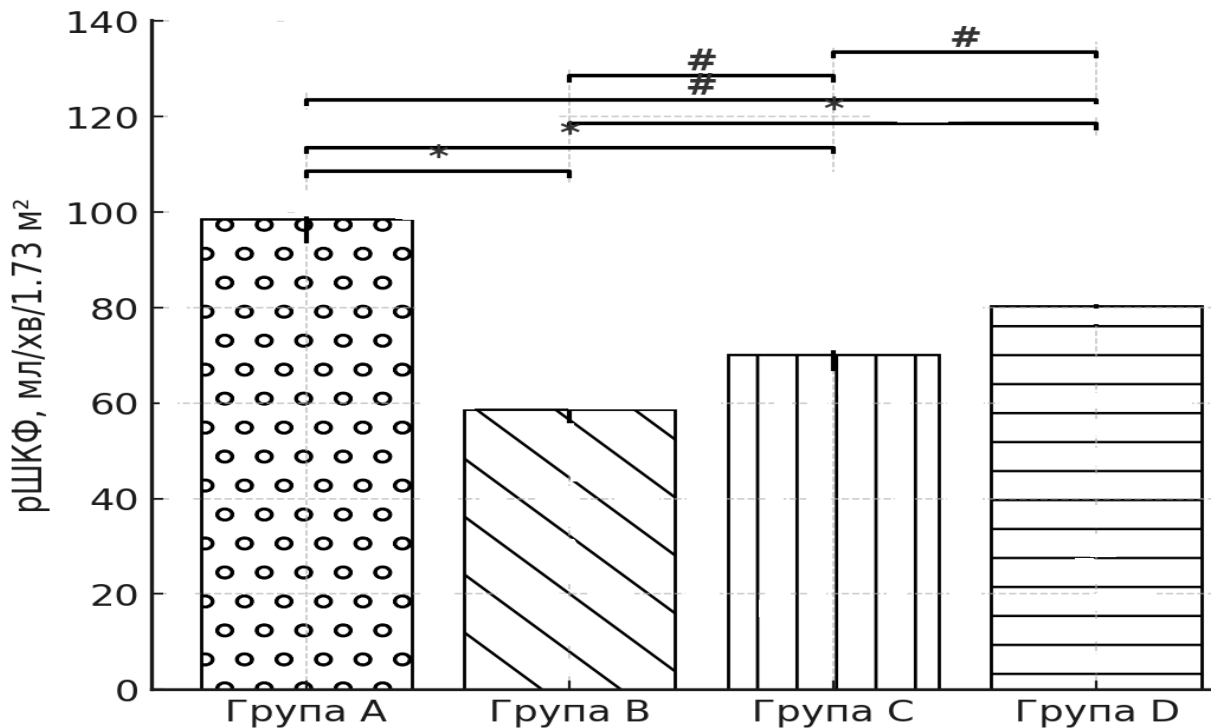


Рис. 4.8 Рівень рШКФ у сироватці крові у групах хворих на ЦД 2 типу залежно від функціонального стану ЦЗ та у групі порівняння:

\* – вірогідність відмінностей між групами ( $p < 0,0001$ ),

# – статистично значущі відмінності між групами ( $p < 0,05$ ).

Аналіз рівня САК також демонструє статистичну різницю серед досліджуваних груп. Так у групі А цей показник становив  $< 30$  мг/г, що є найнижчим значенням, серед всіх груп та свідчить про збереження ниркових функцій. У групі В рівень цього показнику є найвищим та становить  $219,9 \pm 107,3$  мг/г. У групі С -  $156,4 \pm 78,08$  мг/г та у групі D -  $123 \pm 85,37$  мг/г, що є найнижчим серед основних груп. Проведений статистичний аналіз продемонстрував суттєві відмінності між групами дослідження за рівнем САК [ $F(3, 142) = 26,46; p < 0,0001$ ]. Результати тесту Тьюкі підтвердили достовірність цих відмінностей серед груп А і В, А і С, А і D та В і D (всі  $p < 0,0001$ ), також виявлено статистичну різницю між групами В і С та С і D (обидва  $p < 0,05$ ).

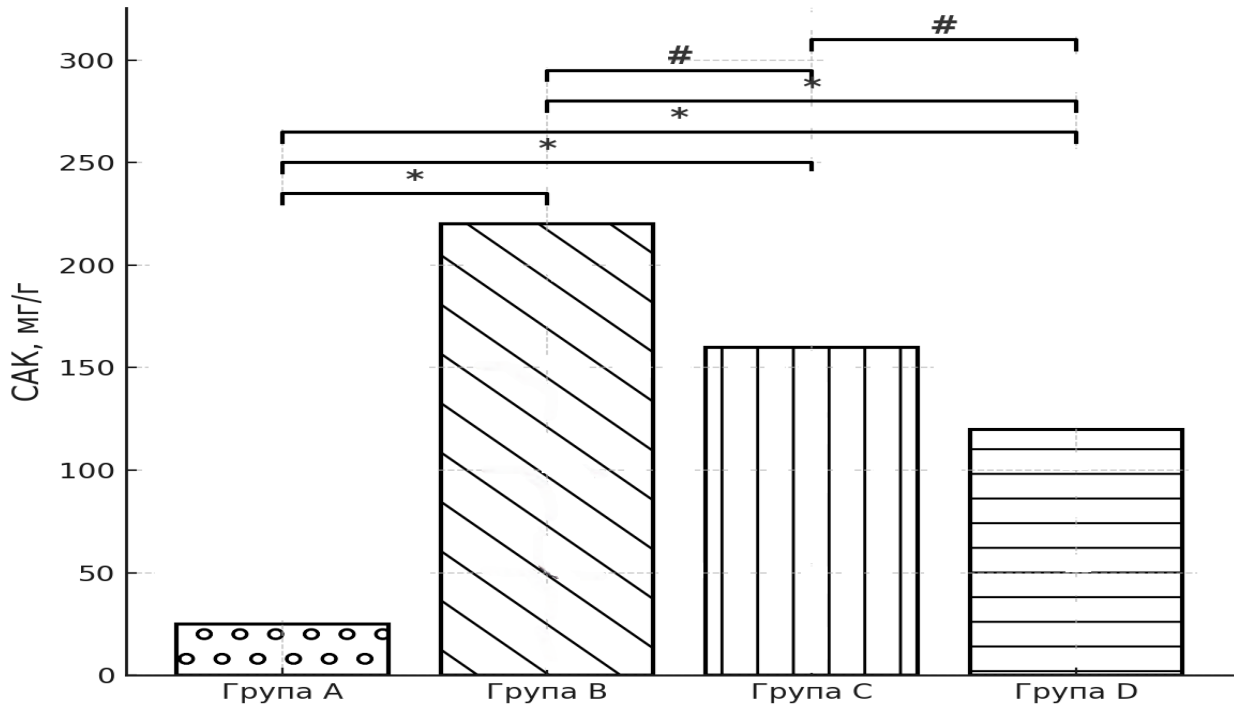


Рис. 4.9 Рівень САК у пацієнтів з ЦД 2 типу, залежно від функціонального стану ЩЗ групі порівняння:

\* – вірогідність відмінностей між групами ( $p < 0,0001$ ),

# – статистично значущі відмінності між групами ( $p < 0,05$ ).

Отримані результати вказують на те, в обстежених нами пацієнтів більш виражене порушення функції нирок (зниження рШКФ та підвищення САК) спостерігається при коморбідності ЦД 2 типу та гіпотиреозом.

#### 4.5 Вплив функціонального стану щитоподібної залози порушення ниркової функції у хворих на ЦД 2 типу

Згідно зі завданням дослідження проведено аналіз зв'язку між функціональним станом ЩЗ в групах В, С, D та ступенем прогресування ДХН. У табл. 4.3 представлено розподіл пацієнтів з ЦД 2 типу та дисфункцією ЩЗ, згідно ризику прогресування ДХН.

**Частота пацієнтів з різними ступенями прогресування ДХН у групах з різним функціональним станом ЩЗ.**

Функціональний стан ЩЗ	Помірний ризик прогресування ДХН	Високий ризик прогресування ДХН	Дуже високий ризик прогресування ДХН
Група В ( n, %)	19 (39,6 %)	14 (29,1%)	15 (31,3 %)
Група С ( n, %)	35 (75,4 %)	11 (23,4 %)	1 (2,2 %)
Група D (n, %)	23 (76,6%)	7 (23,4 %)	-

Для оцінки зв'язку між функціональним станом ЩЗ та ступенем прогресування ДХН, проведено  $\chi^2$ -тест. Розрахунок між усіма групами показав  $df = 4$  та  $\chi^2 = 27,32$ , що свідчить про статистично значущий нерівномірний розподіл між групами ( $p < 0,05$ ), що вказує на наявність статистично значущих відмінностей у розподілі рівнів ризику прогресування ДХН між групами. Деталізовано розподіл ризику прогресування серед груп В і С, та виявлено  $df = 2$  та  $\chi^2 = 17,34$ . Доведено статистично значущі відмінності у розподілі рівнів ризику прогресування ДХН між пацієнтами даних груп ( $p < 0,05$ ). Це свідчить про те, що у пацієнтів з ЦД 2 типу, знижена функція ЩЗ має значний вплив на ризик прогресування ДХН. Серед груп пацієнтів С і D виявлено  $df = 2$  та  $\chi^2 = 0,65$ , що вказує на відсутність статистично значущих відмінностей у розподілі рівнів ризику прогресування ДХН ( $p > 0,05$ ). Це означає, що ризик прогресування ДХН є подібним у пацієнтів з еутиреозом та гіпертиреозом. Серед пацієнтів у групах В і D виявлено  $df = 2$  та  $\chi^2 = 14,32$ . Існують статистично значущі відмінності у розподілі ступеня ризику прогресування ДХН між пацієнтами ( $p < 0,0001$ ). Відповідно, зроблено висновок, що гіпотиреоз є значущим фактором ризику ДХН.

#### 4.6 Аналіз кореляційних зав'язків між рівнями тиреоїдних гормонів (ТТГ, FT4, FT3), метаболічними параметрами та показниками функції нирок у хворих на ЦД 2 типу

Нами проаналізовано кореляцію рівня ТТГ з деякими метаболічними параметрами та показниками функції нирок з пацієнтів з ЦД 2 типу та порушеними функціями ЩЗ, що представлено у табл. 4.4 кореляцію рівня ТТГ з метаболічними параметрами та показниками функціонального стану нирок в групі порівняння.

Таблиця. 4.4

#### Істотні кореляції між ТТГ та метаболічними параметрами, показниками функціонального стану нирок у пацієнтів групи А

Показник	Коефіцієнт кореляції
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	r = 0,215 (p < 0,05)
НbA1c (%)	r = 0,076 (p < 0,05)
Холестерин	r = 0,256 (p < 0,05)
сечовина	r = 0,315 (p < 0,05)
Креатинін	r = 0,216 (p < 0,05)
pШКФ	r = - 0,156 (p < 0,01)
САК	r = 0,178 (p < 0,05)

У пацієнтів групи А (без порушень функції ЩЗ), аналіз показав наявність статистично достовірної слабкої позитивної кореляції між рівнем ТТГ з ІМТ, загальним холестерином, креатиніном та САК, а також слабку негативну кореляцію ТТГ з рШКФ, пряму кореляцію середньої сили ТТГ з сечовиною. Не виявлено значущого кореляційного зв'язку між ТТГ та НbA1c. Результати представлені в таб. 4.4.



Таблиця. 4.5

**Істотні кореляції між ТТГ та метаболічними параметрами, показниками функціонального стану нирок у пацієнтів групи В**

Показник	Коефіцієнт кореляції
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	r = 0,230 (p < 0,05)
НЬА1с (%)	r = 0,173 (p < 0,05)
Холестерин	r = 0,116 (p > 0,05)
сечовина	r = 0,325 (p < 0,05)
Креатинін	r = 0,318 (p < 0,01)
рШКФ	r = - 0,306 (p < 0,01)
САК	r = 0,458 (p < 0,05)

У пацієнтів групи В, кореляційний аналіз продемонстрував значущо достовірну слабку позитивну кореляцію між рівнем ТТГ та ІМТ, НЬА1с, холестерином. Позитивну кореляцію середньої сили між ТТГ та сечовиною, креатиніном та САК, а також середню негативну кореляцію ТТГ з рШКФ. Результати представлені в таб. 4.5.

Таблиця. 4.6

**Істотні кореляції між ТТГ та метаболічними параметрами, показниками функціонального стану нирок у пацієнтів групи С**

Показник	Коефіцієнт кореляції
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	r = 0,110 (p < 0,05)
НЬА1с (%)	r = 0,162 (p < 0,05)
Холестерин	r = 0,181 (p < 0,05)
сечовина	r = 0,246 (p < 0,05)
Креатинін	r = 0,239 (p < 0,01)
рШКФ	r = - 0,533 (p < 0,01)
САК	r = 0,101 (p < 0,05)

Результат кореляційного аналізу у групі С, продемонстровано у табл. 4.6 Показав слабку позитивну кореляцію між рівнем ТТГ та ІМТ, НbA1c, холестерином, сечовиною, креатиніном та САК, а також середньої сили негативну кореляцію ТТГ з рШКФ.

Таблиця 4.7

**Істотні кореляції між ТТГ та метаболічними параметрами, показниками функціонального стану нирок у пацієнтів групи D**

Показник	Коефіцієнт кореляції
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	r = 0,210 (p > 0,05)
НbA1c (%)	r = 0,185 (p < 0,05)
Холестерин	r = 0,176 (p > 0,05)
сечовина	r = 0,224 (p < 0,05)
Креатинін	r = 0,489 (p < 0,01)
рШКФ	r = - 0,749 (p < 0,01)
САК	r = 0,314 (p < 0,05)

Серед пацієнтів групи D, результат аналізу показав слабку позитивну кореляцію між рівнем ТТГ з ІМТ, НbA1c, холестерином та сечовиною. Середньої сили позитивну кореляцію між рівнем ТТГ з креатиніном та САК. А також сильну негативну кореляцію між рівнем ТТГ та рШКФ. Результати представлені в таб. 4.7.

У пацієнтів з ЦД 2 типу, ДХН та дисфункцією ЩЗ спостерігалось посилення кореляційних зв'язків, зокрема між рівнем ТТГ і показниками функції нирок (сечовина, креатинін, САК, рШКФ), що свідчить про взаємозв'язок дисфункції ЩЗ на функціональний стан нирок.

Таблиця. 4.8

**Істотні кореляції між ТТГ з метаболічними параметрами та показниками функціонального стану нирок у пацієнтів групи А**

Показник	Коефіцієнт кореляції	
	FT3	FT4
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	r = - 0,261 (p < 0,05)	r = - 0,175 (p > 0,05)
НbA1c (%)	r = - 0,089 (p < 0,05)	r = - 0,096 (p < 0,05)
Холестерин	r = -0,121 (p > 0,05)	r = - 0,146 (p > 0,05)
сечовина	r = - 0,243 (p < 0,05)	r = - 0,236 (p < 0,05)
Креатинін	r = -0,132 (p < 0,01)	r = -0,128 (p < 0,01)
рШКФ	r = 0,186 (p < 0,01)	r = 0,204 (p < 0,01)
САК	r = -0,132 (p < 0,05)	r = -0,108 (p < 0,05)

Кореляційний аналіз FT3 і FT4 у пацієнтів групи А встановив: слабкий негативний зв'язок рівнів FT3 і FT4 із ІМТ, холестерином, сечовиною, креатиніном. Також виявлено слабкий позитивний кореляційний зв'язок FT3 і FT4 із рШКФ. Результати представлені в табл. 4.8.

Таблиця. 4.9

**Істотні кореляції між FT3 і FT4 з метаболічними параметрами та показниками функціонального стану нирок у пацієнтів групи В**

Показник	Коефіцієнт кореляції	
	FT3	FT4
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	r = - 0,406 (p < 0,05)	r = - 0,308 (p < 0,05)
НbA1c (%)	r = - 0,107 (p < 0,05)	r = - 0,133 (p < 0,05)
Холестерин	r = -0,224 (p < 0,05)	r = - 0,279 (p < 0,05)
сечовина	r = - 0,233 (p < 0,05)	r = - 0,278 (p < 0,05)
Креатинін	r = - 0,312 (p < 0,01)	r = - 0,382 (p < 0,01)

рШКФ	$r = 0,533 (p < 0,01)$	$r = 0,546 (p < 0,01)$
САК	$r = -0,336 (p < 0,05)$	$r = -0,358 (p < 0,05)$

Серед пацієнтів групи В, результат аналізу показав негативний кореляційний зв'язок слабкої сили між FT3 і FT4 та НbА1с, холестерином та сечовиною. Зворотну кореляцію середньої сили між FT3 і FT4 та ІМТ, креатиніном, САК. А також пряму кореляцію середньої сили FT3 і FT4 з рШКФ. Результати представлені в табл. 4.9.

*Таблиця. 4.10*

**Істотні кореляції між FT3 і FT4 з метаболічними параметрами та показниками функціонального стану нирок у пацієнтів групи С**

Показник	Коефіцієнт кореляції	
	FT3	FT4
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	$r = -0,257 (p > 0,05)$	$r = -0,186 (p > 0,05)$
НbА1с (%)	$r = -0,153 (p < 0,05)$	$r = -0,104 (p < 0,05)$
Холестерин	$r = -0,246 (p > 0,05)$	$r = -0,267 (p > 0,05)$
сечовина	$r = -0,176 (p < 0,05)$	$r = -0,184 (p < 0,05)$
Креатинін	$r = -0,277 (p < 0,01)$	$r = -0,206 (p < 0,01)$
рШКФ	$r = 0,340 (p < 0,01)$	$r = 0,375 (p < 0,01)$
САК	$r = -0,307 (p < 0,05)$	$r = -0,336 (p < 0,05)$

Результат кореляційного аналізу у групі С, продемонстровано у табл. 5.6.7. Показав слабку негативну кореляцію між FT3 і FT4 та ІМТ, НbА1с, холестерином, сечовиною, креатиніном. Також виявлено середньої сили негативну кореляцію FT3 і FT4 з САК та середньої сили позитивну кореляцію зі рШКФ. Результати представлені в табл. 4.10.

Таблиця. 4.11

**Істотні кореляції між FT3 і FT4 з метаболічними параметрами та показниками функціонального стану нирок у пацієнтів групи D**

Показник	Коефіцієнт кореляції	
	FT3	FT4
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	r = - 0,189 (p > 0,05)	r = - 0,167 (p > 0,05)
НьА1с (%)	r = - 0,144 (p < 0,05)	r = - 0,168 (p < 0,05)
Холестерин	r = - 0,136 (p > 0,05)	r = - 0,134 (p > 0,05)
сечовина	r = - 0,199 (p < 0,05)	r = - 0,181 (p < 0,05)
Креатинін	r = - 0,232 (p < 0,01)	r = - 0,201 (p < 0,01)
рШКФ	r = 0,198 (p < 0,01)	r = 0,210 (p < 0,01)
САК	r = - 0,193 (p < 0,05)	r = -0,218 (p < 0,05)

У пацієнтів групи D, кореляційний аналіз продемонстрував слабку негативну кореляцію між FT3 і FT4 та ІМТ, НьА1с, холестерином, креатиніном, сечовиною, САК. Також позитивну кореляцію слабкої сили між FT3 і FT4 та рШКФ. Результати представлені в табл. 4.11.

## Висновки до розділу 4

1. Встановлено, що у пацієнтів з коморбідністю ЦД 2 типу та гіпотиреозом з низьким ризиком виявлено у 39,6 %, з високим ризиком – 29,1 %, дуже високим ризиком 31,3 %,  $p > 0,05$ . А у пацієнтів з коморбідністю ЦД 2 типу та гіпертиреозу з помірним ризиком 76,6 % та високим ризиком 23,4 %,  $p < 0,05$ .
2. Найвищий рівень АТ до ТПО у групі пацієнтів з ЦД 2 типу та гіпотиреозу -  $89,35 \pm 95,60$  МО/мл. У групі пацієнтів А, С, D значення АТ до ТПО були практично однакові ( $33,83 \pm 24,084$  МО/мл;  $25,84 \pm 47,32$  МО/мл;  $38,75 \pm 58,21$  МО/мл відповідно ),  $p < 0,0001$ .
4. Рівень креатиніну спостерігався найвищим у пацієнтів групи В  $110,6 \pm 29,05$  мкмоль/л; при цьому у групах А, С і D рівень даного показника був практично однаковий ( $72,86 \pm 12,66$  мкмоль/л;  $90,11 \pm 18,56$  мкмоль/л;  $83,00 \pm 16,55$  мкмоль/л),  $p < 0,0001$ .
5. Рівень сечовини демонстрував таку ж тенденцію як креатинін. У групі В рівень сечовини становив  $7,02 \pm 2,98$  ммоль/л; при цьому у групах А, С і D рівень даного показника був практично однаковий ( $5,10 \pm 1,25$  ммоль/л;  $5,64 \pm 1,97$  ммоль/л та  $5,34 \pm 1,68$  ммоль/л відповідно),  $p < 0,05$ .
6. Рівень альбумінурії був найвищим у пацієнтів групи В  $219,9 \pm 107,3$  мг/г. У групі С -  $156,4 \pm 78,08$  мг/г та у групі D -  $123 \pm 85,37$  мг /г, значно підвищений рівень САК,  $p < 0,0001$ .
7. Найвищий рівень рШКФ виявлено у пацієнтів групи А  $97,40 \pm 7,71$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, та помірно знижений у групі D  $81,58 \pm 17,93$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> і С  $71,60 \pm 14,18$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> відповідно. Проте у групі В рівень рШКФ є нанижчим становив  $59,71 \pm 19,07$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>,  $p < 0,0001$ .

Аналіз функції нирок показав, що у пацієнтів із ЦД 2 типу, ДХН та гіпотиреозом (група В) спостерігалися найвищі рівні креатиніну, сечовини та альбумінурії, а також найнижчі значення рШКФ, що свідчить про виражене порушення функції нирок цієї групи ( $p < 0,0001$ ).

Таким чином, дисфункція ЩЗ має значний вплив на функціональний стан нирок, що проявляється погіршенням параметрів функціональної здатності нирок, особливо у пацієнтів із гіпотиреозом.

**Результати розділу оприлюднені у наступних публікаціях:**

1. Верещинська А. П. Вплив гіпотиреозу на функціональний стан нирок у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу Науково-практична конференція для лікарів Харківського регіону «Інноваційні підходи в лікуванні та профілактиці ендокринних захворювань» у рамках реалізації науково-освітнього проекту «Український ендокринологічний практикум» ( Харків 4 липня 2024): 22
2. Верещинська А. П., Урбанович А. М Функціональний стан нирок у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та гіпертиреозом. Міжнародна міждисциплінарної науково-практичної internet конференція до «Медичні та біологічні науки: міждисциплінарний аспект» Харків 17 жовтня 2024 року: 66-68

## РОЗДІЛ 5

### ДІАГНОСТИЧНА ЗНАЧУЩІСТЬ ПРОАДРЕНОМЕДУЛІНУ В ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ ТА ДІАБЕТИЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК

Проадреномедулін (Pro-ADM) є потужним судинорозширювальним пептидом, який впливає на метаболічний і судинний гомеостаз. Він є частиною адаптаційної відповіді на ішемію та гіпоксію, зокрема, в судинній стінці та ниркових структурах. Однак зміна його рівня залежно від ступеня ризику прогресування ДХН є недостатньою дослідженою. Нез'ясованими є також його кореляційні зв'язки з антропометричними, лабораторними показниками стану вуглеводного обміну, а також функціонального стану нирок. Дослідження цих взаємозв'язків має значний потенціал для розуміння ролі Pro-ADM в патогенезі ДХН [96, 100, 113].

#### 5.1. Рівень Pro-ADM у пацієнтів із ЦД 2 типу, залежно від ступеня прогресування ДХН

У даному розділі проаналізовано рівні Pro-ADM та його кореляційні зв'язки з віком та тривалістю захворювання, ІМТ, HbA<sub>1c</sub>, сечовиною, креатиніном, рШКФ та САК відповідно до розподілу учасників по групах дослідження.

Середній рівень Pro-ADM серед пацієнтів групи порівняння (із вперше виявленим ЦД 2 типу) становить  $8,44 \pm 4,94$  пмоль/л; а серед у пацієнтів з ЦД 2 типу та ДХН -  $34,73 \pm 10,33$  пмоль/л. У пацієнтів основних груп рівень Pro-ADM складав: у групі 2 (пацієнти з помірним ризиком прогресування ДХН) цей показник найнижчий -  $19,75 \pm 5,88$  пмоль/л, а у групі 3 (пацієнти з високим ризиком прогресування ДХН) -  $35,49 \pm 14,21$  пмоль/л. Істотно вищий рівень Pro-ADM було зафіксовано у пацієнтів групи 4 -  $72,02 \pm 11,29$  пмоль/л. Встановлено статистично значущу різницю між усіма групами [ $F(3, 104) = 144,3$ ;  $p < 0,0001$ ]. Багаторазові порівняльні пост-хок тести Тьюкі показали значні відмінності між групами 1 і 3; 1 і 4; 2 і 3; 2 і 4; 3 і 4, що становило  $p < 0,0001$  для всіх груп. А також достовірні відмінності між групами 1 і 2 ( $p < 0,05$ ). Це вказувало на те, що



наявність та прогресування ДХН впливало на рівень Pro-ADM серед пацієнтів. На рис. 4.1 зображено порівняння рівнів Pro-ADM у пацієнтів з ЦД 2 типу та різним ступенем прогресування ДХН. Цей результат, ймовірно, пов'язаний із погіршенням функцій нирок у пацієнтів із ЦД 2 типу, що сприяє підвищенню рівня Pro-ADM як маркера запалення та пошкодження тканин.

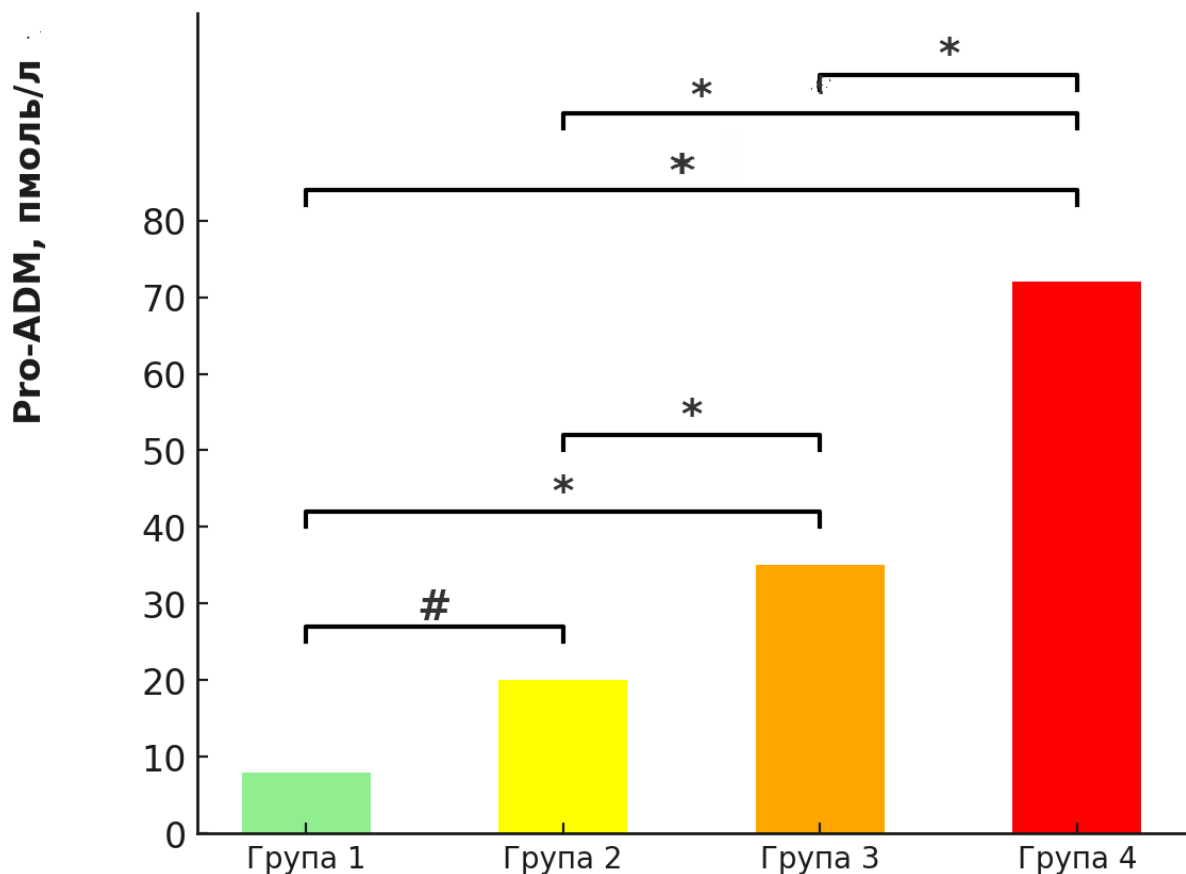


Рис. 5.1. Рівень Pro-ADM у пацієнтів з ЦД 2 типу та різним ступенем прогресування ДХН та у групі порівняння:

\* – вірогідність відмінностей між групами ( $p < 0,0001$ ),

# – статистично значущі відмінності між групами ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, отримані дані підтверджують гіпотезу про те, що підвищення рівня Pro-ADM відображає ступінь погіршення функції нирок.

## 5.2 Аналіз рівня Pro-ADM залежно від метаболічних параметрів, функціонального стану нирок та статі у хворих на ЦД 2 типу.

Проаналізовані дані кореляції рівня Pro-ADM в осіб групи 1 (пацієнти з ЦД 2 типу з низьким ризиком прогресування ДХН), вказують на те, що основний вплив на рівень даного показника має ІМТ, рівень креатиніну. Виявлено сильну позитивну кореляцію Pro-ADM з ІМТ; позитивну кореляцію середньої сили з рівнем HbA1c; позитивну кореляцію слабкої сили з рівнем креатиніну. Також встановлено слабку негативну кореляцію з віком, тривалістю ЦД 2 типу та з рШКФ. Не виявлено впливу рівня сечовини та САК на рівень Pro-ADM в даній групі пацієнтів. Результати представлені в табл. 5.1.

Таблиця 5.1

### Істотні кореляції між рівнем Pro-ADM з антропометричними та лабораторними показниками в пацієнтів групи 1

Показник	Коефіцієнт кореляції
Вік (роки)	$r = -0,221$ ( $p > 0,05$ )
Тривалість (роки)	$r = -0,293$ ( $p > 0,05$ )
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	$r = 0,744$ ( $p < 0,05$ )
HbA1c (%)	$r = 0,461$ ( $p < 0,05$ )
Сечовина	$r = -0,023$ ( $p < 0,05$ )
Креатинін	$r = 0,192$ ( $p < 0,01$ )
рШКФ	$r = -0,218$ ( $p < 0,05$ )
САК	$r = 0,059$ ( $p < 0,05$ )

Проаналізовані дані кореляції рівня Pro-ADM в осіб групи 2, вказують на те, що основний вплив на рівень даного показника має ІМТ, глікемічний контроль та рівень креатиніну. Виявлено позитивну кореляцію середньої сили Pro-ADM з ІМТ, HbA1c та креатиніном. Цей біомаркер показав значущо достовірну слабку позитивну кореляцію з віком, тривалістю захворювання, а також рівнем сечовини

та САК. А також слабкої сили зворотну кореляцію з рівнем рШКФ. Результати представлені в табл. 5.2. Ці дані вказують на виражений вплив глікемічного контролю та ушкоджень нирок та рівень Pro-ADM.

*Таблиця 5.2*

**Істотні кореляції між рівнем Pro-ADM з антропометричними та лабораторними показниками в пацієнтів групи 2**

Показник	Коефіцієнт кореляції
Вік (роки)	$r = 0,114 (p < 0,05)$
Тривалість (роки)	$r = 0,145 (p < 0,05)$
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	$r = 0,532 (p < 0,05)$
HbA1c (%)	$r = 0,319 (p < 0,05)$
Сечовина	$r = 0,172 (p < 0,05)$
Креатинін	$r = 0,429 (p < 0,01)$
рШКФ	$r = -0,276 (p < 0,01)$
САК	$r = 0,169 (p < 0,05)$

Графічно кореляція між рШКФ та рівнем Pro-ADM групі 2 зображено на рис. 5.1, що вказує помірну на пряму залежність зниження рівня рШКФ на збільшення рівня Pro-ADM.

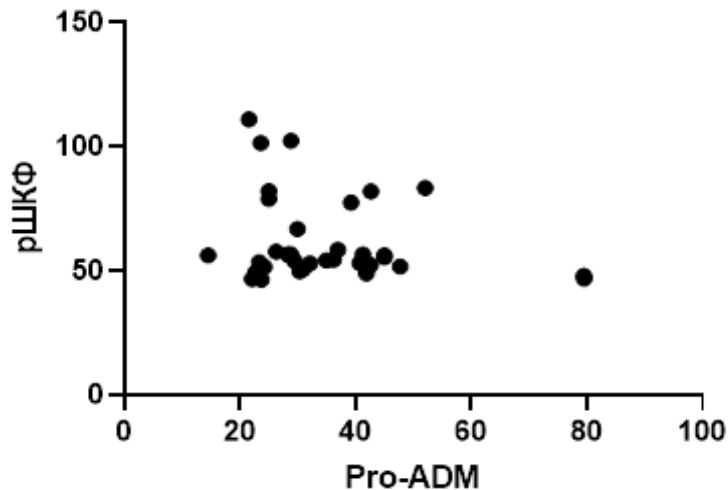


Рис. 5.1 Кореляція рШКФ та рівня Pro-ADM у групі 2.

За результатом кореляційного аналізу рівня Pro-ADM в 3 групі пацієнтів, встановлено статистичну різницю слабкої сили з віком, тривалістю захворювання та ІМТ. Встановлено середньої сили позитивну кореляцію з рівнем HbA1c, сечовини, креатиніну так САК. А також середньої сили зворотну кореляцію з рівнем рШКФ. Результати представлені в табл. 5.3. Є переконливі дані, які вказують на значний вплив уражень нирок на рівень Pro-ADM у даній групі пацієнтів.

Таблиця 5.3

**Істотні кореляції між рівнем Pro-ADM з антропометричними та лабораторними показниками в 3 групі пацієнтів**

Показник	Коефіцієнт кореляції
Вік (роки)	$r = 0,123$ ( $p > 0,05$ )
Тривалість (роки)	$r = 0,281$ ( $p < 0,05$ )
ІМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$	$r = 0,224$ ( $p < 0,05$ )
HbA1c (%)	$r = 0,316$ ( $p < 0,05$ )
Сечовина	$r = 0,367$ ( $p < 0,01$ )
Креатинін	$r = 0,476$ ( $p < 0,01$ )
рШКФ	$r = -0,335$ ( $p < 0,01$ )

САК	$r = 0,328 (p < 0,05)$
-----	------------------------

Графічно кореляція між рШКФ та рівнем Pro-ADM групі 3 зображено на рис. 5.2, що вказує на виражену пряму залежність зниження рівня рШКФ на збільшення рівня Pro-ADM.

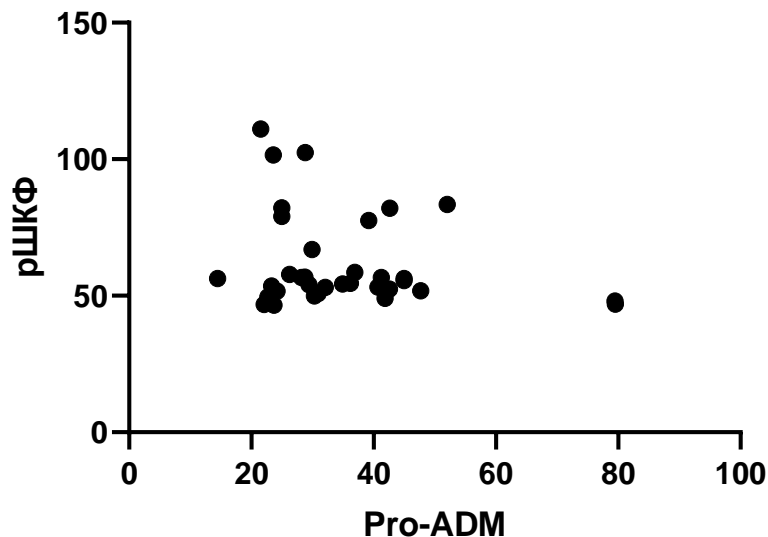


Рис. 5.2 Кореляція рШКФ та рівня Pro-ADM у групі 3.

В 4 групі пацієнтів, при оцінці аналізу кореляції рівня Pro-ADM, не встановлено статистичної різниці з ІМТ. Продемонстрував кореляцію слабкої сили з тривалістю ЦД 2 типу та рівнем HbA1c. Визначено середньої сили позитивну кореляцію рівня Pro-ADM з віком пацієнтів, рівнем сечовини, креатиніну та САК, а також сильний негативний кореляційний зв'язок з рШКФ. Результати представлені в табл. 4.3. Проаналізовані дані, стверджують, що у пацієнтів групи 4 рівень Pro-ADM на пряму залежить від вираженості порушення функції нирок.

**Істотні кореляції між рівнем Pro-ADM з антропометричними та лабораторними показниками в пацієнтів групи 4**

Показник	Коефіцієнт кореляції
Вік (роки)	$r = 0,532$ ( $p < 0,05$ )
Тривалість (роки)	$r = 0,244$ ( $p < 0,05$ )
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	$r = 0,091$ ( $p < 0,05$ )
НьА1с (%)	$r = 0,175$ ( $p < 0,05$ )
Сечовина	$r = 0,426$ ( $p < 0,01$ )
Креатинін	$r = 0,348$ ( $p < 0,01$ )
рШКФ	$r = -0,717$ ( $p < 0,01$ )
САК	$r = 0,368$ ( $p < 0,05$ )

Графічно кореляція між рШКФ та рівнем Pro-ADM групи 4 зображено на рис. 5.3, що вказує на дуже видиму пряму залежність зниження рівня рШКФ на збільшення рівня Pro-ADM.

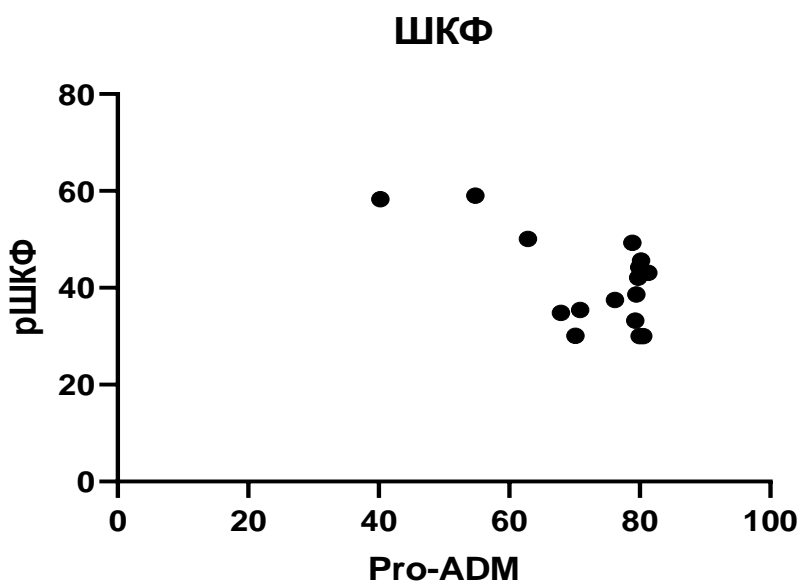


Рис. 5.3 Кореляція рШКФ та рівня Pro-ADM у групі 4.

При аналіз рівня Pro-ADM залежно від статі, згідно досліджуваних групах, виявлено вищий рівень Pro-ADM у жінок ніж у чоловіків у групі 1 (вперше виявлений ЦД 2 типу) ( $p < 0,05$ ). Проте у пацієнтів з ЦД 2 типу та ДХН вищий рівень Pro-ADM відмічено у чоловіків (всі три  $p < 0,05$ ). Дані представлено в табл. 5.5.

Таблиця 5.5

**Порівняння рівня Pro-ADM залежно від статі в досліджуваних групах  
(M±SD)**

Pro-ADM	Чоловіки (пмоль/л)	Жінки (пмоль/л)
Група 1	10,54±5,35	6,86±4,15
Група 2	18,82±5,27	21,17±6,61
Група 3	40,58±18,85	31,75±8,89
Група 4	73,84±15,85	70,19±8,8

Отримані результати підтверджують ключову роль Pro-ADM як потенційного біомаркера прогресування ДХН у пацієнтів із ЦД 2 типу, зокрема його зв'язок із погіршенням функції нирок (зниження рШКФ, підвищення креатиніну та сечовини), а також його взаємодію з показниками метаболічного стану (ІМТ, НbA1c).

## Висновки до розділу 5

1. У пацієнтів із ЦД 2 типу та ДХН встановлено прогресуюче зростання рівня Pro-ADM відповідно до ступеня прогресування ДХН:  $19,75 \pm 5,88$  пмоль/л у групі 2 vs  $35,49 \pm 14,21$  пмоль/л у групі 3 vs  $72,02 \pm 11,29$  пмоль/л у групі 4, що значно перевищує показник у пацієнтів без ДХН ( $8,44 \pm 4,28$  пмоль/л) ( $p < 0,0001$ ).
2. Рівень Pro-ADM прямо корелює з ІМТ, причому найвищий кореляційний зв'язок встановлено у групі 1 ( $r = 0,744$ ,  $p < 0,05$ ). У групах із ДХН сила кореляції поступово знижувалася відповідно до ступеня прогресування:  $r = 0,532$  у групі 2,  $r = 0,224$  у групі 3,  $r = 0,091$  у групі 4, що свідчить про виражений вплив ІМТ на рівень Pro-ADM у пацієнтів без порушень функції нирок. У пацієнтів із ДХН цей взаємозв'язок зменшується, ймовірно, у зв'язку з наростанням порушення функціонального стану нирок.
3. Рівень Pro-ADM негативно корелює із рШКФ, причому цей зв'язок посилюється з прогресуванням ДХН:  $r = -0,218$  у групі 1,  $r = -0,276$  у групі 2,  $r = -0,335$  у групі 3,  $r = -0,717$  у групі 4 (всі  $p < 0,05$ ), що свідчить про його значну роль у нирковій дисфункції.

### Результати розділу оприлюднені у наступних публікаціях:

Урбанович, А., Верещинська, А. (2024). Роль проадренomedулліна в прогресуванні діабетичної хвороби нирок у хворих на цукровий діабет 2 типу. Міжнародний журнал ендокринології (Україна), 20 (4), 266–271. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.20.4.2024.1404>



## РОЗДІЛ 6

### КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ РІВНЯ ПРОАДРЕНОМЕДУЛІНУ В ПАЦІЄНТІВ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ ТА ДИСФУНКЦІЮ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

У даному розділі проаналізовано рівні Pro-ADM у групах пацієнтів з ЦД 2 типу, розподілених залежно від функціонального стану ЩЗ. Особливу увагу приділено оцінці впливу функціонального стану ЩЗ на рівень Pro-ADM, за допомогою аналізу кореляційних зв'язків рівня Pro-ADM з віком пацієнтів, ІМТ, рівнем HbA1c, рівнем ТТГ, FT3, FT4, АТ до ТПО та об'ємом ЩЗ.

#### **6.1. Аналіз рівня Pro-ADM у хворих на ЦД 2 типу залежно від функціонального стану ЩЗ та статевих особливостей**

Порівняння рівнів Pro-ADM у групах пацієнтів із порушенням функціонального стану ЩЗ та групи порівняння, представлено на рис. 6.1. Аналіз отриманих даних показав, що у групі А рівень Pro-ADM був істотно нижчим ( $8,44 \pm 4,94$  пмоль/л) порівняно з іншими групами, що може свідчити про мінімальний вплив збереженої функції ЩЗ на синтез і регуляцію Pro-ADM. Значно вищий цей показник був у групі В та становив  $46,64 \pm 23,10$  пмоль/л, та може бути наслідком впливу змін організму при гіпотиреозі на даний показник. У групах С і D рівні Pro-ADM демонструють проміжні значення. У пацієнтів групи С рівень Pro-ADM дорівнював  $25,21 \pm 8,78$  пмоль/л та у групі D –  $30,60 \pm 8,15$  пмоль/л. Проведений статистичний аналіз підтвердив наявність значущих відмінностей між досліджуваними групами [ $F(3, 142) = 36,51; p < 0,0001$ ]. Багаторазові порівняльні пост-хок тести Тьюкі виявили статистично значущі відмінності між групами А і В, А і С, А і D, В і С, а також В і D ( $p < 0,0001$ ). Крім того, між групами С і D була встановлена достовірна різниця ( $p < 0,05$ ).

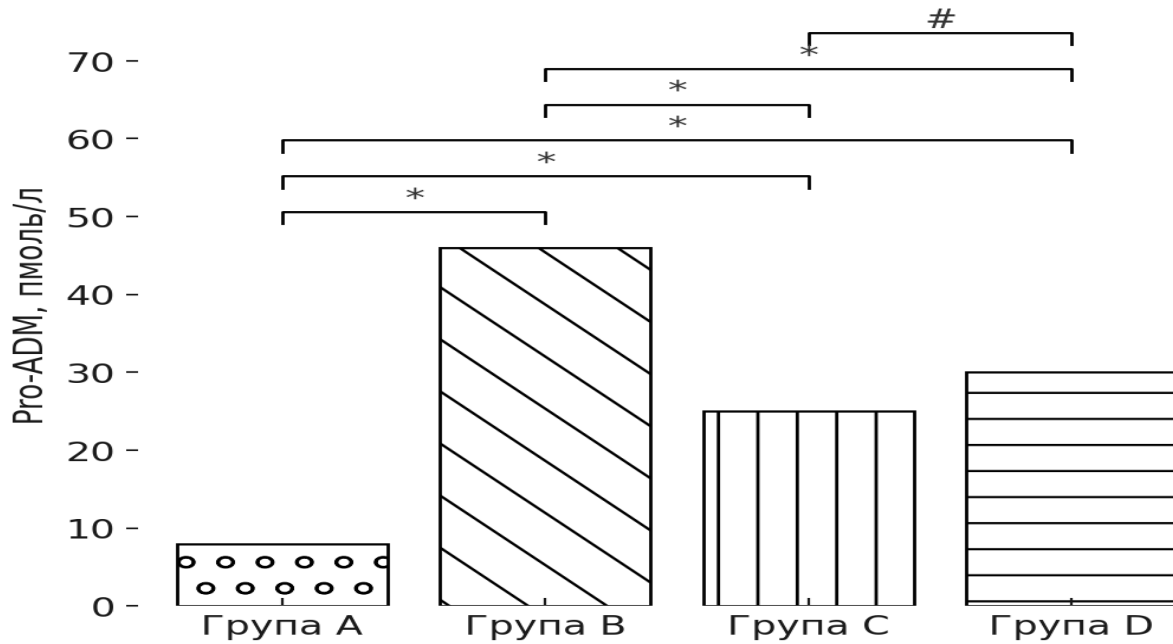


Рис. 6.1. Порівняння рівнів Pro-ADM у пацієнтів з ЦД 2 типу та порушенням функціонального стану ЦЗ та у групі порівняння:

\* – вірогідність відмінностей між групами ( $p < 0,0001$ ),

# – статистично значущі відмінності між групами ( $p < 0,05$ ).

При аналіз рівня Pro-ADM залежно від статі в досліджуваних групах, істотної різниці між показниками не виявлено ( $p > 0,05$ ).

Таблиця 6.1

**Порівняння рівнів Pro-ADM залежно від статі в досліджуваних групах  
(M±SD)**

Pro-ADM	Чоловіки (пмоль/л)	Жінки (пмоль/л)
Група А	8,94±5,03	8,06±5,61
Група В	46,63±24,53	41,25±24,44
Група С	29,12±11,05	26,82±10,83
Група D	32,89±8,25	29,08±7,95

Це вказувало на те, що стать не впливала на рівень Pro-ADM серед всіх досліджуваних груп.

## 6.2 Кореляційний взаємозв'язок рівня Pro-ADM з показниками функціонального стану ЩЗ та метаболічних параметрів у хворих на ЦД 2 типу

При проведенні кореляційного аналізу рівня Pro-ADM в групі А. Продемонстровано сильну позитивну кореляцію Pro-ADM з ІМТ ( $r = 0,744$ ) та з рівнем HbA1c ( $r = 0,194$ ), позитивну кореляцію слабкої сили з рівнем HbA1c ( $r = 0,194$ ). Встановлено негативний кореляційний зв'язок слабкої сили з віком пацієнтів ( $r = - 0,221$ ), рівнем ТТГ та АТ до ТПО. Також встановлено прямий кореляційний зв'язок слабкої сили між рівнем Pro-ADM з FT3, FT4, та об'ємом ЩЗ. Результати представлені в табл. 6.2.

Таблиця 6.2

### Істотні кореляції між рівнем Pro-ADM з лабораторними та інструментальними показниками в пацієнтів групи А

Показник	Коефіцієнт кореляції
ТТГ	$r = - 0,186$ ( $p < 0,05$ )
FT3	$r = 0,112$ ( $p < 0,05$ )
FT4	$r = 0,210$ ( $p < 0,05$ )
АТ до ТПО	$r = - 0,196$ ( $p > 0,05$ )
Об'єм ЩЗ	$r = 0,125$ ( $p < 0,05$ )

На рис. 6.1 графічно зображено кореляцію між рівнями рівнем Pro-ADM та АТ до ТПО у пацієнтів групи А

Відсутність статистично значущої кореляції між рівнем Pro-ADM та АТ до ТПО у пацієнтів із ЦД 2 типу без уражень нирок, а також достовірна пряма прогресуюча кореляція у пацієнтів із ЦД 2 типу та ДХН, вказує на вплив порушень функції нирок на рівень Pro-ADM та його взаємозв'язок із показником автоімунних процесів в ЩЗ.

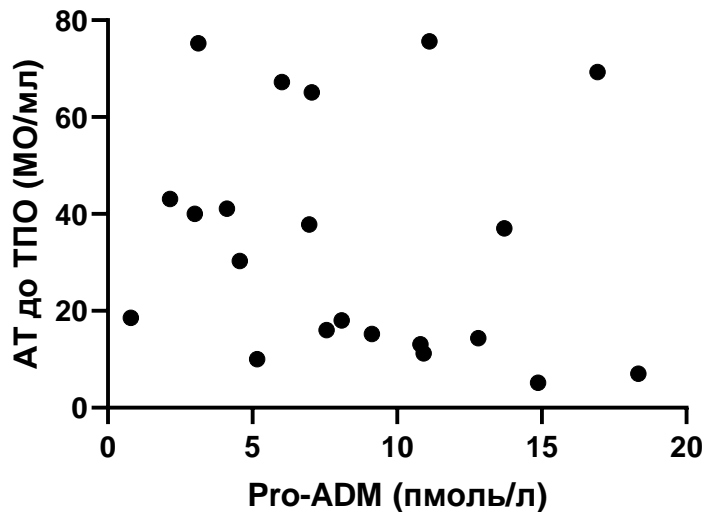


Рис. 6.1. Кореляція показників Pro-ADM та АТ до ТПО в пацієнтів групи А

Проаналізовані дані кореляції рівня Pro-ADM в осіб групи В, встановили прямий кореляційний зв'язок слабкої сили між Pro-ADM з віком пацієнтів ( $r=0,296$ ), з ІМТ ( $r=0,186$ ), та HbA1c ( $r=0,235$ ). Дані вказують на те, що знижена функція ЩЗ впливає на рівень Pro-ADM, представлено в табл. 6.3. Виявлено слабку позитивну кореляцію рівня Pro-ADM з ТТГ; негативну кореляцію слабкої сили з рівнем FT3 і FT4; позитивну кореляцію середньої сили з рівнем АТ до ТПО та об'ємом залози.

Таблиця 6.3

**Істотні кореляції між рівнем Pro-ADM з лабораторними та інструментальними показниками в пацієнтів групи В**

Показник	Коефіцієнт кореляції
ТТГ	$r = 0,196$ ( $p < 0,05$ )
FT3	$r = - 0,105$ ( $p < 0,05$ )
FT4	$r = - 0,139$ ( $p < 0,05$ )
АТ до ТПО	$r = 0,525$ ( $p < 0,05$ )
Об'єм ЩЗ	$r = 0,367$ ( $p < 0,05$ )

На рис. 6.2 графічно зображено кореляцію між рівнями рівнем Pro-ADM та АТ до ТПО у пацієнтів групи В

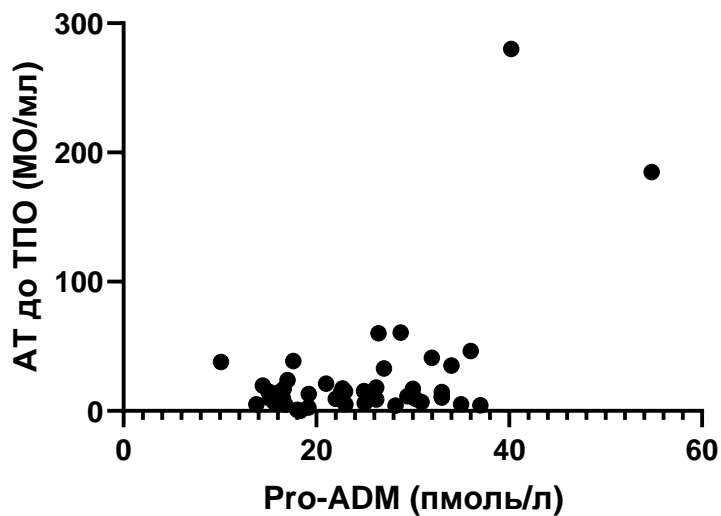


Рис. 6.2 Кореляція показників Pro-ADM та АТ до ТПО в пацієнтів групи В

Проаналізовані дані кореляції рівня Pro-ADM в осіб групи С, встановили прямий кореляційний зв'язок слабкої сили між Pro-ADM з віком пацієнтів ( $r=0,234$ ), та середньої сили кореляційний зв'язок з ІМТ ( $r=0,302$ ), рівнем HbA1c ( $r=0,316$ ). Вплив нормальної функції ЩЗ рівень Pro-ADM, представлено в табл. 6.4. Виявлено слабку позитивну кореляцію рівня Pro-ADM з ТТГ та об'єм залози; негативну кореляцію слабкої сили з рівнем FT3 і FT4; позитивну кореляцію середньої сили з рівнем АТ до ТПО.

Таблиця 6.4

**Істотні кореляції між рівнем Pro-ADM з лабораторними та інструментальними показниками в пацієнтів групи С**

Показник	Коефіцієнт кореляції
ТТГ	$r = 0,145$ ( $p < 0,05$ )
FT3	$r = - 0,179$ ( $p < 0,05$ )
FT4	$r = - 0,122$ ( $p < 0,05$ )
АТ до ТПО	$r = 0,384$ ( $p < 0,05$ )
Об'єм ЩЗ	$r = 0,169$ ( $p < 0,05$ )

На рис. 6.3 графічно зображено кореляцію між рівнями рівнем Pro-ADM та АТ до ТПО у пацієнтів групи С

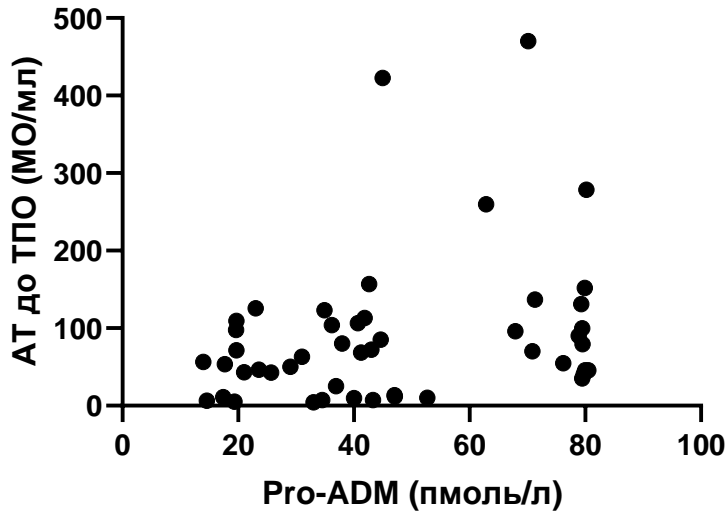


Рис. 6.3. Кореляція показників Pro-ADM та АТ до ТПО в пацієнтів групи С

За результатом кореляційного аналізу рівня Pro-ADM в групі D пацієнтів, встановлено негативний кореляційний слабкої сили з віком ( $r = -0,122$ ), ІМТ ( $r = -0,111$ ), HbA1c ( $r = -0,101$ ), рівнем ТТГ та об'ємом ЩЗ. Також встановлено прямий кореляційний зв'язок слабкої сили між рівнем Pro-ADM з FT3, FT4, та АТ до ТПО. Результати представлені в табл. 6.5.

Таблиця 6.5

**Істотні кореляції між рівнем Pro-ADM з лабораторними та інструментальними показниками в пацієнтів групи D**

Показник	Коефіцієнт кореляції
ТТГ	$r = -0,203$ ( $p < 0,05$ )
FT3	$r = 0,160$ ( $p < 0,05$ )
FT4	$r = 0,103$ ( $p < 0,05$ )
АТ до ТПО	$r = 0,198$ ( $p < 0,05$ )
Об'єм ЩЗ	$r = -0,123$ ( $p < 0,05$ )

На рис. 6.5 графічно зображено кореляцію між рівнями рівнем Pro-ADM та АТ до ТПО у пацієнтів групи D

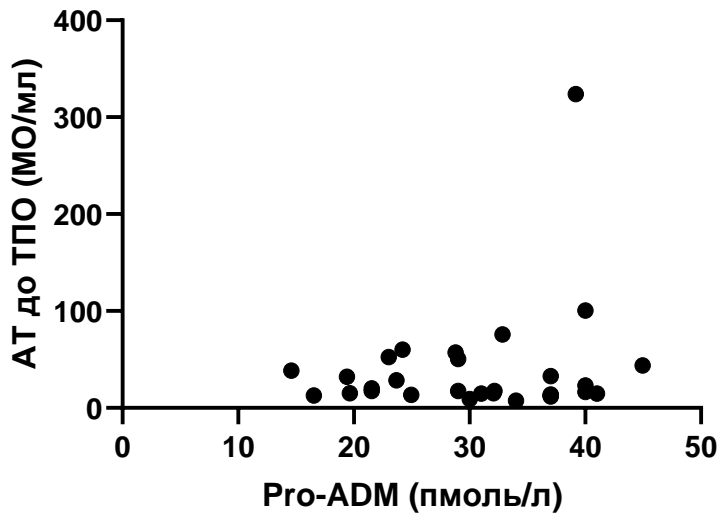


Рис. 6.5 Кореляція показників Pro-ADM та АТ до ТПО в пацієнтів групи D

Отримані результати свідчать про важливу роль дисфункції ЩЗ у зміні рівня Pro-ADM у пацієнтів із ЦД 2 типу та ДХН. Найвищий рівень Pro-ADM виявлено у пацієнтів із гіпотиреозом, що може бути наслідком компенсаторних механізмів, спрямованих на підтримку судинного гомеостазу в умовах порушеної функції ЩЗ. Кореляційний аналіз підтвердив наявність зв'язку між рівнем Pro-ADM та показниками функції ЩЗ, зокрема, його асоціацію з рівнями ТТГ, FT3, FT4 та об'ємом ЩЗ.

### **Висновки до розділу 6**

1. В пацієнтів з ЦД 2 типу та гіпотиреозом виявлено найвищий рівень Pro-ADM ( $46,64 \pm 23,10$  пмоль/л,  $p < 0,05$ ) порівняно з пацієнтами з ЦД 2 типу та еутиреозом та пацієнтами з ЦД 2 типу та гіпертиреозом ( $25,21 \pm 8,78$  vs  $30,60 \pm 8,15$  пмоль/л,  $p < 0,05$ ).
2. У групах пацієнтів з гіпотиреозом та еутиреозом встановлено прямий кореляційний зв'язок між рівнем pro-ADM і ТТГ ( $r = 0,196$  vs  $r = 0,145$ ,  $p < 0,05$ ), а також з об'ємом ЩЗ ( $r = 0,367$  vs  $r = - 0,123$ ,  $p < 0,05$ ). Зворотній кореляційний зв'язок з рівнями FT3 ( $r = - 0,105$  vs  $r = - 0,179$ ,  $p < 0,05$ ) та FT4 ( $r = - 0,139$  vs  $r = - 0,122$ ,  $p < 0,05$ ).
3. У групі пацієнтів з гіпертиреозу та групі порівняння встановлено зворотній кореляційний зв'язок між рівнем Pro-ADM і ТТГ ( $r = - 0,186$  vs  $r = - 0,203$ ,  $p < 0,05$ ). Прямий кореляційний зв'язок з рівнями FT3 ( $r = 0,112$  vs  $r = 0,160$ ,  $p < 0,05$ ) та FT4 ( $r = 0,210$  vs  $r = 0,103$ ,  $p < 0,05$ ).
4. Рівень Pro-ADM прямо корелював у всіх основних групах пацієнтів з рівнем АТ до ТПО, найбільш виражено у групі пацієнтів з гіпотиреозом ( $r = 0,525$  vs  $r = 0,0384$  vs  $r = 0,198$ ,  $p < 0,05$ ).

### **Результати розділу оприлюднені у наступних публікаціях:**

Урбанович А. М., Верещинська А. П. Клінічне значення рівня проадренomedуліну в пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу та дисфункцією щитоподібної залози. *Clinical endocrinology and endocrine surgery* 3 (87) 2024:10-16 DOI [doi.org/10.30978/CEES-2024-3-10](https://doi.org/10.30978/CEES-2024-3-10)



## РОЗДІЛ 7

### ОПТИМІЗАЦІЯ СКРИНІНГУ ТА ТЕРАПЕВТИЧНИХ ПІДХОДІВ ДО ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ, ДІАБЕТИЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК ТА ДИСФУНКЦІЄЮ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

На сьогодні відсутні стандартизовані алгоритми ведення пацієнтів із коморбідним перебігом ЦД 2 типу, ДХН та дисфункції ЩЗ, що зумовлює необхідність розробки індивідуалізованих терапевтичних підходів.

#### **7.1 Обґрунтування модифікованого комплексного індивідуалізованого лікування з врахуванням отриманих даних**

Незважаючи на високу поширеність типу ЦД 2 типу та дисфункції ЩЗ серед ендокринних захворювань, на сьогодні не існує єдиних авторитетних міжнародних рекомендацій щодо рутинного моніторингу функції ЩЗ у пацієнтів із ЦД 2 типу. У рекомендаціях АТА [9] 2017 року зазначено необхідність оцінки функції ЩЗ лише у групах підвищеного ризику, зокрема у пацієнтів із ЦД 1 типу. Це пояснюється можливим аутоімунним генезом дисфункції ЩЗ у цієї категорії пацієнтів, а також впливом гіперглікемії на метаболічні процеси, які можуть порушувати функцію ЩЗ.

Водночас спільні рекомендації Британської тиреоїдної асоціації, Асоціації клінічної біохімії та лабораторної медицини [19] передбачають обов'язкове визначення функції ЩЗ у пацієнтів із ЦД 2 типу при встановленні діагнозу, а також повторну оцінку через 5 років після верифікації діагнозу. У національному контексті важливим документом є "Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної та спеціалізованої медичної допомоги: Цукровий діабет 1 типу у дорослих" (2022), в якому передбачено моніторинг функції ЩЗ у пацієнтів із ЦД, що може бути важливим і для пацієнтів із ЦД 2 типу. Незважаючи на відсутність єдиних глобальних стандартів, результати великої кількості сучасних досліджень підтверджують доцільність регулярної оцінки функції ЩЗ у пацієнтів з ЦД 2 типу, та супутніми мікросудинними ускладненнями.

Згідно з метою та завданнями нашого дослідження, всі пацієнти основних груп мали встановлений діагноз ЦД 2 типу у поєднанні з ДХН. Водночас у 38,4% цих пацієнтів діагностовано гіпотиреоз, а у 24% – гіпертиреоз. Тактика лікування таких коморбідних пацієнтів має ґрунтуватися на засадах ведення ЦД 2 типу, з акцентом на препарати з нефропротекторним ефектом, а також із врахуванням функціонального стану ЩЗ, такий підхід повинен бути комплексним та індивідуалізованим.

Відповідно до сучасних клінічних настанов, **метформін** є пероральним гіпоглікемічним препаратом класу бігуанідів та вважається засобом першої лінії для лікування ЦД 2 типу [72]. Основний механізм його дії пов'язаний із зниженням продукції глюкози в печінці за рахунок інгібування глікогеногенезу та глікогенолізу, а також підвищенням чутливості периферичних тканин до інсуліну. Окрім основного гіпоглікемічного ефекту, він виявляє багатofакторний вплив на метаболічні процеси. Зокрема, сприяючи зниженню рівня тригліцеридів, ЛПНЩ та загального холестерину, також володіє протизапальними властивостями і потенційним протипухлинним ефектом, який асоціюється з інгібуванням проліферації клітин та зменшенням ангиогенезу. Відомо, що нефропротекторний ефект метформіну тісно пов'язаний з його інгібуванням сигнального шляху, та дією, як активатора АМФ-активованої протеїнкінази, таким чином втручаючись у патологічний процес і затримуючи розвиток ДХН [233].

Метформін також має клінічно значущий вплив на функцію ЩЗ, що проявляється у зменшенні її об'єму та редукції вузлових утворень. Застосування препарату дещо знижує рівень ТТГ та підвищує рівень FT4 і FT3 у сироватці крові, цей ефект має важливе значення для пацієнтів з ЦД 2 типу та супутнім гіпотиреозом [98, 29].

Протипоказанням до застосування метформіну є рШКФ < 30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> або рівень креатиніну >1,5 мг/дл (132,6 ммоль/л), метаболічний ацидоз, гострі стани, що супроводжуються порушенням функції нирок. У рамках даного

дослідження пацієнти з вищезазначеними станами були виключені відповідно до критеріїв виключення [72]. Таким чином, усім учасникам дослідження доза метформіну була дотирована до 2000 мг на добу.

Згідно даних наукової літератури, у пацієнтів з ЦД 2 типу та дисфункцією ЩЗ не рекомендовано застосовувати препаратів похідних **сульфонілсечовини**, через те, що вони підвищують ризик раку ЩЗ, а також збільшують розмір залози та ризик розвитку гіпотиреозу. Також не рекомендовано застосовувати препарати групи **тіазолідиндіонів** у пацієнтів з ЦД 2 типу та гіпотиреозом, бо вони збільшують рівень ТТГ та зменшують рівень FT<sub>4</sub>, а також пригнічують активність рецепторів тиреоїдних гормонів. Для пацієнтів з ЦД 2 типу та гіпертиреозом, зумовленим хворобою Грейвса, застосування цієї групи препаратів також не підходить, оскільки вони можуть підвищити рівень ІФР-1, що сприяє прогресуванню тиреоїдної орбітопатії [98].

У сучасній терапії ЦД 2 типу важливе місце займають агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (**аГПП-1**). Їх основні ефекти включають: стимуляцію секреції інсуліну β-клітинами підшлункової залози у відповідь на прийом їжі, пригнічення секреції глюкагону, затримку випорожнення шлунка, зменшення апетиту за рахунок впливу на центри насичення в гіпоталамусі [169]. Відомо 6 препаратів даної групи з яких лише ліраглутид, семаглутид та дулалаглутид, продемонстрували виражений нефропротекторний ефект у пацієнтів з ЦД 2 типу та ДХН [195, 124, 158]. Цей ефект полягав у зниженні експресії прозапальних цитокінів та фіброзних факторів у нефронах, що сприяє сповільненню розвитку гломерулосклерозу, зниженню рівня альбуміну в сечі та уповільнює зниження рШКФ. Таким чином, лікування препаратами аГПП-1 має багаточисельний потенційно сприятливий вплив на нирову функцію у пацієнтів з ЦД 2 типу. Проте в Україні офіційно зареєстровано лише ліраглутид, що обмежує можливість широкого використання інших представників цієї групи в клінічній практиці. Протипоказаннями до застосування даної групи препаратів є тяжкі захворювання ШКТ, гострий панкреатит в анамнезі, рШКФ <15 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, особиста або сімейна історія медулярної раку. Серед учасників нашого

дослідження ліраглутид призначався у фіксованій комбінації з інсуліном тривалої дії пацієнтам із декомпенсованим ЦД 2 типу та дуже високим ризиком прогресування ДХН та ожирінням 3 ст.

Вплив аГПП-1 на функцію ЩЗ може реалізуватися через гіпоталамо-гіпофізарну систему. Одним із можливих механізмів такого впливу є зниження рівня ТТГ без значних змін рівня FT<sub>4</sub>, що спостерігалось в деяких клінічних дослідженнях. Крім того, є дані, які свідчать про зменшення розміру ЩЗ у пацієнтів, що приймали аГПП-1. Цей ефект може бути зумовлений зниженням інсулінорезистентності. Проте клінічні дані щодо такого впливу є обмеженими та неоднозначними. Для підтвердження ефективного ефекту аГПП-1 на морфологію та функцію ЩЗ необхідні подальші дослідження з більшою вибірковою потребою та тривалим спостереженням [199, 21].

Відповідно до сучасних міжнародних рекомендацій, у пацієнтів із ДХН та ЦД 2 типу до стандартної терапії, що включає гіпоглікемічні та антигіпертензивні препарати, рекомендується додавати засіб, що уповільнює ушкодження нирок. Одним із таких препаратів є **фінеренон** – нестероїдний селективний антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів, який має виражені протизапальні та антифіброзні властивості. Доведено, що він знижує ризик прогресування ДХН у пацієнтів із ЦД 2 типу, а також має позитивний вплив на загальний метаболічний профіль. Зокрема, його застосування сприяє зменшенню альбумінурії, уповільнює зниження рШКФ. Таким чином, включення фінеренону до комплексної терапії ДХН у пацієнтів із ЦД 2 типу є перспективною стратегією, спрямованою на уповільнення прогресування ниркової дисфункції та покращення загального прогнозу захворювання [138]. На даний момент немає достатніх клінічних даних, які б свідчили про прямий вплив фінеренону на функцію або розмір ЩЗ. У нашому дослідженні даний препарат не застосовувався через його відсутність на фармацевтичному ринку України на момент проведення дослідження.

Однією з ключових груп препаратів у сучасній терапії ЦД 2 типу, що мають виражений нефропротекторний ефект є інгібітори натрій-глюкозного котранспортера 2-го типу (іНЗКТГ-2). Вони блокують реабсорбцію глюкози та натрію в проксимальних звивистих каналцях нирок, що знижує зниження рівня глюкози в крові. Основними механізмами даного препарату є зниження внутрішньоклубочкового тиску, зменшує кількість альбуміну/креатиніну в сечі, сповільнення зниження ШКФ, покращення ниркової функції. Протипоказанням до призначення цієї групи препаратів є – зниження рШКФ  $< 15$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, кетоацидоз. На ринку України представлено 2 препарати – дапагліфлозин та емпагліфлозин [151]. У нашому дослідженні препарати цієї групи були призначені пацієнтам основних груп, а вибір засобу та дозування визначалися лікуючим лікарем.

На даний момент у науковій літературі представлені обмежені дані щодо впливу іНЗКТГ-2 на функцію ЩЗ. Основні дослідження, зосереджені на експериментальних моделях, описали позитивний ефект цієї групи препаратів на перебіг гіпертиреозу у тварин [16].

Основним напрямком терапії для пацієнтів нашого дослідження є нормалізація глікемічного контролю, параметрів функціональної здатності нирок та функціонального стану ЩЗ. З цією метою всім пацієнтам дослідження призначено метформін у дозі 2000 мг, всім пацієнтам основних груп інгібітори іНЗКТГ-2, а також за потребою додано ліраглутид.

Для пацієнтів з ЦД 2 типу з ДХН та гіпертиреозу (n=30), збільшення функції ЩЗ, спровоковано розвитком ДХН, а не аутоімунним ураженням (розділ 4): обрано тактику лікування без застосування антитиреоїдних препаратів протягом трьох місяців. Серед цих пацієнтів ризик прогресування ДХН переважно оцінювався як помірний. Це рішення обґрунтоване тим, що незначно виражений гіпертиреоз має мінімальний вплив на підвищення рШКФ та, відповідно, не потребує негайної медикаментозної корекції.

Серед досліджуваних пацієнтів, у яких було діагностовано гіпотиреоз (n=48), оптимальною тактикою лікування визначено застосування мінімально-ефективної терапевтичної дози левотироксину в межах 25–50 мкг/добу впродовж 3-х місяців. Вибір такої стратегії обґрунтовується тим, що розвиток гіпотиреозу у даних пацієнтів мав вторинний характер та зумовлений високим та дуже високим ризиком прогресуванням ДХН. Основними патофізіологічними механізмами, що визначають розвиток дисфункції ЩЗ, є: зниження рШКФ та підвищення САК. Застосування мінімально-ефективних доз левотироксину дозволяє досягти корекції гіпотиреозу, зменшуючи вплив гіпотиреозу на ниркову функцію.

Після закінчення тримісячного періоду пацієнтам обох груп було проведено повторну оцінку функціонального стану ЩЗ, показників глікемічного контролю та функції нирок для аналізу динаміки змін та визначення подальшої стратегії ведення пацієнтів.

**Левотироксин** є синтетичним аналогом тироксину який після конверсії в трийодтиронін регулює метаболічні процеси, зокрема ті, що впливають на функцію нирок. За даними наукової літератури препарати левотироксину мають значний позитивний ефект на уповільнення прогресування ДХН, оскільки має вплив на фактори розвитку ДХН, такі як рШКФ, САК та ліпідний профіль. Препарати левотироксину відновлюють нормальний рівень рШКФ за рахунок підвищення серцевого викиду, що покращує ниркову перфузію та знижує вазоконстрикцію аферентних артеріол, нормалізує клубочкову гіперфільтрацію. Левотироксин сприяє нормалізації ендотеліальних змін за рахунок покращення балансу між вазодилатуючими (NO) та вазоконстрикторними факторами (ендотелін-1), оптимізує внутрішньоклубочковий тиск, що зменшує проникнення базальної мембрани клубочків, а також зменшує запальні у подоцитах та каналцях, що уповільнює прогресування ДХН. Відновлення нормальної функції ЩЗ знижує рівень альбумінурії, що є основним механізмом розвитку ДХН. Левотироксин сприяє збільшенню кліренсу ЛПНЩ та знижує рівень загального холестерину, покращує метаболізм ліпідів, що знижує ризик атеросклерозу та

серцево-судинних ускладнень, а також стабілізації функцій ендотелію, що зменшує ризик мікро- та макроангіопатій. Корекція гіпотиреозу рівень атерогенних частинок, що є ключовим фактором кардіо- та нефропротекції у пацієнтів з ЦД 2 типу. Застосування левотироксину у коморбідних пацієнтів з ДХН та гіпотиреозом може призвести до уповільнення прогресування порушення ниркової функції, покращення ендотеліальної функції та зниження ризику серцево-судинних ускладнень. Таким чином, своєчасна корекція гіпотиреозу за допомогою левотироксину є раціональним терапевтичним підходом у пацієнтів з ЦД 2 типу та ДХН, що потребує подальших досліджень та підтвердження [18, 132].

## **7.2 Оцінка ефективності терапії коморбідного гіпотиреозу у лікуванні ЦД 2 типу та ДХН**

Під час лікувального процесу до терапевтичного комплексу було додано препарати з вираженим нефропротекторним ефектом (іНЗКТГ-2), проведено корекцію доз гіпоглікемічних засобів, а також включено левотироксин для лікування пацієнтів із підтвердженим гіпотиреозом. Важливим компонентом терапевтичної стратегії була модифікація способу життя, що передбачала підвищення фізичної активності, дотримання принципів раціонального харчування з урахуванням індивідуальних потреб. Особливу увагу приділяли збагаченню раціону йодовмісними продуктами, що є ключовим аспектом у корекції дисфункції ЩЗ.

Комплексна терапія, що передбачає корекцію глікемічного профілю, функціонального стану нирок та функції ЩЗ, є тривалою. Оцінка її ефективності через три місяці є попередньою та потребує подальшого довготривалого спостереження. У групі пацієнтів з ЦД 2 типу з ДХН та гіпотиреозом до початку лікування рівень HbA1c становив  $9,51 \pm 2,03$  %; загальний холестерин -  $6,29 \pm 1,74$  ммоль/л; рШКФ -  $59,71 \pm 19,07$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>; САК -  $219,9 \pm 107,3$  мг/г, а також рівень ТТГ -  $6,24 \pm 3,05$  мкМОль/л. Через три місяці після проведеного

лікування спостерігалася позитивна динаміка показників. Рівень НbA1c знизився до  $8,73 \pm 1,56\%$ ,  $p > 0,05$ ; загальний холестерин – до  $5,76 \pm 1,08$  ммоль/л,  $p > 0,05$ ; рШКФ підвищився до  $71,15 \pm 22,63$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> ( $p > 0,05$ ); рівень САК знизився до  $184,7 \pm 96,2$  мг/г ( $p > 0,05$ ); рівень ТТГ –  $4,01 \pm 2,18$  мкмоль/л. У групі пацієнтів з ЦД 2 типу з ДХН та гіпертиреозом до початку лікування рівень НbA1c становив  $9,42 \pm 1,71\%$ , загальний холестерин –  $5,87 \pm 1,94$  ммоль/л, рШКФ –  $81,58 \pm 17,93$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, а також САК –  $123 \pm 85,37$  мг/г, рівень ТТГ  $0,23 \pm 0,11$  мкмоль/л. Через три місяці після проведеного лікування спостерігалася позитивна динаміка показників. Рівень НbA1c знизився до  $8,92 \pm 1,75\%$ ,  $p > 0,05$ ; загальний холестерин – до  $5,61 \pm 1,41$  ммоль/л,  $p > 0,05$ ; рШКФ підвищився до  $88,62 \pm 35,04$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>;  $p > 0,05$ ; САК знизився до  $146,9 \pm 85,3$  мг/г,  $p > 0,05$ ; рівень ТТГ  $0,72 \pm 0,83$  мкмоль/л,  $p > 0,05$ . Додатково пацієнти обох груп відмічали зменшення кількості та інтенсивності діабетичних скарг, що покращило якість їх життя. Отримані результати свідчать про позитивний вплив комплексної терапії у разі коморбідної патології, що сприяє покращенню глікемічного контролю, нормалізації ліпідного обміну та покращенню нефропротекторних показників. Однак, враховуючи, що оцінка ефективності лікування була проведена в короткостроковій перспективі, рекомендовано подальше спостереження для визначення тривалого клінічного ефекту передбачуваної терапії.

Всім пацієнтам рекомендовано продовжувати дотримання принципів раціонального та збалансованого харчування, адекватної фізичної активності та оптимального режиму дня. Дотримання постійного прийому індивідуалізованої комбінованої медикаментозної терапії з обов'язковим щоденним контролем рівня глікемії щоденно. Додатково щоквартальним контролем НbA1c, параметрів функціональної здатності нирок, що півроку ліпідного профілю та ТТГ, щороку УЗД ЩЗ та визачення рівня АТ до ТПО, як маркера ендотеліальної дисфункції.

Всім пацієнтам рекомендовано дотримуватися принципів раціонального та збалансованого харчування, підтримувати адекватний рівень фізичної активності та оптимальний режим дня. Медикаментозна терапія має залишатися



індивідуалізованою з постійним контролем рівня глікемії та вимірювання АТ (щоденно), НbA1c та параметрів функціональної здатності нирок (щоквартально), ліпідного профілю та ТТГ (раз на пів року), а також УЗД ШЗ та визначення рівня антитіл до ТПО (щорічно), що є важливими маркерами ендотеліальної дисфункції.

### **Висновки до розділу 7:**

Поєднане використання препаратів із доведеним нефропротекторним ефектом у комплексній терапії пацієнтів із ЦД 2 типу та ДХН сприяє покращенню глікемічного контролю та збереженню функції нирок. Додаткове призначення левотироксину у пацієнтів із супутнім гіпотиреозом демонструє позитивний вплив на контроль глікемії та функцію нирок, що потребує подальших клінічних досліджень.

### **Результати розділу оприлюднені у наступних публікаціях:**

Верещинська А. П. Коморбідність дисфункції щитоподібної залози та цукрового діабету 2 типу: вплив на перебіг діабетичної хвороби нирок. «Актуальні питання діагностики та лікування внутрішніх хвороб на прикладі клінічного випадку» березень – травень 2023; 49-51.

## АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

ЦД 2 типу - хронічне метаболічне захворювання, що характеризується комплексними порушеннями вуглеводного, білкового та ліпідного обміну. Основними патогенетичними механізмами розвитку є стійка гіперглікемія, інсулінорезистентність периферичних тканин та підвищена ниркова реабсорбція глюкози. Сукупність цих факторів спричиняє розвитку та прогресуванню судинних ускладнень [92, 234].

Згідно з аналізом світових тенденцій, за останні 25 років поширеність ЦД 2 типу зросла вдвічі серед чоловіків і на 60% серед жінок. За даними IDF у Європі налічується 61 мільйон осіб з ЦД, з яких більше 90 % це пацієнти з ЦД 2 типу [85, 104]. ЦД 2 типу має високу соціальну значимість, яка полягає в ранній інвалідизації та підвищеній смертності, внаслідок судинних ускладнень [8]. До яких належать ДХН [7], ретинопатія [57, 196], синдром діабетичної стопи [141], серцево-судинні ускладнення [73], нейропатія [41], когнітивні порушення [141], ураження гепатобіліарної системи та інші патологічні стани, які значно знижують якість життя захворювань та підвищують ризик летальних наслідків [28]. Серед пацієнтів нашого дослідження найчастіше зустрічалися такі ускладнення: гіпертонічна хвороба 1 і 2 ступенів, ангіопатії, ретинопатії та нейропатії.

ДХН є одним із найсерйозніших ускладнень ЦД 2 типу, яке розвивається приблизно у половини пацієнтів з ЦД 2 типу, незалежно від тривалості основного захворювання. Патогенез ДХН зумовлений складною взаємодією хронічної гіперглікемії, окислювального стресу та запалення. Характеризується поступовим зниженням рШКФ, розвитком альбумінурії та пошкодженням ниркових структур, що в кінцевому результаті може призвести до термінальної ниркової недостатності з необхідністю проведення нирко замісної терапії [7, 108, 147].

Зважаючи на системний характер метаболічних порушень при ДХН, який супроводжується порушенням всіх основних видів обміну та зниженням ниркового кліренсу. Ці зміни впливають не лише на функцію нирок, а й на роботу інших органів та систем, зокрема ендокринної регуляції. З огляду на патофізіологічні механізми ДХН, встановлено вона є відомою причиною нетиреоїдної патології, яка спричиняє порушення функціонального стану ЩЗ, тобто зміну параметрів ЩЗ без її первинного ураження [27, 86, 126, 226].

Велика кількість сучасних дослідження підтверджують значну частоту дисфункцій щитовидної залози серед пацієнтів з ЦД 2 типу та ураженнями нирок. Також дослідники припускають взаємозалежний зв'язок ЦД, порушення функції нирок та дисфункцією ЩЗ [14, 86, 99, 164, 172, 237]. Причина дисфункції ЩЗ у пацієнтів із ДХН є складною проблемою, яка до кінця не вивчена. Проте дослідники вказують на те, що у пацієнтів з ДХН частіше розвивається гіпотиреоз ніж гіпертиреоз. Це зумовлено метаболічними порушеннями, які виникають у процесі прогресування ниркової недостатності [1, 68, 126]. На початкових стадіях ДХН компенсаторна гіперфільтрація може сприяти відносній гіперфункції ЩЗ, однак із подальшим зниженням швидкості рШКФ та альбумінурією, відбувається накопичення уремічних токсинів, порушення йодного обміну, зміни в конверсії Т4 у Т3 та зниження біодоступності тиреоїдних гормонів у периферичних тканинах, що створює передумови для розвитку гіпотиреоїдного стану [68, 103, 140, 144, 136, 139, 240]. Єдиним патологічним станом, який може зумовлювати як гіпотиреоз, так і гіпертиреоз при ураженнях нирок, є порушення регуляції гомеостазу йоду. Основним механізмом цього явища є ефект Вольфа–Чайкова, який полягає у пригніченні органіфікації йоду в тиреоцитах у відповідь на надлишкове надходження йодидів у кровотік [159].

Є велика кількість досліджень, які описують функціональний стан ЩЗ у пацієнтів з ДХН, порівняно з пацієнтами без ДХН [14, 27, 58, 226]. Однак є дуже мало досліджень, які описують взаємозв'язок між тиреоїдними гормонами та прогресуванням ДХН. Також мало наукових робіт, які описують особливості функціонального стану ЩЗ, згідно ризику прогресування ДХН [126].

Саме тому наше дослідження спрямоване на оцінку та взаємозв'язок функціонального стану ЩЗ у пацієнтів з різним ризиком прогресування ДХН, згідно категорій KDIGO.

Клінічне дослідження проводилося відповідно до Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини» [60]. Дослідження отримало схвалення Комісії з питань етики наукових досліджень, експериментальних розробок і наукових творів Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол №1 від 31 січня 2022 р., протокол №10 від 18 листопада 2024 р.).

Для досягнення поставленої мети та реалізації дослідницьких завдань, відповідно до затвердженого дизайну дослідження, робота виконувалася у декілька етапів.

На першому етапі нашого дослідження відібрано 146 пацієнтів з ЦД 2 типу, з яких 125 мали підтверджений діагноз ДХН. Дослідження проводилося серед пацієнтів КНП ЛОР «Львівського обласного державного клінічного лікувально-діагностичного ендокринологічного центру». Усі учасники надали письмову інформацію про участь у дослідженні, після чого було зібрано детальний анамнез, проведено антропометричні вимірювання та виконано лабораторні обстеження. Було проведено наступні обстеження: вимірювання зросту та маси тіла, розрахунок ІМТ, визначення рівня HbA1c, креатиніну, сечовини, загального холестерин. Розраховано ШКФ, визначено САК.

На другому етапі дослідження розподілили пацієнтів на чотири досліджувані групи, відповідно до ризику прогресування ДХН, згідно категорій KDIGO: група 1 (n=21) - пацієнти із ЦД 2 типу та низьким ризиком прогресування ДХН; група 2 (n= 76) - пацієнти із ЦД 2 типу та ДХН помірного ризику прогресування; група 3 (n= 33) - пацієнти із ЦД 2 типу та ДХН високого ризику прогресування; група 4 (n= 16) - пацієнти із ЦД 2 типу та ДХН високого ризику прогресування.

У нашому дослідженні розподіл чоловіків і жінок в основних групах з був практично однаковим (64 жінки – 51,2 % та 61 чоловік – 48,8%). Такі ж тенденції продемонстрував з аналіз гендерного складу досліджуваних груп (2, 3,4) показав співвідносну представленість осіб обох статей, зокрема частка жінок становила 47,4 %, 57,6 % та 56,2 %, а чоловіків — 52,6 %, 42,4 % та 43,8 % відповідно. Такий розподіл дозволив мінімізувати гендерний вплив на результати аналізу, забезпечуючи репрезентативність вибірки та підвищуючи достовірність отриманих наукових даних. У групі порівняння частка жінок була значно вищою, ніж чоловіків (13 жінок – 61,9 % та 8 чоловіків – 38,1 %), що узгоджується з епідеміологічними даними щодо вищої поширеності ЦД 2 типу серед жінок. Аналогічні результати були отримані у дослідженні Alrashed F.A., et al [5], які також відзначили вищу частоту діагностики ЦД 2 типу жінок, ніж у чоловіків.

Численні дослідження підтверджують, що тривалість ЦД 2 типу є важливим предиктором ризику прогресування ДХН у пацієнтів із ЦД 2 типу [50, 80, 142, 215]. Дані нашого дослідження демонструють прямий вплив тривалості ЦД 2 типу на функцію нирок. У групі 1 тривалість ЦД 2 типу була < 1 року, у групі 2 -  $7,75 \pm 1,31$  років, у групі 3 –  $8,39 \pm 0,84$  років, у групі 4 –  $10,15 \pm 1,23$  років;  $p < 0,0001$ . Ці дані підтверджують, що тривалість ЦД 2 є ключовим фактором у розвитку та прогресуванні ДХН. Так, ЦД є провідною причиною розвитку мікросудинних ускладнень. Тривале порушення регуляції глюкозного та ліпідного обміну при збільшенні тривалості захворювання призводить до незворотного ураження ниркових структур, спричиняючи прогресивне збільшення рівня мікроальбуміну в сечі та поступову втрату функції клубочків [52, 93]. Дослідник Morton JI, et al. у своєму дослідженні вказали, що тривалий перебіг ЦД підвищує ризик термінальної стадії ниркової недостатності [143].

Також відомо, що вік є важливим фактор ризику розвитку та прогресування ДХН. З віком кількість функціонуючих нефронів фізіологічно зменшується, а після 40 років рШКФ знижується приблизно на 1 % щороку. У пацієнтів із ДХН цей процес прискорюється, що пов'язано з поєднаним впливом патофізіологічних механізмів, зумовлених ЦД, що призводять до стрімкої втрати

нефронів, прогресування структурно-функціональних ушкоджень ниркової тканини та більш інтенсивного зниження рШКФ порівняно з віковою нормою [51]. У нашому дослідженні простежується чітка залежність між віком пацієнтів та ступенем прогресування ДХН: у 1 групі становила 47 років, у групі 2 – 55,5 років, у групі 3 – 60 років, у групі 4 – 65 років;  $p < 0,05$ . Ці дані демонструють, що вік пацієнтів є ключовим фактором у розвитку та прогресуванні ниркових ускладнень у пацієнтів з ЦД 2 типу, що узгоджується з раніше опублікованими дослідженнями [69, 145, 128, 220]. Середній вік пацієнтів основних груп становив середній вік 55,83 років, що приблизно на 7 років більше, ніж середній вік групи пацієнтів з без ДХН - 48,35 років. Схожі результати продемонстрував Qiao G.X. у своєму дослідженні [16].

Серед пацієнтів усіх досліджуваних груп було виявлено ожиріння I ступеня, при цьому статистично значущих відмінностей між групами не зафіксовано ( $p > 0,05$ ). Найвищі значення ІМТ були зареєстровані у пацієнтів групи порівняння ( $32,27 \text{ кг/м}^2$ ), що, ймовірно, було одним із ключових факторів ризику розвитку ЦД 2 типу в цій групі.

Достеменно відомо, що гіперглікемія чинить свій патологічний вплив через численні механізми, зважаючи на те, що глюкоза та її метаболіти залучені до різних обмінних процесів у клітинах [137, 224]. Одним із найінформативніших показників оцінки стану вуглеводного обміну є HbA1c, який відображає середній рівень глікемії протягом останніх трьох місяців. Підвищений рівень HbA1c вважається предиктором розвитку ДХН, що підкреслює необхідність його визначення та порівняння між досліджуваними групами [107, 221]. У нашому дослідженні пацієнти групи 1 (без ДХН) мали оптимальний глікемічний контроль (HbA1c – 6,79 %), тоді як у пацієнтів основних груп спостерігався незадовільний контроль глікемії, із середнім рівнем HbA1c – 9,45 %. Статистичний аналіз не виявив достовірних відмінностей рівня HbA1c між групами 2, 3 та 4 ( $p > 0,05$ ), однак при порівнянні групи 1 з іншими групами була виявлена статистично значуща різниця ( $p < 0,05$ ). Отримані результати підтверджують безпосередній вплив хронічної гіперглікемії на розвиток та

прогресування ДХН, що узгоджується з раніше опублікованими даними про ключову роль порушень вуглеводного обміну в механізмах ушкодження ниркової тканини [128, 221, 238].

Для оцінки ліпідного профілю у нашому дослідженні було визначено рівень загального холестерину серед досліджуваних груп. Проте існують суперечливі дані щодо рівня холестерину, який в одних дослідженнях був вищий в осіб з ДХН [70]. Однак наші результати демонструють відсутність впливу загального холестерину на рівень ДХН ( $6,04 \pm 1,06$  ммоль/л vs  $5,53 \pm 1,78$  ммоль/л vs  $5,13 \pm 1,67$  ммоль/л vs  $6,16 \pm 1,53$  ммоль/л, відповідно до груп;  $p > 0,05$ ). Отримані результати свідчать про те, що високий рівень холестерину може бути одним із факторів ризику розвитку ЦД 2 типу, проте не має суттєвого впливу на прогресування уражень нирок. Це підтверджує однаковий ступінь порушень ліпідного обміну серед усіх досліджуваних пацієнтів, незалежно від ризику прогресування ДХН.

Для оцінки функціонального стану нирок у досліджуваних групах було проаналізовано рівень креатиніну, сечовини, рШКФ та САК. Усі досліджувані біохімічні маркери функції нирок продемонстрували прогресивне погіршення показників зі зростанням ризику прогресування ДХН. Статистично значущі відмінності між групами підтверджені ( $p < 0,0001$ ), що свідчить про виражений взаємозв'язок між зниженням рШКФ, зростанням рівнів креатиніну, сечовини, САК та прогресуванням ДХН.

Відомо, що креатинін є одним з основних маркерів порушення функції нирок і вважається прогностичним фактором ризику розвитку та прогресування ДХН [39]. При порушенні функції нирок накопичуються урати, що сприяє підвищенню рівня креатиніну та посилюють ушкодження ниркових структур [102]. Отримані нами результати узгоджують з даними інших дослідників [145, 119], які підтверджують, що рівень креатиніну прогресивно зростає відповідно до ступеня ризику прогресування ДХН. Зокрема, у досліджуваних групах спостерігалася наступна динаміка рівня креатиніну: у групі 1 становив  $72,86 \pm$

12,66 мкмоль/л, у групі 2 -  $86,67 \pm 18,04$  мкмоль/л, у групі 3 -  $100,2 \pm 21,27$  мкмоль/л, у групі 4 -  $133,72 \pm 27,79$  мкмоль/л.

Рівень сечовини демонстрував аналогічну динаміку змін серед досліджуваних груп. Відомо, що сечовина є кінцевим продуктом метаболізму пуринів, а її рівень в плазмі крові зростає при зниженні функції нирок та зменшенні рШКФ [216]. Накопичення сечовини в крові може спричинити посилення уремичної інтоксикації, що, у свою чергу, сприяє прогресуванню ДХН. Отримані результати узгоджуються з даними літератури [117, 208], а також із результатами дослідження Chen X.-Y. [26], який підтверджує, що рівень сечовини підвищується пропорційно зі ступенем пошкодження ниркових структур при ДХН. Таким чином, у досліджуваних групах спостерігалася наступна динаміка рівня сечовини: група 1 -  $4,63 \pm 0,97$  ммоль/л, група 2 -  $5,35 \pm 1,73$  ммоль/л, групі 3 -  $6,24 \pm 1,95$  ммоль/л та група 4 -  $9,36 \pm 3,48$  ммоль/л.

Аналіз рівня САК у досліджуваних групах також виявив чітку тенденцію до його зростання залежно від ступеня ризику ДХН. Це підтверджує його важливу роль у ранньому виявленні уражень нирок, оскільки він є ключовим маркером альбумінурії та одним із найбільш чутливих предикторів прогресування ДХН. Відомо, що підвищений рівень САК асоціюється із стійкою гіперглікемією, ендотеліальною дисфункцією та прогресуючим пошкодженням гломерулярного апарату [7, 13, 39, 91]. Результати нашого дослідження узгоджуються з даними літератури [126, 145], що підтверджують залежність між рівнем САК і ризиком прогресування ДХН. У групі 1 < 30 мг/г, у групі 2 -  $122,2 \pm 63,49$  мг/г, у групі 3 -  $214,0 \pm 77,52$  мг/г, у групі 4 -  $334,41 \pm 68,60$  мг/г.

Аналіз рШКФ у досліджуваних групах виявив чітку тенденцію до її прогресивного зниження залежно від ризику ДХН. Відомо, що рШКФ є основним показником фільтраційної здатності нирок, який широко використовується для діагностики та класифікації ДХН [7, 95]. Зниження рШКФ відображає прогресуючу втрату функціонуючих нефронів, зумовленою впливом ЦД. Рівень рШКФ у досліджуваних групах: група ( $97,40 \pm 7,71$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> vs



79,11 ± 13,13 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> vs 60,77 ± 16,03 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> vs 41,33 ± 9,38 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, відповідно до груп). Це узгоджується з літературними даними [110, 126, 185] та підтверджує залежність між зниженням рШКФ та підвищеним ризиком прогресування ДХН.

На **третьому** етапі дослідження у всіх групах пацієнтів дослідили функціональний стану ЩЗ (визначили рівень ТТГ, FT3, FT4, АТ до ТПО, АТ до рТТГ) та ультразвукові особливості паренхіми ЩЗ (оцінивши об'єм залози, наявність вузлових утворень або ознак АІТ).

Серед осіб групи 1 (без порушень функції нирок) не було виявлено порушень функціонального стану ЩЗ, тобто всі пацієнти перебували у стані еутиреозу. Аналіз функціонального стану ЩЗ показав, що у загальній вибірці пацієнтів з ДХН, не було виявлено статистично значущих відмінностей ( $p > 0,05$ ) між функціональним станом ЩЗ (гіпотиреоз у 48 осіб (38,4 %), еутиреоз виявлено у 47 пацієнтів (37,6 %) та гіпертиреоз виявлено в 30 хворих (24 %). Проте статевий аналіз виявив значущу різницю у розподілі порушень функції ЩЗ між жінками та чоловіками ( $p < 0,05$ ). Серед учасників основних груп (з різним ступенем прогресування ДХН) у жінок виявлено 56,7% порушень функції ЩЗ. Таким чином, можна зробити висновок, що на поширеність захворювань ЩЗ у хворих на ЦД 2 типу впливає жіноча стать, що узгоджується з даними дослідника Ogbonna, S. U. [154]. Жінки з ДХН частіше мали гіпотиреоз (68,75 %), тоді як чоловіки частіше мали гіпертиреоз (60 %). Науковці Yuasa, R., et al у своєму дослідженні сгрупували основні фактори розвитку гіпотиреозу в пацієнтів з нирковими ушкодженнями, а саме: вік, жіноча стать, зниження рШКФ та альбумінурія [229]. Ці дані узгоджується з наявними даними літератури, що підтверджують вплив ендокринних механізмів та коморбідності ЦД 2 типу на розвиток порушень функції ЩЗ у пацієнтів із ДХН [30, 68, 140, 163].

Аналіз частоти функціональних порушень ЩЗ у пацієнтів з ДХН залежно від ризику розвитку ДХН, продемонстрував, що у пацієнтів групи 2 не виявлено статистичної різниці між поширенням дисфункцій ЩЗ,  $p > 0,05$ , що свідчить про

майже однаковий розподіл функції ЩЗ у даній групі. Серед пацієнтів у групі 3, теж не виявлено статистичної різниці,  $p > 0,05$ , проте частота гіпертиреозу є значно нижчою ніж гіпотиреозу та еутиреозу, частота яких є однаковою. У пацієнтів групи 4, з дуже високим ризиком прогресування ДХН, не виявлено жодного пацієнта з гіпертиреозом, та частота гіпотиреозу у 7 разів вища ніж еутиреозу. З цього можна зробити висновки, що у пацієнтів з прогресуючими ураженнями нирок розвивається гіпотиреоз, обумовлена великою кількістю метаболічних порушень при ДХН. Зниження функції ЩЗ у пацієнтів з ДХН розвивається через декілька взаємопов'язаних причин. Основними з яких є гіперглікемія та порушення всіх видів обміну, накопичення продуктів розпаду, внаслідок чого порушується регуляція ТТГ. Вплив уремічних токсинів на метаболізм тиреоїдних гормонів. Альбумінурія, внаслідок якої знижується кількість білків, які зв'язують тиреоїдні гормони. А також прямий вплив надлишкової маси тіла з гіперінсулінемією та гіперлептинемією [68, 106, 136, 140, 144].

Еутиреоз має тенденцію до зниження частоти у групах з прогресуванням ризику ДХН, що може вказувати на поступове зниження функції ЩЗ у пацієнтів із прогресуючими порушеннями функції нирок. Гіпертиреоз, у цьому дослідженні не асоціюється з прогресуванням ДХН, що може вказувати на інші механізми його розвитку. Найбільша кількість пацієнтів з гіпертиреозом виявлено в пацієнтів групи 2 (помірно ризику розвитку ДХН), це може бути зумовлено тим, що цих в осіб при початкових проявах ДХН розвивається транзисторна гіперфільтрація, яка призводить до гіпертиреозу. Додатковим фактором впливу може бути надлишок неорганічного йоду в сироватці, який стимулює ЩЗ виділяти тиреоїдні гормони [139, 240]. Отримані результати узгоджуються з даними інших дослідників [1, 163, 226], які також вказують на зв'язок між порушенням функції ЩЗ та тяжкістю ураження нирок при ДХН.

Проведено аналіз рівня ТТГ серед пацієнтів із різним ризиком прогресування ДХН продемонстрував тенденцію до його підвищення зі прогресуванням порушень функції нирок. Найнижчий рівень ТТГ спостерігався

у пацієнтів групи 1 -  $2,34 \pm 0,913$  мкМО/мл, що статистично значуще відрізнялося від показників інших груп,  $p < 0,0001$ . Серед основних груп даний показник становив підвищувався відповідно до прогресування ДХН ( $2,69 \pm 3,102$  мкМО/мл vs  $3,13 \pm 3,303$  мкМО/мл vs  $4,89 \pm 3,214$  мкМО/мл, відповідно до груп) також є статистично значущим, усі  $p < 0,05$ . Отримані дані свідчать про чітку залежність між рівнем ТТГ та прогресуванням ДХН, що узгоджується з результатами інших дослідників [58, 86, 172, 234]. Це є зумовлено впливом на гіпоталамо-гіпофізарну систему та компенсаторним збільшенням рівня ТТГ, накопиченням уремичних токсинів, альбумінурії, зниженням рівня периферичних Т3 і Т4, інсулінорезистентністю та ожирінням [47, 188].

Кореляційний аналіз рівня ТТГ та маркерів порушення функції нирок згідно груп дослідження. Кореляції рівня ТТГ з рШКФ згідно кожної групи ( $r = 0,116$  vs  $r = -0,146$ ; vs  $r = -0,304$ ; vs  $r = -0,418$ ; відповідно до груп, всі  $p < 0,01$ ), що демонструє прогресуючу негативну кореляцію відповідно до ризику прогресування ДХН. Кореляції рівня ТТГ з САК згідно кожної групи ( $r = 0,178$  vs  $r = 0,391$ ; vs  $r = 0,594$ ; vs  $r = 0,738$ ; відповідно до груп, всі  $p < 0,01$ ), що демонструє прогресуючу позитивну кореляцію відповідно до ризику прогресування ДХН. У групі 1 (без ниркових порушень) взаємозв'язок між ТТГ і маркерами уражень нирок практично відсутній. У групах 2, 3, 4 з різним ризиком прогресування ДХН зв'язок між ТТГ і функцією нирок стає все більш вираженим, що свідчить про значний вплив прогресування ДХН на функцію ЩЗ. Ці дані цілком узгоджуються з даними дослідника Liu, Mc. [126], та Yang, Z. [226], які виконували таке ж дослідження.

При аналізі рівня FT3 серед груп пацієнтів, виявлено прогресивне зниження даного гормону відповідно до ризику прогресування ДХН. Найвищим даний показник був у групі 1 -  $2,64 \pm 0,726$  пг/мл, що на пряму вказує на нормальну функцію ЩЗ. Серед пацієнтів основних груп рівень FT3 знижувався відповідно до прогресування ДХН: група 2 -  $2,48 \pm 1,88$  пг/мл, група 3 -  $2,35 \pm 2,013$  пг/мл, а найнижчий у групі 4 -  $1,18 \pm 0,586$  пг/мл. Статистичний аналіз підтвердив значущі відмінності між групами, а саме між групою 4 з іншими групами (усі  $p$

< 0,05). Наші дані повністю схожі з даними інших дослідників [58, 86, 172, 234], які також вказують на зниження рівня FT3 у пацієнтів із ушкодженнями нирок. Основним механізмом зниження даного показника є альбумінурія та зниження рівень тироксин - зв'язуючих глобулінів, метаболічного ацидозу та зниження кліренсу йоду [30, 37, 136]. Кореляційний аналіз рівня FT3 та маркерів порушення функції нирок згідно груп дослідження. Кореляції рівня FT3 з рШКФ згідно кожної групи ( $r = 0,188$  vs  $r = 0,298$ ; vs  $r = 0,452$ ; vs  $r = 0,610$ ; відповідно до груп, всі  $p < 0,01$ ), що демонструє прогресуючу позитивну кореляцію відповідно до ризику прогресування ДХН. Кореляції рівня FT3 з САК згідно кожної групи ( $r = -0,033$  vs  $r = -0,378$ ; vs  $r = -0,307$ ; vs  $r = -0,413$ ; відповідно до груп, всі  $p < 0,01$ ), що демонструє прогресуючу негативну кореляцію відповідно до ризику прогресування ДХН. У групі 1 (без ниркових порушень) взаємозв'язок між FT3 і маркерами уражень нирок практично відсутній. У групах 2, 3, 4 з різним ризиком прогресування ДХН зв'язок між FT3 і функцією нирок стає все більш вираженим, що свідчить про значний вплив прогресування ДХН на функцію ЩЗ. Ці дані цілком узгоджуються з даними дослідника Liu, M. [126], та Yang, Z. [226], які виконували таке ж дослідження.

Аналіз рівня FT4 демонструє таку ж тенденцію до зниження відповідно до прогресування ДХН. Середні значення даного показника серед груп становив: у групі 1 -  $15,60 \pm 2,458$  пмоль/л, у групі 2 -  $15,03 \pm 10,408$  пмоль/л, у групі 3 -  $12,41 \pm 10,435$  пмоль/л, у групі 4 -  $6,15 \pm 3,344$  пмоль/л. Статистичний аналіз аналогічний попередньому показнику, та підтвердив значущі відмінності між групами, а саме між групою 4 з іншими групами (усі  $p < 0,05$ ). Це може бути зумовлено впливом гіперглікемії, ожиріння, порушенням функції нирок, метаболічні порушення, уремія, зниження активності дейодиназ [75, 181, 188]. Таким чином, отримані дані підтверджують, що прогресування ДХН супроводжується порушенням периферичного метаболізму тиреоїдних гормонів, що проявляється значним зниженням рівня FT3 та FT3, особливо у пацієнтів із дуже високим ризиком ДХН. Кореляційний аналіз рівня FT4 та маркерів порушення функції нирок згідно груп дослідження. Кореляції рівня FT4 з рШКФ

згідно кожної групи ( $r = 0,166$  vs  $r = 0,319$ ; vs  $r = 0,676$ ; vs  $r = 0,531$ ; відповідно до груп, всі  $p < 0,01$ ), що демонструє прогресуючу позитивну кореляцію відповідно до ризику прогресування ДХН. Кореляції рівня FT4 з САК згідно кожної групи ( $r = -0,082$  vs  $r = -0,363$ ; vs  $r = -0,248$ ; vs  $r = -0,388$ ; відповідно до груп, всі  $p < 0,01$ ), що демонструє прогресуючу негативну кореляцію відповідно до прогресування ДХН. У групі 1 (без ниркових порушень) взаємозв'язок між FT4 і маркерами уражень нирок практично відсутній. У групах 2, 3, 4 з різним ризиком прогресування ДХН зв'язок між FT4 і функцією нирок стає все більш вираженим, що свідчить про значний вплив прогресування ДХН на функцію ЩЗ. Ці дані цілком узгоджуються з даними дослідника Liu, M. [126], та Yang, Z. [226], які виконували таке ж дослідження.

Результати нашого дослідження продемонстрували, що зі збільшенням ступеня порушення функції нирок спостерігається тенденція до підвищення рівня АТ до ТПО. Це може вказувати на можливий взаємозв'язок між прогресуванням ДХН та розвитком аутоімунних змін у ЩЗ. У пацієнтів групи 1 (без ниркових уражень) середній рівень АТ до ТПО становив  $33,83 \pm 24,084$  МО/мл, що було статистично значуще нижчим, ніж у пацієнтів груп 3 та 4 (обидва  $p < 0,05$ ). Збільшення рівня антитіл у цій групі пацієнтів може бути зумовлено впливом ожиріння та гіперлептинемії. Надмірна жирова тканина, продукуючи лептин провокують розвиток імунних та запальних реакцій, безпосередньо викликаючи аутоімунітет ЩЗ [172, 115]. Рівень АТ до ТПО серед основних груп пацієнтів з вираженими пошкодженнями нирок, демонструють стійке підвищення титру АТ до ТПО відповідно до ризику прогресування ДХН. У групі 2 (помірний ризик ДХН) рівень АТ до ТПО залишався у межах референтних значень ( $29,083 \pm 28,548$  МО/мл). У пацієнтів групи 3 (високий ризик ДХН) спостерігалось значне підвищення рівня АТ до ТПО, що становив  $61,05 \pm 90,878$  МО/мл. У пацієнтів групи 4 (дуже високий ризик ДХН) рівень АТ-ТПО досяг максимальних значень  $-152,23 \pm 117,681$  МО/мл. Статистичний аналіз підтвердив значущі відмінності між групами: група 4 мала статистично значуще вищий рівень АТ-ТПО у порівнянні з іншими групами (усі  $p < 0,0001$ ). Група 3

також мала достовірно вищий рівень АТ-ТПО порівняно з групами 1 і 2 (обидва  $p < 0,05$ ). Один із можливих механізмів підвищення рівня АТ-ТПО у пацієнтів із ДХН може бути пов'язаний з альбумінурією, що є наслідком ендотеліальної дисфункції. Дослідження Zhu, W. [239] підтверджує, що у пацієнтів з альбумінурією рівень АТ до ТПО значно вищий, що може свідчити про взаємозв'язок між порушенням гломерулярного апарату та активацією аутоімунних процесів. Також альбумінурія може бути маркером системного запалення, що сприяє порушення імунної відповіді та підвищенню рівня антитіл, зокрема АТ до ТПО. Дослідник Stefanowicz-Rutkowska, M. [192] у своїй роботі підтвердив, що у пацієнтів з нижчою рШКФ рівень АТ до ТПО є значно вищим, що свідчить про можливий зв'язок між порушенням функції нирок та аутоімунними змінами у ЩЗ. Дослідження Wang, Z. [217] продемонструвало різке збільшення рівня АТ-ТПО у пацієнтів із ДХН порівняно з пацієнтами без ниркових порушень, що повністю узгоджується з нашими результатами. Таким чином, результати наукових досліджень підтверджують, що прогресування ДХН супроводжується активацією аутоімунних механізмів, що може проявлятися підвищенням рівня АТ до ТПО. Нами не виявлено наукових публікацій з кореляцією рівня АТ до ТПО та маркерами прогресування ДХН, але наукові дані, які свідчать про підвищення аутоантитіл до ЩЗ у пацієнтів з прогресуючими ураженнями нирок [61, 162, 198]. Кореляції рівня АТ до ТПО з рШКФ наявний лише у групі 4 (з дуже вираженим ризиком ДХН) ( $r = 0,180$ ;  $p < 0,05$ ), що свідчить про підвищення рівня АТ до ТПО у пацієнтів з вираженими ураженнями нирок. Кореляції рівня АТ до ТПО з САК згідно кожної групи ( $r = 0,175$  vs  $r = 0,277$ ; vs  $r = 0,485$ ; vs  $r = 0,642$ ; відповідно до груп, всі  $p < 0,01$ ), що демонструє прогресуючу позитивний вплив альбумінурії на рівень АТ до ТПО, що може бути внаслідок ендотеліальної дисфункції та прогресуючого запалення у пацієнтів з прогресуючою ДХН.

Згідно наукової літератури відомо, що метаболічні порушення при ДХН чинять суттєвий вплив морфофункціональний стан та об'єм ЩЗ. У нашому дослідженні встановлено, що об'єм ЩЗ збільшувався пропорційно до ризику

прогресування ДХН, що підтверджено статистично значущими відмінностями між групами 1 і 2, 1 і 3, 1 і 4, а також 2 і 4 (усі  $p < 0,05$ ). Так, середній об'єм залози становив  $13,04 \pm 2,53 \text{ см}^3$  vs  $17,30 \pm 4,04 \text{ см}^3$  vs  $18,32 \pm 3,17 \text{ см}^3$  vs  $20,99 \pm 4,02 \text{ см}^3$ , відповідно до груп. Є декілька основних причин збільшення об'єму ЩЗ серед об'єктів дослідження. У пацієнтів усіх груп виявлено ожиріння, яке супроводжується гіперінсулінемією, яка через активацію ІФР-1 чинить проліферативний ефект на тиреоцити, що призводить до гіперплазії ЩЗ. Водночас інсулінорезистентність безпосередньо впливає на васкуляризацію, сприяючи активації ангиогенезу та збільшенню об'єму ЩЗ [188, 197, 204]. Додатковим фактором тиреоїдної гіперплазії є порушення йодного обміну, зумовлене зниженням ниркової екскреції йоду, що може призводити до відносного йодного дефіциту у тканинах залози та стимулювати її компенсаторне збільшення [150]. Важливу роль відіграє також системне запалення, що є характерним для ДХН та супроводжується підвищеним рівнем прозапальних цитокінів, які мають здатність стимулювати проліферацію тиреоцитів [154]. Крім того, ендотеліальна дисфункція, що розвивається при ДХН, може спричинити порушення мікроциркуляції у тканинах ЩЗ, що додатково сприяє її гіпертрофії. Отже, збільшення об'єму ЩЗ у пацієнтів із ДХН є наслідком комплексної взаємодії гормональних, метаболічних, запальних та судинних механізмів [223].

Аналіз кореляційних зв'язків між об'ємом ЩЗ та ключовими показниками метаболізму, ниркової функції та функціонального стану ЩЗ у пацієнтів із різним ризиком прогресування ДХН. ІМТ - основний предиктор збільшення ЩЗ у всіх групах (група 1:  $r = 0,730$ ; група 2:  $r = 0,463$ ; група 3:  $r = 0,393$ ; група 4:  $r = 0,168$ , всі  $p < 0,05$ ). Отже, ожиріння є провідним фактором збільшення об'єму ЩЗ у всіх групах, хоча його вплив поступово зменшується зі зростанням тяжкості уражень нирок. HbA1c - значуща кореляція лише в групі 1 ( $r = 0,334$ ,  $p < 0,05$ ), що вказує на вплив саме хронічної гіперглікемії на об'єм ЩЗ на ранніх стадіях ДХН. рШКФ – обернений зв'язок зі збільшенням ЩЗ у групах з ризиком прогресування ДХН (група 2:  $r = -0,197$ ; група 3:  $r = -0,236$ ; група 4:  $r = -0,552$ , всі  $p < 0,05$ ). Це вказує на вплив прогресуючого зниження функції нирок (зниження

ниркового кліренсу) на розмір ЩЗ. САК - позитивна тенденція спостерігалася у групах з порушеннями функції нирок. Група 2 ( $r = 0,228$ ); група 3 ( $r = 0,263$ ); група 4 ( $r = 0,362$ ), всі  $p < 0,05$ . Простежується тенденція до позитивного зв'язку між рівнем САК та об'ємом ЩЗ, що вказує на взаємозв'язок між альбумінурією та розміром залози. Рівень ТТГ – демонструє стимулюючий ефект на ріст ЩЗ у всіх групах пацієнтів, незалежно від функції ЩЗ. Група 1-  $r = 0,373$ ; група 2:  $r = 0,291$ ; група 3:  $r = 0,283$ ; група 4:  $r = 0,245$ , всі  $p < 0,05$ .

За даними наукової літератури, метаболічні порушення при ДХН сприяють не тільки збільшенню розмірів ЩЗ, але й зміни структури залози. Основні патогенетичні механізми формування вузлових змін та ознак АІТ при УЗД ЩЗ у пацієнтів з ДХН. Вони пов'язані із поєднаним впливом метаболічних порушень (гіперглікемії, гіперхолестеринемії, гіперінсулінемії, гіперлептинемії), порушення функціонального стану ЩЗ, пов'язаного зі збільшенням рівня ТТГ, хронічного системного запалення, ендотеліальної дисфункції, яка зумовлює альбумінурію та зміни механізмів регуляції клітинної проліферації у структурі ЩЗ [20, 32, 36, 74, 121, 197, 241]. У нашому дослідженні виявлено 63,7% обстежуваних мали структурні порушення ЩЗ, з 64 пацієнтів (43,8%) - вузлові утворення ЩЗ, а 30 хворих (20,5%) - УЗД ознаки АІТ. Що узгоджується з попередніми дослідниками, які демонстрували високу частоту вузлів ЩЗ серед пацієнтів з ЦД 2 типу [232, 242]. Вузлові утворення ЩЗ майже вдвічі частіше виявлено у жінок, ніж у чоловіків, а ознаки АІТ виявлено порівно в обох статей. Такі ж дані продемонстрував Zhang, F. [231], через більшу приналежність метаболічних порушень в осіб жіночої статі. У пацієнтів 4 групи виявлено 68,8% осіб з вузловими утвореннями ЩЗ, а що демонструвало статистично значущу різницю з іншими групами (група 1 - 38,1%; група 2- 36,8%; група 3 - 51,5%). Це зумовлено комплексним впливом метаболічних порушень при ЦД 2 типу, найвищої мікроальбумінурії, а також найбільшою частотою гіпотиреозу та найвищим рівнем ТТГ у даній когорті пацієнтів. Найменше ознак АІТ на узд виявлено у пацієнтів групи 1 (9,5%), що зумовлено помірним впливом метаболічних порушень на структуру ЩЗ. Ці дані підтверджено статистичною



вірогідністю між групою 1 та решту групами, всі  $p < 0,05$ . Найвищу поширеність УЗД ознак АІТ також виявлено у пацієнтів групи 4 (31,25 %), що ймовірно пов'язано з найбільш вираженим порушенням функції нирок, а також найвищим титром АТ до ТПО у даній групі пацієнтів, які і впливають на розвиток дифузних порушень паренхіми ЩЗ.

На четвертому етапі дослідження розподілили пацієнтів на чотири досліджувані групи, відповідно до функціонального стану ЩЗ. Пацієнти групи порівняння: група А ( $n=21$ ); пацієнти з гіпотиреозом: група В ( $n = 48$ ); пацієнти з еутиреозом: група С ( $n = 47$ ); пацієнти з гіпертиреозом: група D ( $n = 30$ ) та на п'ятому етапі оцінено показники функціонального стану нирок серед пацієнтів даних груп

Аналіз рівнів тиреоїдних гормонів у досліджуваних групах дозволяє оцінити функціональний стан ЩЗ та визначити статистично значущі відмінності між групами. Серед пацієнтів групи В рівень ТТГ становив  $6,24 \pm 3,05$  мкмоль/л, рівень FT3 -  $0,97 \pm 0,55$  пг/мл та рівень FT4 -  $6,24 \pm 3,05$  пг/мл, отримані результати чітко вказують на знижену функцію ЩЗ та недостатність тиреоїдних гормонів у даних осіб. У пацієнтів групи С рівень ТТГ становив  $1,69 \pm 0,93$  мкмоль/л, рівень FT3 -  $2,08 \pm 0,77$  пг/мл та рівень FT4 -  $18,15 \pm 9,45$  пг/мл, ці показники відповідають фізіологічній нормі, що вказує на збережену функцію ЩЗ. Поміж пацієнтів групи D рівень ТТГ був -  $0,23 \pm 0,11$  мкМО/мл, рівень FT3 -  $4,69 \pm 2,05$  пг/мл та рівень FT4 -  $27,48 \pm 9,48$  пг/мл, такий рівень гормонів відповідає стану збільшеної функції ЩЗ у даних пацієнтів. Отримані результати підтверджують чітку статистично значущу різницю між групами за рівнем ТТГ, FT3 та FT4 (усі  $p < 0,0001$ ), за винятком груп А і С. Водночас між групами порівняння та групою еутиреозу різниця також була статистично значущою ( $p < 0,05$ ), що вказує на менш виражену, але все ж достовірну відмінність функціональних показників ЩЗ серед цих груп.

У нашому дослідженні не виявлено статистично значущої різниці між розподілом статей у досліджуваних групах ( $p > 0,05$ ). Водночас виявлено, що у

групі В частка жінок була вищою (60,4 %), ніж чоловіків, тоді як у групі D спостерігалось переважання чоловіків (63,3%). Отримані результати узгоджуються з даними літератури щодо вищої поширеності гіпотиреозу серед жінок [61, 140]. Команда науковців під керівництвом Ogbonna, S. U., стверджують, що жінки у 3,8 разів частіше мають дисфункцію ЩЗ, ніж чоловіки [116]. Водночас, наявні дослідження не підтверджують вищу частоту гіпертиреозу серед чоловіків, що потребує подальшого вивчення.

Деякі наукові дослідження вказують, на те, що тривалість ЦД 2 типу більше 5 років, а саме 9 років [116] є незалежним фактором розвитку дисфункції ЩЗ. Дані нашого дослідження демонструють достовірну різницю, ( $p < 0,0001$ ) між групою порівняння та всіма основними групами, проти не виявлено жодної достовірної різниці в аналізі між основними групами. Отже, у групі А тривалість ЦД 2 типу була  $< 1$  року, у групі В -  $9,28 \pm 6,68$  років, у групі С -  $9,13 \pm 6,23$  років, у групі D -  $8,63 \pm 7,23$  років. Ці дані підтверджують, що тривалість ЦД 2 типу є незалежним предиктором розвитку гіпо- та гіпертиреозу. Це може свідчити про те, що збільшення тривалості ЦД 2 типу може бути фактором ризику розвитку дисфункції ЩЗ, оскільки хронічна гіперглікемія порушує периферичне дейодування Т4 до Т3, призводить до мікросудинних ускладнень, зокрема ДХН, яка численним механізмами впливає на функцію ЩЗ. Що також узгоджується з висновками дослідника Telwani AA et al. [200], які довели у своє дослідженні, що поширеність порушення функціонального стану ЩЗ була значно вищою у пацієнтів з більшою тривалістю ЦД 2 типу.

Одним із додаткових, але важливих факторів розвитку дисфункції ЩЗ є вік пацієнтів. Доведено, що з віком ризик розвитку гіпотиреозу зростає, особливо серед осіб старших 60 років [148, 211]. За даними нашого дослідження, середній вік пацієнтів у групах становив: у групі А середній вік становив  $47,89 \pm 11,05$ , років у групі В -  $58,5 \pm 8,42$  років, у групі С -  $56,77 \pm 7,59$  років, у групі D -  $54,98 \pm 8,65$  років. Різниця між групами була статистично значущою ( $p < 0,05$ ). При цьому достовірну відмінність виявлено між пацієнтами з гіпотиреозом та

еутиреозом, що підкреслює значний вплив віку на розвиток зниженої функції ЩЗ.

Аналіз індексу маси тіла (ІМТ) серед досліджуваних груп не виявив статистично значущих відмінностей ( $p > 0,05$ ), що вказує на відсутність істотного впливу функціонального стану ЩЗ на масу тіла у вибірці пацієнтів. Однак, отримані результати не узгоджуються з даними літератури [125], які вказують на важливу роль тиреоїдних гормонів у регуляції метаболізму. Дослідження демонструють, що гіпотиреоз проявляється збільшенням маси тіла, що пояснюється зниженням основного обміну, затримкою рідини та змінами у ліпідному профілі, тоді як гіпертиреоз, навпаки, може спричиняти зниження ІМТ через підвищену швидкість метаболічних процесів. Відсутність такої закономірності у нашому дослідженні може бути зумовлена індивідуальними особливостями пацієнтів, наявністю супутніх метаболічних порушень.

Значення рівня загального холестерину серед пацієнтів груп дослідження, залежало від функціонального стану ЩЗ. Так, у пацієнтів групи А становив  $6,04 \pm 1,09$  ммоль/л, у пацієнтів групи В -  $6,29 \pm 1,74$  ммоль/л, у пацієнтів групи С —  $5,26 \pm 1,47$  ммоль/л, а у групі D —  $5,87 \pm 1,94$  ммоль/л. Різниця між групами була статистично значущою ( $p < 0,05$ ), що підтверджує вплив тиреоїдних гормонів на ліпідний профіль. Значне підвищення рівня холестерину у групі А може бути зумовлене відсутністю терапії гіполіпідемічними препаратами, що сприяє накопиченню холестерину в плазмі крові. Високий цього показника у групі пацієнтів із гіпотиреозом, свідчить про негативний вплив дефіциту тиреоїдних гормонів на метаболізм ліпідів.

Дані досліджень Iwazu, Y. та співавторів [87] свідчать, що дисліпідемія розвивається у 90% пацієнтів із гіпотиреозом і в більшості випадків проявляється підвищенням рівня загального холестерину. Особливо несприятливим є поєднання ЦД 2 типу, ДХН та гіпотиреозу, що значно погіршує ліпідний профіль. Попри встановлений взаємозв'язок між гіпотиреозом та дисліпідемією, механізми взаємодії дисліпідемії, пов'язаної із захворюваннями нирок та

дисфункцією ЩЗ, залишаються недостатньо вивченими. Однак, отримані дані дозволяють припустити, що функція ЩЗ, функція нирок та ліпідний баланс є тісно взаємопов'язаними.

Дослідження Chaker, L. [22] продемонструвало, що ЦД 2 типу розвивається та прогресує значно швидше у пацієнтів із гіпотиреозом, ніж у осіб із нормальною функцією ЩЗ. Це вказує на можливий взаємозв'язок між дисфункцією ЩЗ та порушенням вуглеводного обміну, що може бути зумовлено змінами в інсулінорезистентності, глюконеогенезі та метаболізмі глюкози. Крім того, група дослідників під керівництвом Gu, L. [65] встановила, що зниження рівнів FT3 і FT4 асоціюється зі збільшенням рівня глікемії. Це підтверджує роль тиреоїдних гормонів у регуляції чутливості до інсуліну, активності глюкозотранспортних білків та функціонуванні  $\beta$ -клітин підшлункової залози. Проте, у нашому дослідженні всі пацієнти мали незадовільний глікемічний контроль, і не було виявлено статистично достовірної різниці рівня HbA1c серед пацієнтів із різним функціональним станом ЩЗ ( $p > 0,05$ ). Це може свідчити про відсутність прямого впливу дисфункції ЩЗ на рівень HbA1c у пацієнтів із тривалим перебігом ЦД 2 типу та в умовах хронічної гіперглікемії. Також можливим поясненням є те, що дисфункція ЩЗ може мати більш виражений вплив на ранніх стадіях порушень вуглеводного обміну, тоді як при тривалому перебігу ЦД 2 типу основними факторами регуляції глікемічного контролю є мікросудинні ускладнення, зокрема ДХН, які спричиняють додаткові порушення глюкозного гомеостазу.

Відомо, що функціональний стан ЩЗ має тісний зв'язок із метаболічними параметрами, зокрема рівнем глікемії, ліпідного профілю, а також функцією нирок, що визначає його роль у патогенезі не лише ЦД 2 типу, але й ДХН [171]. Аналіз рівня сечовини у досліджуваних групах показує статистично достовірну різницю ( $p < 0,05$ ), а саме між групою з гіпотиреозом -  $7,02 \pm 2,98$  ммоль/л та іншими групами ( $5,10 \pm 1,25$  ммоль/л vs  $5,64 \pm 1,38$  ммоль/л vs  $5,34 \pm 1,68$  ммоль/л, відповідно). Це свідчить про вплив гіпотиреозу на рівень сечовини в сироватці крові, що може бути наслідком зниження швидкості клубочкової фільтрації та

порушення азотистого обміну. Це може пояснюватися впливом тиреоїдних гормонів на ниркову гемодинаміку, зокрема зниженням рШКФ, порушенням каналцевого транспорту та змінами в регуляції РААС [56].

Рівень креатиніну в пацієнтів з ЦД 2 типу демонструє пряму залежність від функціонального стану ЩЗ та демонструє статистично достовірну різницю ( $p < 0,05$ ). Так в пацієнтів з групи А цей показник є найнижчим і становить  $72,86 \pm 12,66$  мкмоль/л. Найвищий рівень креатиніну спостерігалось в групі В -  $110,6 \pm 29,05$  мкмоль/л. А в групах С і D цей показник становив  $90,11 \pm 18,56$  мкмоль/л і  $83,00 \pm 16,55$  мкмоль/л, відповідно. Ці дані демонструють значне збільшення рівня креатиніну в групі з гіпотиреозом, що зумовлено зниженням фільтраційної здатності нирок та збільшення продукції креатиніну, внаслідок розпаду м'язів [81]. Отримані дані свідчать про значне підвищення рівня креатиніну у пацієнтів із гіпотиреозом, що може бути зумовлено кількома механізмами, а саме: зменшується нирковий плазмотік і фільтраційна здатність нирок, що сприяє накопиченню креатиніну в крові, сповільнена ниркова перфузія та порушення механізмів екскреції креатиніну через зниження активності натрій-калієвої АТФази в ниркових каналцях, збільшення продукції креатиніну внаслідок розпаду м'язової тканини [56, 81, 149]. Навпаки, у пацієнтів із гіпертиреозом рівень креатиніну був нижчим навіть порівняно з пацієнтами з еутиреозом, що пояснюється декількома механізмами: збільшеним катаболізмом білків і зменшенням м'язової маси, що знижує загальну продукцію креатиніну, посиленням нирковим кровотоком, що сприяє ефективному виведенню продуктів розпаду, збільшення рШКФ, яка прискорює виведення креатиніну [149].

Аналіз рівня рШКФ чітко продемонстрував зміну залежно від функціонального стану ЩЗ. У пацієнтів групи порівняння рШКФ була в межах норми -  $97,40 \pm 7,71$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>. Натомість, у пацієнтів основних груп рШКФ була нижчою за норму, що вказує на порушення ниркової функції у пацієнтів із дисфункцією ЩЗ. У групі В цей показник становив  $59,71 \pm 19,07$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> та був найнижчим серед усіх осіб, що вказує на значне погіршення фільтраційної здатності нирок. У групі С -  $71,60 \pm 14,18$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> помірне зниження. У групі

D -  $81,58 \pm 17,93$  мл/хв/ $1,73$  м<sup>2</sup>, хоча рШКФ також була нижчою за норму, проте її рівень був вищим, ніж у пацієнтів із гіпотиреозом. Статистичний аналіз показав достовірну різницю між групами ( $p < 0,0001$ ), що підтверджує вплив ЦД 2 типу та дисфункції ЩЗ на ниркову функцію. Це можна пояснити рядом патофізіологічних механізмів зниження рШКФ при гіпотиреозі: зниженням ниркового кровотоку через зменшення серцевого викиду та вазоконстрикцію судин нирок, горушенням активності РААС, що призводить до дисбалансу в регуляції артеріального тиску та клубочкової фільтрації, зменшенням кількості функціонуючих нефронів, що може бути наслідком довготривалого гіпотиреозу та ДХН. Схожі результати отримали дослідники Schultheiss, U. T. та співавтори [179], Naguib, R. [149], Agahi, S. [1], які оцінювали рівні креатиніну та рШКФ у пацієнтів із гіпо- та гіпертиреозом. Вони встановили, рівень креатиніну значно нижчий у пацієнтів із гіпертиреозом та вищий у пацієнтів із гіпотиреозом. А рівень рШКФ вищий при гіпертиреозі, але нижчий при гіпотиреозі. Ці дані свідчать, що прогресування ДХН більш виражене у пацієнтів із гіпотиреозом, тоді як помірне підвищення рШКФ при гіпертиреозі може бути компенсаторною реакцією або означати початкову стадію гіперфільтрації, яка передує ДХН.

Оцінка рівня САК чітко вказує на зміну залежно від функціонального стану ЩЗ. У пацієнтів групи порівняння САК був у межах норми  $< 30$  мг\г. Проте, у пацієнтів основних груп САК був значно вище норми, що свідчить про порушення ниркової функції у пацієнтів із дисфункцією ЩЗ. Пацієнти групи В мали рівень -  $219,9 \pm 107,3$  мг\г, що вказує на виражену альбумінурію. Група С -  $156,4 \pm 78,08$  мг\г та група D -  $123 \pm 85,37$  мг\г відображають помірне підвищення САК. Збільшення рівня альбумінурії у пацієнтів із гіпотиреозом може бути зумовлене такими патофізіологічними механізмами: зниженням ниркового кровотоку та рШКФ, що сприяє змінам проникності клубочкової мембрани та втраті альбуміну; ендотеліальна дисфункція, яка порушує бар'єрну функцію клубочків; порушення каналцевої реабсорбції білків та посилення альбумінурії; збільшення прозапальних цитокінів, які сприяють підвищенню проникності клубочкового бар'єра для протеїнів. Помірне підвищення САК у пацієнтів з

гіпертиреозом можливо може бути наслідком підвищеної ниркової гемодинаміки та гіперфільтрації. Що можуть спричиняти підвищення тиску в клубочкових капілярах, та на ранніх стадіях може призводити до збільшення альбумінурії. Ендотеліальна дисфункція при якій виникає підвищення системної проникності судин пов'язане зі підвищенням екскреції альбуміну через клубочковий бар'єр [56, 58, 62, 179,141]. Дані, які свідчать про збільшення альбумінурії, у пацієнтів з гіперфункцією ЩЗ, продемонстрував науковець Huang, X. [78], та стверджував, що високий рівень FT4 є серйозним фактором прогресування ниркової недостатності.

Рівень антитиреоїдних антитіл, зокрема АТ до ТПО демонструє значне підвищення серед пацієнтів групи В -  $89,35 \pm 95,60$  МО/мл, що було статистично достовірно вищим порівняно з іншими групами ( $p < 0,0001$ ). Проте не виявлено достовірної різниці між пацієнтами групи А -  $33,83 \pm 24,084$  МО/мл та групи С -  $25,84 \pm 47,32$  МО/мл, а також групи А і групи D -  $38,75 \pm 58,21$  МО/мл. Значне підвищення АТ до ТПО у групі з гіпотиреозом вказує на істинний патогенетичний механізм розвитку гіпотиреозу – автоімунне ураження ЩЗ. Особи з гіпотиреозом часто мають підвищений рівень прозапальних цитокінів, розвиток ендотеліальної дисфункції та оксидантного стресу, що може хибно стимулювати продукцію АТ до ТПО. У пацієнтів з гіпотиреозом частіше розвивається ураження нирок, що може призводити до накопичення імунних комплексів, які посилюють автоімунний процес та підвищують рівень АТ до ТПО вторинно [188, 192, 217, 239]. Також дослідник Elgazar E. N. et al [46] у своєму дослідженні зазначає, що серед пацієнтів із ЦД 2 типу рівень АТ до ТПО був вищим серед жінок, що підтверджує більшу схильність жінок до автоімунного ураження ЩЗ. Отримані нами результати узгоджуються з цими даними, оскільки у нашому дослідженні виявлено, що частка жінок була вищою серед пацієнтів із гіпотиреозом (група В). Це може пояснюватися генетичною схильністю жінок до автоімунних процесів.

Оцінка групи А (пацієнти з нормальною функцією ЩЗ) демонструє, що у цих пацієнтів функціональний стан ЩЗ знаходиться в межах норми, що може

бути зумовлено відсутністю ключових факторів ризику розвитку дисфункції ЩЗ. Згідно з дослідженнями Nadgu, R., Khassawneh, A. H., Song, F. [68, 105, 187], основними факторами ризику розвитку дисфункції ЩЗ у пацієнтів із ЦД 2 типу є: жіноча стать, рівень HbA1c > 7%, тривалість ЦД 2 типу > 5 років, наявність мікросудинних ускладнень, високий титр аутоантитіл до ЩЗ. Аналіз кореляційних зв'язків гормонів ЩЗ у групі А, вказує на те, що ІМТ та холестерин зі слабкою силою позитивно ( $r = 0,215$  vs  $r = 0,256$ ) корелює з ТТГ, на негативно з FT3 ( $r = -0,261$  vs  $r = -0,121$ ) і FT4 ( $r = -0,175$  vs  $r = -0,146$ ). Не виявлено впливу глікемії на показники функції ЩЗ у даній когорті пацієнтів. Виявлено зв'язок ТТГ позитивний слабкої сили з САК ( $r = 0,178$ ), креатиніном ( $r = 0,216$ ), середньої сили з сечовиною ( $r = 0,315$ ) та негативний слабкої сили з рШКФ ( $r = -0,156$ ). Рівні FT3 і FT4 зі слабкою силою негативно корелювали з сечовиною ( $r = -0,243$  vs  $r = -0,236$ ), креатиніном ( $r = -0,132$  vs  $r = -0,128$ ), САК ( $r = -0,132$  vs  $r = -0,108$ ) та позитивно з рШКФ ( $r = 0,186$  vs  $r = 0,204$ ). Всі отримані кореляційні зв'язки були статистично значущими ( $p < 0,05$ ), що свідчить про слабкий взаємний вплив маси тіла, рівня холестерину, показників ниркової функції на функціональний стан ЩЗ.

У групі пацієнтів В: ІМТ, холестерину, HbA1c демонструє слабкий позитивний зв'язок з ТТГ ( $r = 0,230$  vs  $r = 0,116$  vs  $r = 0,173$ ) та негативний зв'язок середньої сили ІМТ з FT3 ( $r = -0,406$ ) і FT4 ( $r = -0,308$ ), та слабкої сили холестерину з FT3 ( $r = -0,224$ ) і FT4 ( $r = -0,279$ ) і та слабкої сили HbA1c з FT3 ( $r = -0,107$ ) і FT4 ( $r = -0,133$ ). Виявлено зв'язок ТТГ позитивний середньої сили з САК ( $r = 0,458$ ), креатиніном ( $r = 0,318$ ), середньої сили з сечовиною ( $r = 0,325$ ) та негативний середньої сили з рШКФ ( $r = -0,306$ ). Рівні FT3 і FT4 зі середньою силою негативно корелювали з сечовиною ( $r = -0,233$  vs  $r = -0,278$ ), креатиніном ( $r = -0,312$  vs  $r = -0,382$ ), САК ( $r = -0,336$  vs  $r = -0,358$ ) та позитивно з рШКФ ( $r = 0,533$  vs  $r = 0,546$ ). Всі отримані кореляційні зв'язки були статистично значущими ( $p < 0,05$ ), що свідчить про помірний взаємний зв'язок маси тіла, рівня холестерину, показників ниркової функції на гіпотиреоз.



Показники пацієнтів групи С демонстрували кореляцію: позитивну слабкої сили ТТГ з ІМТ ( $r = 0,110$ ), холестерином ( $r = 0,181$ ), НbA1c ( $r = 0,162$ ), сечовиною ( $r = 0,246$ ), креатиніном ( $r = 0,239$ ), САК (101), а також негативну кореляцію середньої сили з рШКФ ( $r = -0,533$ ). Рівні FT3 і FT4 зі слабкою силою негативно корелювали з ІМТ ( $r = -0,257$  vs  $r = -0,186$ ), НbA1c ( $r = -0,153$  vs  $r = -0,104$ ), холестерином ( $r = -0,246$  vs  $r = -0,267$ ), сечовиною ( $r = -0,176$  vs  $r = -0,184$ ), креатиніном ( $r = -0,277$  vs  $r = -0,206$ ), зі середньою негативною силою з САК ( $r = -0,307$  vs  $r = -0,336$ ) та позитивною силою з рШКФ ( $r = 0,340$  vs  $r = 0,375$ ). Всі отримані кореляційні зв'язки були статистично значущими ( $p < 0,05$ ), що свідчить про помірний взаємний зв'язок маси тіла, рівня холестерину, показників ниркової функції на еутиреоз.

Показники пацієнтів групи С демонстрували кореляцію: позитивну слабкої сили ТТГ з ІМТ ( $r = 0,110$ ), холестерином ( $r = 0,181$ ), НbA1c ( $r = 0,162$ ), сечовиною ( $r = 0,246$ ), креатиніном ( $r = 0,239$ ), САК (101), а також негативну кореляцію середньої сили з рШКФ ( $r = -0,533$ ). Рівні FT3 і FT4 корелювали зі всіма показниками слабкою силою, а саме негативно з ІМТ ( $r = -0,189$  vs  $r = -0,167$ ), НbA1c ( $r = -0,144$  vs  $r = -0,168$ ), холестерином ( $r = -0,136$  vs  $r = -0,134$ ), сечовиною ( $r = -0,199$  vs  $r = -0,181$ ), креатиніном ( $r = -0,232$  vs  $r = -0,201$ ), САК ( $r = -0,193$  vs  $r = -0,218$ ) та позитивною силою з рШКФ ( $r = 0,198$  vs  $r = 0,210$ ). Всі отримані кореляційні зв'язки були статистично значущими ( $p < 0,05$ ), що свідчить про незначний взаємний зв'язок маси тіла, рівня холестерину, показників ниркової функції на гіпертиреоз.

Отримані результати узгоджуються з даними Elgazar, E. H. [46], який у своєму дослідженні продемонстрував значну негативну кореляцію між FT3 з ІМТ, а також значну позитивну кореляцію між рівнем ТТГ та ІМТ. Це свідчить про те, що незадовільний глікемічний контроль відіграє важливу роль у розвитку дисфункції ЩЗ у пацієнтів із ЦД 2 типу, що може бути зумовлено метаболічною адаптацією організму до хронічної гіперглікемії та інсулінорезистентності. Крім того, отримані дані схожі до результатів досліджень Naguib, R. [149] та Griffin, T. P. [63], які описали значну позитивну кореляцію рівня ТТГ із креатиніном

сироватки крові, а також негативну кореляцію ТТГ із рШКФ у всіх пацієнтів із дисфункцією ЩЗ та ЦД 2 типу. Це підтверджує взаємозв'язок між функцією ЩЗ та нирковою недостатністю. Дослідник Iwazu, Y. [87] у своїй роботі продемонстрував негативну кореляцію між FT3, FT4 та рівнем альбумінурії у пацієнтів із гіпертиреозом та ЦД 2 типу. Це може вказувати на можливий протекторний вплив тиреоїдних гормонів на стан клубочків. А науковці Zhao, X. та команда [235], отримали схожі з нашими результати щодо позитивної кореляції FT3, FT4 з рШКФ та негативної зі САК, що також підтверджує взаємозв'язок тиреоїдних гормонів з функцією ЩЗ

У нашому дослідженні встановлено, що у пацієнтів групи з гіпотиреозом частота ускладнень ДХН з помірним ризиком становила - 39,6%, високим ризиком - 29,1% та дуже високим ризиком 31,3%, що вказує на рівномірний розподіл ступеня порушення функції нирок у даній групі пацієнтів. Серед пацієнтів з еутиреозом спостерігається висока частота ДХН з помірним ризиком - 75,4 %, високим ризиком - 23,4 % та дуже високим ризиком - 2,2 %. А серед пацієнтів з гіпертиреозом не виявлено жодного пацієнта з дуже високим ризиком прогресування ДХН, але виявлено з високим 26,7% та помірним 73,3 %, що може свідчити про відносний захисний ефект підвищеного ниркового кровотоку та гіперфільтрації клубочків. Це вказує, що у нашому дослідженні виражене прогресування ДХН прослідковується в пацієнтів з гіпотиреозом, тоді як у пацієнтів із еутиреозом та гіпертиреозом частка прогресуючих форм ДХН була значно нижчою. Ці результати схожі до результатів дослідника Gao, J. [53], який визначив, що поширеність ДХН у пацієнтів з ЦД 2 типу та порушенням функції ЩЗ, мали набагато вищу поширеність ДХН ніж пацієнти без патології ЩЗ.

При ультразвуковому дослідженні ЩЗ не було виявлено статистично значущої різниці у її об'ємі між досліджуваними групами ( $p > 0,05$ ), що вказує на те, що дисфункція ЩЗ може розвиватися без суттєвих змін в об'ємі залози. Ознаки АІТ на УЗД ЩЗ найчастіше траплялися в пацієнтів групи В - 29,15 %, рідше у пацієнтів групи С - 19,14 % і ще рідше у пацієнтів групи D – 16,66% та достовірну різницю виявлено лише між групою порівняння (9,5%) та групою В.

Це можливо зумовлено тим, що дифузні гіпоехогенні зміни, характерні для АІТ, можуть бути вираженими лише у випадках тривалого автоімунного ураження залози, що дає змогу припустити такий процес у пацієнтів з гіпотиреозом, так у них виявлено найвищий титр АТ до ТПО. Частота вузлових утворень ЩЗ також виявилася найвищою в пацієнтів з гіпотиреозом, а саме 56,26%, трохи нижчим цей показник виявлено в групі з еутиреозом – 42,55%, і ще нижчим у пацієнтів групи порівняння - 38,1 % та пацієнтів з гіпертиреозом - 30%. Не виявлено статистично значущої різниці УЗД вузлових утворень ЩЗ між групами дослідження ( $p > 0,05$ ).

На шостому етапі дослідження серед розподілених пацієнтів на чотири досліджувані групи, згідно категорій KDIGO, оцінили рівень Pro-ADM.

Виявлено, найнижчий рівень Pro-ADM у пацієнтів групи порівняння, що становило  $8,44 \pm 4,94$  пмоль/л. В групах помірного ризику та високого ризику даний показник стрімко зростав  $19,75 \pm 5,88$  пмоль/л vs  $35,49 \pm 14,21$  пмоль/л, відповідно. І найвищим рівень цього біомаркера був у групі пацієнтів з дуже високим ризиком ДХН -  $72,02 \pm 11,29$  пмоль/л. Між усіма групами виявлено статистично значущу різницю,  $p < 0,0001$ . Ці дані вказують на чітке підвищення рівня Pro-ADM у пацієнтів відповідно до прогресування уражень нирок у пацієнтів з ДХН. Команда дослідників на чолі з Saulnier P.J. [176], виявили збільшення рівня Pro-ADM у пацієнтів з ЦД 2 типу та ДХН, що може бути зумовлено низкою патофізіологічних механізмів, серед яких ключову роль відіграють ендотеліальна дисфункція, запалення та гіпоксія ниркової паренхіми. Одним із можливих механізмів такого підвищення є компенсаторна відповідь організму на ушкодження нирок, спрямоване на підтримку судинного тонуусу та ниркової перфузії [122, 156].

Аналіз кореляційного зв'язку Pro-ADM серед пацієнтів групи 1 виявив прямий сильний кореляційний зв'язок з ІМТ ( $r = 0,744$ ), середньої сили з HbA1c ( $r = 0,461$ ), що свідчить про основний вплив метаболічних порушень на рівень Pro-ADM у пацієнтів без уражень нирок. Також виявлено слабкий прямий вплив

креатиніну ( $r = 0,192$ ) та слабкий негативний зв'язок з рШКФ ( $r = -0,218$ ), що вказує на помірний вплив ниркової функції на рівень Pro-ADM. Всі  $p < 0,05$ . З рештою показниками не було виявлено значущої різниці.

У пацієнтів групи 2 кореляційні зв'язки Pro-ADM демонстрували вплив прямого сильного зв'язку з ІМТ ( $r = 0,532$ ) та HbA1c ( $r = 0,319$ ), й креатиніну ( $r = 0,429$ ), також прямий зв'язок слабкої сили з тривалістю ЦД 2 типу ( $r = 0,114$ ) та віку пацієнта ( $r = 0,145$ ), рівня сечовини ( $r = 0,172$ ) та САК ( $r = 0,169$ ), негативний слабкий зв'язок з рШКФ ( $r = -0,276$ ). Ці дані свідчать про вплив не лише метаболічних порушень на рівень Pro-ADM, а ще тривалості ЦД 2 типу, віку пацієнта, а також помірного впливу погіршення ниркової функції у даних пацієнтів.

Серед пацієнтів групи 3 виявлено кореляційні зв'язки Pro-ADM слабкої прямої сили з віком пацієнтів ( $r = 0,123$ ), тривалість ЦД 2 типу ( $r = 0,284$ ) та ІМТ ( $r = 0,224$ ); більш виражені кореляційні зв'язки Pro-ADM з HbA1c ( $r = 0,316$ ) та показниками ниркової функції, а саме середньої сили прямі зв'язки з креатиніном ( $r = 0,476$ ), сечовиною ( $r = 0,367$ ), САК ( $r = 0,328$ ) та негативний зв'язок середньої сили з рШКФ ( $r = -0,335$ ). Це вказує на залежність рівня Pro-ADM від прогресування ДХН та стійкої гіперглікемії у цих пацієнтів.

У пацієнтів групи 4 кореляційні зв'язки Pro-ADM демонстрували виражений вплив порушень функції нирок на рівень Pro-ADM, а саме прямим середньої сили зв'язком з креатиніном ( $r = 0,348$ ), сечовиною ( $r = 0,426$ ) та САК ( $r = 0,368$ ), негативний середньої сили зв'язком з рШКФ ( $r = -0,276$ ). Прямий кореляційний зв'язок з віком ( $r = 0,532$ ), тривалістю ЦД 2 типу ( $r = 0,242$ ) та HbA1c ( $r = 0,175$ ). Що чітко демонструє безпосередній вплив прогресуючих уражень нирок при ЦД 2 типу та стрімке підвищення рівня pro-ADM у пацієнтів з прогресуванням ДХН.

Група науковців під керівництвом Velho, G. [210], також оцінювали рівень pro-ADM у пацієнтів з ДХН. Їх результати схожі до наших, які описують підвищення рівня pro-ADM у пацієнтів з наявною ДХН, її позитивну кореляцію

з альбумінурією та негативною з рШКФ. Наше дослідження продемонструвало залежність рівня pro-ADM від показників ниркової функції у пацієнтів з ЦД 2 типу. Чітка кореляція та збільшення її тенденції відповідно до ступеня ризику прогресування ДХН. Це пояснюється прямим впливом стажу ЦД 2 типу, який супроводжується стійкою гіперглікемією на розвиток та прогресування порушення функції нирок.

На сьомому етапі дослідження, у розподілених пацієнтів на чотири групи залежно від функціонального стану ЩЗ, оцінювали рівень pro-ADM. У всіх групах рівень даного показника був у межах референтних значень  $< 50$  пмоль/л. Проте найвищим цей показник був у групі В ( пацієнти з гіпотиреозом) -  $46,64 \pm 23,10$  пмоль/л, у групі С ( пацієнти з еутиреозом) -  $25,21 \pm 8,78$  пмоль/л та у групі D (з гіпертиреозом) -  $30,60 \pm 8,15$  пмоль/л. Виявлено статистично значущу достовірну різницю ( $p < 0,0001$ ) серед усіх груп. Відповідно до даних наукової літератури, зниження рівня про-ADM у пацієнтів із гіпотиреозом пояснюється розвитком внутрішньої вазоконстрикції, а також зниженням синтезу та активності ниркових вазодилаторів, зокрема адренomedуліну [150]. Однак у нашому дослідженні рівень цього біомаркера у групі з гіпотиреозом виявився підвищеним, що може свідчити про нетиреоїдні механізми регуляції його секреції.

Хоча дані наукової літератури описують, зниження рівня pro-ADM у пацієнтів з гіпотиреозом, внаслідок внутрішньониркової вазоконстрикції та зниження синтезу та активності ниркових вазодилаторів (адренomedулін) [150], у нашому дослідженні цей показник є високим. Очікувалося високим рівень pro-ADM у пацієнтів з гіпертиреозом, внаслідок ниркової гіперфільтрації, збільшується рівень цього біомаркера в крові [202, 225], проте у нашому дослідженні, його значення є середнім серед усіх груп. підвищення рівня про-ADM, що зумовлено нирковою гіперфільтрацією та підвищенням інтенсивності кровотоку, що сприяє вивільненню цього вазоактивного пептиду в системному кровотоці. Проте, у нашому дослідженні рівень Pro-ADM у пацієнтів з гіпертиреозом не був високим серед усіх груп, а знаходився на середньому рівні.

Це може вказувати на вплив додаткових факторів, що забезпечують регуляцію його секреції, включаючи особливості компенсаторних механізмів.

Аналіз кореляційного зв'язку pro-ADM з показниками функціонального стану ЩЗ у всіх групах демонстрували слабкі кореляційні зв'язки. Лише у групі В виявлено прямий зв'язок середньої сили з об'ємом ЩЗ ( $r = 0,367$ ) та сильний кореляційний зв'язок з АТ до ТПО ( $r = 0,367$ ), та у групі С середній кореляційний зв'язок з АТ до ТПО ( $r = 0,384$ ). Це може аутоімунного ефекту, вплив цитокінів на ендотеліальну функцію та судинний тонус. Проте для встановлення механізмів цього взаємозв'язку залишився подальшого дослідження.

На восьмому етапі дослідження оцінено 3-х місячне лікування пацієнтів з ЦД 2 типу, ДХН та гіпотиреозом. Отримані результати дослідження дозволяють оцінити вплив розробленого індивідуалізованого терапевтичного підходу, що включає нефропротекцію, корекцію порушеної функції ЩЗ та контроль глікемічного профілю, на клінічні показники пацієнтів із коморбідним перебігом ЦД 2 типу з ДХН та дисфункцією ЩЗ. Результати нашого дослідження підтверджують високу поширеність гіпотиреозу у пацієнтів із ДХН, що підкреслює доцільність більш частого моніторингу функціонального стану ЩЗ.

Згідно з міжнародними настановами ADA, 2025 [7] та KDIGO, 2024 [108], основними маркерами ефективності терапії у цієї категорії пацієнтів є зниження рівня HbA1c, покращення показників рШКФ та зниження рівня САК, що свідчить про уповільнення прогресування ДХН. Динаміка основних показників під час дослідження, а саме через 3 місяці після призначення комбінованої терапії у пацієнтів з ЦД 2 типу з ДХН та гіпотиреозом спостерігалось статистично значуще покращення функціонального стану нирок. Це підтверджено: зниженням рівня САК у середньому з  $219,9 \pm 107,3$  мг/г до  $184,7 \pm 96,2$  мг/г ( $p > 0,05$ ), що вказує на зменшення протеїнурії та стабілізацію нефропротекції; підвищенням рШКФ із  $59,71 \pm 19,07$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> до  $71,15 \pm 22,63$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> ( $p > 0,05$ ), що свідчить про позитивний вплив запропонованої терапії на збереження ниркової функції; зниженням рівня загального

холестерину з  $6,29 \pm 1,74$  ммоль/л до  $5,76 \pm 1,08$  ммоль/л ( $p > 0,05$ ), що є важливим фактором зменшення серцево-судинного ризику; помірним зниженням рівня HbA1c з  $9,51 \pm 2,03\%$  до  $8,73 \pm 1,56\%$  ( $p > 0,05$ ), що свідчить про покращення контролю глікемії. Це підтверджується даними сучасних досліджень, які вказують на взаємозв'язок між гіпотиреозом та зниженням рШКФ [231, 245]. Водночас отримані нами результати потребують подальших довготривалих спостережень, оскільки оцінка ефективності проводилася лише у короткостроковій перспективі.

Відповідно до сучасних настанов KDIGO, 2024, нефропротекторна терапія у пацієнтів із ЦД 2 типу та ДХН повинна включати інгібітори іНЗКТГ-2, фінеренон та агоністи рецепторів аГПП-1. У нашому дослідженні застосування інгібіторів іНЗКТГ-2 у поєднанні з левотироксином продемонструвало подібний нефропротекторний ефект, що підкреслює можливість використання комбінованого підходу у пацієнтів із супутнім гіпотиреозом.

На відміну від міжнародних настанов АТА (2017), які не передбачають рутинного лікування гіпотиреозу при  $\text{TТГ} < 10$  мкМОль/л, отримані нами дані свідчать, що навіть помірне підвищення ТТГ може бути предиктором зниження рШКФ, що свідчить про необхідність більш гнучкого підходу до ведення таких пацієнтів.

Отримані результати свідчать, що додавання левотироксину у пацієнтів із ЦД 2 типу з ДХН та гіпотиреозом сприяє не тільки нормалізації функції ЩЗ, а й покращенню глікемічного контролю та нефропротекції. Також результати в нашому дослідженні дозволяють припустити, що рутинне визначення рівня ТТГ у пацієнтів із ЦД 2 типу та ДХН може бути виправданим у зв'язку з високою частотою виявлення дисфункції ЩЗ у цієї категорії хворих.

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі обґрунтовано значущість комплексної оцінки функції нирок та функціонального стану ЩЗ у пацієнтів із ЦД 2 типу та ДХН. Проведено аналіз взаємозв'язку між параметрами функціональної здатності нирок та розвитком дисфункції ЩЗ у цієї категорії хворих. Визначено клінічне значення рівня Pro-ADM як потенційного маркера прогресування ДХН. Запропоновано шляхи удосконалення лікувальної тактики у пацієнтів із коморбідним перебігом ЦД 2 типу з ДХН та дисфункцією ЩЗ з урахуванням сучасних діагностичних і прогностичних підходів.

1. Серед обстежених пацієнтів із ЦД 2 типу та ДХН у 38,4% діагностовано гіпотиреоз, а у 24% – гіпертиреоз. При цьому у пацієнтів із високим та дуже високим ризиком прогресування ДХН частіше виявляється гіпотиреоз, тоді як при помірному ризику – гіпертиреоз. Відзначено поступальне підвищення рівня ТТГ зі збільшенням ризику прогресування ДХН ( $2,34 \pm 0,913$  vs  $2,69 \pm 3,102$  vs  $3,13 \pm 3,303$  vs  $4,89 \pm 3,214$  мкМО/мл відповідно до груп;  $p < 0,05$ ). Виявлено прогресуюче зниження рівня FT3 ( $2,64 \pm 0,726$  vs  $2,48 \pm 0,712$  vs  $2,35 \pm 0,678$  vs  $1,18 \pm 0,586$  пг/мл;  $p < 0,05$ ) та FT4 ( $15,60 \pm 2,458$  vs  $15,03 \pm 10,408$  vs  $12,41 \pm 10,435$  vs  $6,15 \pm 3,344$  пмоль/л;  $p < 0,05$ ) залежно від ризику прогресування ДХН. Встановлено достовірну пряму кореляцію ТТГ із рівнем САК та негативну кореляцію з рШКФ у всіх групах пацієнтів ( $p < 0,05$ ). Рівні FT3 і FT4 демонстрували прямі кореляційні зв'язки з рШКФ та негативні зв'язки з САК у всіх групах пацієнтів ( $p < 0,05$ ). Також рівень АТ до ТПО поступово зростав відповідно до ризику прогресування ДХН ( $33,83 \pm 24,084$  vs  $29,083 \pm 28,548$  vs  $61,05 \pm 90,878$  vs  $152,23 \pm 117,681$  МО/мл;  $p < 0,0001$ ) та встановлено позитивну достовірну кореляцію рівня АТ до ТПО з рівнем САК у всіх групах ( $p < 0,05$ ).
2. Проведене УЗД ЩЗ у пацієнтів із ЦД 2 типу та ДХН при УЗД ЩЗ виявило поступове збільшення її розміру зі зростанням ризику прогресування ДХН ( $13,04 \pm 2,53$  см<sup>3</sup> vs  $17,30 \pm 4,04$  см<sup>3</sup> vs  $18,32 \pm 3,17$  см<sup>3</sup> vs  $20,99 \pm 4,02$  см<sup>3</sup> відповідно до груп,  $p < 0,0001$ ). Встановлено достовірний прямий



кореляційний зв'язок між об'ємом ЩЗ та показниками ІМТ, НbA1c, САК, а також негативний кореляційний зв'язок із рШКФ у всіх групах ( $p < 0,05$ ), що може свідчити про можливий зв'язок між метаболічними порушеннями при ДХН та структурними змінами ЩЗ. У 62,3% пацієнтів виявлено структурні порушення ЩЗ, серед яких найбільш частими були вузлові утворення ЩЗ. Частота яких збільшувалася залежно від ризику прогресування ДХН (23,8% vs 36,8% vs 51,5% vs 68,8%,  $p < 0,05$ ). Крім того, ознаки АІТ були виявлені у 9,5% пацієнтів із низьким ризиком прогресування ДХН, тоді як серед осіб із помірним, високим та дуже високим ризиком цей показник складав 22,4 % vs 18,2 % vs 31,25 % відповідно до груп ( $p < 0,05$ ).

3. У пацієнтів з ЦД 2 типу, ДХН та гіпотиреозом розподіл (%) хворих за ризиком прогресування ДХН був практично однаковим ( $p > 0,05$ ). Водночас серед осіб із ЦД 2 типу, ДХН та гіпертиреозом частина осіб із помірним ризиком прогресування ДХН була втричі вищою, ніж хворих із високим ризиком ( $p < 0,05$ ), а хворих з дуже високим ризиком виявлено не було. У групі пацієнтів з гіпотиреозом виявлено статистично значуще підвищення рівня креатиніну ( $110,6 \pm 29,05$  мкмоль/л,  $p < 0,0001$ ), сечовини ( $7,02 \pm 2,98$  ммоль/л,  $p < 0,05$ ), САК ( $219,9 \pm 107,3$  мг/г,  $p < 0,0001$ ), та достовірне зниження рівня рШКФ ( $59,71 \pm 19,07$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>,  $p < 0,0001$ ) у порівнянні з пацієнтами з еутиреозом та гіпертиреозом. Встановлено достовірну позитивну кореляцію між ТТГ та показниками функції нирок (сечовина, креатинін та САК), а також негативний кореляційний зв'язок із рШКФ у всіх групах ( $p < 0,05$ ). Рівні FT3 і FT4 також продемонстрували достовірну кореляцію пряму з рШКФ ( $p < 0,05$ ), та негативну кореляцію з показниками ниркової функції, всі  $p < 0,05$ . Також рівень АТ до ТПО ( $89,35 \pm 95,60$  МО/мл,  $p < 0,0001$ ) був найвищим у групі з гіпотиреозом ніж у групі з еутиреозом та гіпертиреозом ( $25,84 \pm 47,32$  vs  $38,75 \pm 58,21$  МО/мл, відповідно, обидва  $p < 0,05$ ).
4. Серед пацієнтів з ДХН та різним функціональним станом ЩЗ, об'єм залози демонструє статистично достовірну різницю між групою порівняння ( $13,04 \pm 2,53$  см<sup>3</sup>,  $p < 0,0001$ ) та іншими досліджуваними групами. Також виявлено

достовірну різницю між пацієнтами з гіпотиреозом ( $18,66 \pm 3,76 \text{ см}^3$ ) та гіпертиреозом ( $16,69 \pm 4,49 \text{ см}^3$ ),  $p < 0,05$ . При УЗД ЩЗ не виявлено достовірну різниці розподілу структурних змін паренхіми ЩЗ (вузлових утворень та АІТ) серед основних груп дослідження ( $p > 0,05$ ).

5. Оцінка рівня Pro-ADM у пацієнтів із ЦД 2 типу засвідчила його поступове підвищення залежно від ризику прогресування ДХН. Найнижчі показники зафіксовані у групі порівняння ( $8,44 \pm 4,94 \text{ пмоль/л}$ ,  $p < 0,0001$ ), тоді як у пацієнтів із помірним ризиком прогресування ДХН рівень Pro-ADM складав  $19,75 \pm 5,88 \text{ пмоль/л}$  ( $p < 0,0001$ ). У групах із високим та дуже високим ризиком прогресування ДХН спостерігалось значне підвищення рівня Pro-ADM –  $35,49 \pm 14,21 \text{ пмоль/л}$  та  $72,02 \pm 11,29 \text{ пмоль/л}$  відповідно (усі  $p < 0,0001$ ). Даний показник демонстрував достовірну пряму кореляцію з рівнем ІМТ, HbA1c, сечовиною, креатиніном, САК та негативну кореляцію з рівнем рШКФ, (усі  $p < 0,05$ ), що підтверджує його роль як маркера зниження ниркової функції.
6. Рівень Pro-ADM у пацієнтів із ЦД 2 типу та ДХН змінювався залежно від функціонального стану ЩЗ. Найвищі значення даного показника зафіксовано у групі пацієнтів із гіпотиреозом ( $46,64 \pm 23,10 \text{ пмоль/л}$ ,  $p < 0,05$ ). У пацієнтів з еутиреозом та гіпертиреозом рівень Pro-ADM становив  $25,21 \pm 8,78 \text{ пмоль/л}$  та  $30,60 \pm 8,15 \text{ пмоль/л}$  відповідно ( $p < 0,05$ ). Встановлено достовірну позитивну кореляцію середньої сили між рівнем Pro-ADM та титром АТ до ТПО, ( $p < 0,05$ ), що може вказує на вплив зниженої функції ЩЗ на цей показник.
7. Застосування індивідуалізованої медикаментозної терапії у коморбідних пацієнтів із ЦД 2 типу, ДХН та гіпотиреозом, що включає іНЗКТГ 2 з/без аГПП-1 у поєднанні з левотироксином, сприяє покращенню глікемічного контролю, нефропротекції та нормалізації функції ЩЗ. Регулярний контроль функціонального стану (визначення рівня ТТГ) та морфологічних змін ЩЗ (УЗД) є важливими складовими ефективного ведення даної категорії пацієнтів.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Акцентувати увагу лікарів на необхідності рутинної оцінки функціонального стану ЩЗ у пацієнтів з ЦД 2 типу та ДХН, яка має включати визначення рівнів ТТГ, FT3, FT4 та АТ до ТПО.

2. Ультразвукове дослідження ЩЗ доцільно включати до комплексного обстеження пацієнтів із ЦД 2 типу та ДХН, зважаючи на високу поширеність структурних змін залози цієї категорії хворих.

3. Пацієнтам із ЦД 2 типу та гіпотиреозом рекомендовано регулярно оцінювати функцію нирок, за допомогою розрахунку рШКФ та оцінки САК для раннього виявлення ДХН.

4. Рівень Pro-ADM доцільно визначати як додатковий маркер ендотеліальної дисфункції та порушення мікроциркуляції у місці із ЦД 2 типу та ДХН, що дозволяє проводити стратифікацію ризику та прогнозувати перебіг ДХН.

5. Застосування модифікованої схеми медикаментозного лікування пацієнтів із поєднаним ЦД 2 типу з ДХН та гіпотиреозом, що включає регулярний контроль глікемії, застосування метформіну, іНЗКТГ 2, аГПП-1 та обов'язкове призначення левотироксину з метою нормалізації функції ЩЗ, що сприяє покращенню функціонального стану нирок.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Agahi, S., Amouzegar, A., Honarvar, M. et al. (2024). Interrelationship between thyroid hormones and reduced renal function, a review article. *Thyroid Res* 17: 14
2. Aggarwal, G., Ramachandran, V., Javeed, N., et al (2012). Adrenomedullin is Up-regulated in Patients With Pancreatic Cancer and Causes Insulin Resistance in  $\beta$  Cells and Mice. *Gastroenterology*, 143(6), 1510–1517.
3. Alicic, R. Z., Rooney, M. T., & Tuttle, K. R. (2017). Diabetic Kidney Disease: Challenges, Progress, and Possibilities. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*, 12(12), 2032–2045.
4. Allam, M. M., El-Zawawy, H. T., & El-Zawawy, T. H. (2023). Renal function changes in patients with subclinical hyperthyroidism: a novel postulated mechanism. *Endocrine*. 78–86
5. Alrashed, F. A., Iqbal, M., Alsubiheen, A. M., & Ahmad, T. ((2024)). Exploring determinants of sex and family history-based disparity in type 2 diabetes mellitus prevalence among clinical patients. *BMC Public Health*, 24:682
6. Alshammari, F., Alhazaa, S., Althemery, A., Alsabaan, F., AlGosaibi, A. (2019). Prevalence of hypothyroidism among chronic kidney disease patients in security force hospital (SFH) in Saudi Arabia. *Journal of family medicine and primary care*, 8(10), 3313–3317.
7. American Diabetes Association Professional Practice Committee; 11. Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes—(2025). *Diabetes Care* 1 January 2025; 48
8. American Diabetes Association Professional Practice Committee; 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—(2025). *Diabetes Care* 1 January 2025; 48
9. American Thyroid Association. *ATA Guidelines & Statements* (2014).

10. An, N., Wu, B.-t., Yang, Y.-w., Huang, Z.-h., & Feng, J.-f. (2022). Re-understanding and focusing on normoalbuminuric diabetic kidney disease. *Frontiers in Endocrinology*, 13.
11. Ansari, I., Kumar, S., Acharya, S., Agrawal, S., & Saboo, K. (2023). Thyroid Dysfunction at Different Stages of Chronic Kidney Disease: A Cross-Sectional Study at a Rural Teaching College in Central India. *Cureus* 15(7)
12. Arendshorst, W. J., Vendrov, A. E., Kumar, N., Ganesh, S. K., & Madamanchi, N. R. ((2024)). Oxidative Stress in Kidney Injury and Hypertension. *Antioxidants*, 13(12), 1454.
13. Asghar, S., Asghar, S., Mahmood, T., Bukhari, S. M. H., Mumtaz, M. H. (2023). Microalbuminuria as the Tip of Iceberg in Type 2 Diabetes Mellitus: Prevalence, Risk Factors, and Associated Diabetic Complications. *Cureus*. 15(8)
14. Awwaadh, B., Mohammed, A. H., Alharbi, B. F., Alruwetei, A., Sarwar, T., (2024). Association of thyroid hormones with the severity of chronic kidney disease: a cross-sectional observational study at Tabuk, Saudi Arabia. *PeerJ*, 12, e18338.
15. Bakris, G. L., Agarwal, R., Anker, S. D., Pitt, B., Ruilope, L. M., FIDELIO-DKD Investigators (2020). Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine*, 383(23), 2219–2229.
16. Bastawy, N., El-Mosallamy, A. E. M. K., Aljuaydi, S. H., AbuBakr, H. O., Rasheed, R. A. (2024). SGLT2 inhibitor as a potential therapeutic approach in hyperthyroidism-induced cardiopulmonary injury in rats. *Pflugers Archiv: European journal of physiology*, 476(7), 1125–1143.
17. Basu, G., & Mohapatra, A. (2012). Interactions between thyroid disorders and kidney disease. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 16(2), 204.
18. Blackaller, G. N., Chávez-Iñiguez, J. S., Carreón-Bautista, E. E., González-Torres, F. J., Villareal-Contreras, M. (2021). A Pilot Trial on the Effect of

- Levothyroxine on Proteinuria in Patients With Advanced CKD. *Kidney International Reports*, 6(1), 110–119.
19. British Thyroid Association, The Association for Clinical Biochemistry. British Thyroid Association and Association of Clinical Biochemistry guidelines. (2006).
  20. Cao, C., Cui, Z.-L., Miao, J., Zhou, J.-X., Wang, X.-N., & Jin, J. (2022). The Correlation between Microalbuminuria and Thyroid Nodules in Type 2 Diabetic Mellitus. *International Journal of Endocrinology*, 2022, 1–6.
  21. Capuccio, S., Scilletta, S., La Rocca, F., Miano, N., Di Marco (2024). Implications of GLP-1 Receptor Agonist on Thyroid Function: A Literature Review of Its Effects on Thyroid Volume, Risk of Cancer, Functionality and TSH Levels. *Biomolecules*, 14(6), 687.
  22. Chaker, L., Ligthart, S., Korevaar, T. I. M., Hofman, A., Franco, O. H., Peeters, R. P., & Dehghan, A. (2016). Thyroid function and risk of type 2 diabetes: a population-based prospective cohort study. *BMC Medicine*, 14(1).
  23. Chan, J. C. N., Lim, L.-L., Wareham, N. J., Shaw, J. E., Orchard, T. J., (2020). The Lancet Commission on diabetes: using data to transform diabetes care and patient lives. *The Lancet*, 396(10267), 2019–2082.
  24. Chandrasekaran, P., & Weiskirchen, R. (2024). The Role of Obesity in Type 2 Diabetes Mellitus-An Overview. *International journal of molecular sciences*, 25(3), 1882.
  25. Chatterjee, A., Tumarin, J., & Prabhakar, S. (2024). Role of inflammation in the progression of diabetic kidney disease. *Vessel Plus*. 8:28
  26. Chen, X.-y., Lu, F., Zhang, J., Xu, C.-x., Du, X.-f., Liang, M.-b., Chen, L.-j., & Zhong, J.-m. (2024). The effect of hyperuricemia and its interaction with hypertension towards chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes: evidence from a cross-sectional study in Eastern China. *Frontiers in Endocrinology*, 15.

27. Chen, Y., Zhang, W., Wang, N., Wang, Y., Wang, C., Wan, H., & Lu, Y. (2020). Thyroid Parameters and Kidney Disorder in Type 2 Diabetes: Results from the METAL Study. *Journal of Diabetes Research*, 2020, 1–11.
28. Chew, N. W. S., Hui Pan, X., Chong, B., Chandramouli, C., Muthiah, M., & Lam, C. S. P. (2024). Type 2 diabetes mellitus and cardiometabolic outcomes in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease population. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 111652.
29. Condorelli, R. A., Cannarella, R., Aversa, A., Basile, L., Avola, O., Calogero, A. E., & La Vignera, S. (2022). Effects of Slow-Acting Metformin Treatment on the Hormonal and Morphological Thyroid Profile in Patients with Insulin Resistance. *Pharmaceutics*, 14(10), 1987.
30. Cotoi, L., Borcan, F., Sporea, I., Amzar, D., Schiller, O., Schiller, A., Dehelean, C. A., Pop, G. N., Borlea, A., & Stoian, D. ((2020)). Thyroid Pathology in End-Stage Renal Disease Patients on Hemodialysis. *Diagnostics*, 10(4), 245.
31. Crasto, W., Patel, V., Davies, M. J., & Khunti, K. (2021). Prevention of Microvascular Complications of Diabetes. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 50(3), 431–455.
32. Cuna, V., Menghi, V., Comai, G., Cappuccilli, M., Cianciolo, G., (2017). Functional Abnormalities and Thyroid Nodules in Patients with End-stage Renal Disease. *In vivo (Athens, Greece)*, 31(6), 1203–1208.
33. Czajkowska, K., Zbroch, E., Bielach-Bazyłuk, A., Mitrosz, K., Bujno, E., (2021). Mid-Regional Proadrenomedullin as a New Biomarker of Kidney and Cardiovascular Diseases—Is It the Future? *Journal of Clinical Medicine*, 10(3), 524.
34. Damanik, J., & Yunir, E. (2021). Type 2 Diabetes Mellitus and Cognitive Impairment. *Acta medica Indonesiana*, 53(2), 213–220.
35. Degefu D, Bell D, Baba Y, et al. Kidney ultrasound. Reference article, Radiopaedia <https://doi.org/10.53347/rID-169779>

36. Demetriou, E., Fokou, M., Frangos, S., Papageorgis, P., Economides, P. A., & Economides, A. (2023). Thyroid Nodules and Obesity. *Life* (Basel, Switzerland), 13(6), 1292.
37. Demir, Ö., Gülçiçek, S., Hacıoğlu, B., & Sağlam, Z. A. (2024). Correlation Between Albuminuria and Thyroid Function in Patients with Chronic Kidney Disease. *Istanbul Medical Journal*, 25(2), 143–150.
38. Deng, L., Li, W. & Xu, G. (2021). Update on pathogenesis and diagnosis flow of normoalbuminuric diabetes with renal insufficiency. *Eur J Med Res* 26, 144
39. Diabetes and Kidney Disease (2025) (Stages 1-4). National Kidney Foundation.
40. Diabetic Kidney Disease - NIDDK. (2024). National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.
41. Dillon, B. R., Ang, L., & Pop-Busui, R. (2024). Spectrum of Diabetic Neuropathy: New Insights in Diagnosis and Treatment. *Annual review of medicine*, 75, 293–306.
42. Distiller, L. A., Polakow, E. S., & Joffe, B. I. (2013). Type 2 diabetes mellitus and hypothyroidism: the possible influence of metformin therapy. *Diabetic Medicine*, 31(2), 172–175.
43. Drobniak, A., Kanecki, K., Grymowicz, M., & Radowicki, S. (2015). Serum leptin concentration in women of reproductive age with euthyroid autoimmune thyroiditis. *Gynecological Endocrinology*, 32(2), 128–131.
44. Duntas, L. H., & Brenta, G. (2018). A Renewed Focus on the Association Between Thyroid Hormones and Lipid Metabolism. *Frontiers in endocrinology*, 9, 511.
45. Elgazar, E. H., Esheba, N. E., Shalaby, S. A., & Mohamed, W. F. (2019). Thyroid dysfunction prevalence and relation to glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 13(4), 2513–2517.



46. Elmenshawi, I. M. (2017). Prevalence of Thyroid Dysfunction in Diabetic Patients. *Journal of Diabetes, Metabolic Disorders & Control*, 4(2), 55 - 60.
47. Eom, Y. S., Wilson, J. R., Bernet, V. J. (2022). Links between Thyroid Disorders and Glucose Homeostasis. *Diabetes & Metabolism Journal*, 46(2), 239–256.
48. European Renal Association (ERA). "Chronic Kidney Disease and Dialysis Needs in Europe"
49. Farah, R. I., Al-Sabbagh, M. Q., Momani, M. S., Albtoosh, A., Arabiat, M., Abdulraheem, A. M., Aljabiri, H., & Abufaraj, M. (2021). Diabetic kidney disease in patients with type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study. *BMC Nephrology*, 22(1).
50. Fioretto, P., & Pontremoli, R. (2022). Expanding the therapy options for diabetic kidney disease. *Nature reviews. Nephrology*, 18(2), 78–79.
51. Forouhi, N. G., & Wareham, N. J. (2022). Epidemiology of diabetes. *Medicine*. 638-643
52. Frequency of Hypothyroidism among Chronic Kidney Disease in a Tertiary Care Hospital. *Liaquat National J Prim Care*
53. Frąk, W., Dąbek, B., Balcerczyk-Lis, M., Motor, J., Radzioch, E., Młynarska, E., Rysz, J., & Franczyk, B. (2024). Role of Uremic Toxins, Oxidative Stress, and Renal Fibrosis in Chronic Kidney Disease. *Antioxidants*, 13(6), 687.
54. GBD Chronic Kidney Disease Collaboration (2020). Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet (London, England)*, 395(10225), 709–733.
55. Gali, B., & Bubanale, V. S. (2024). Estimation of urea, uric acid and creatinine levels in patients of primary hypothyroidism – A cross-sectional study. *Journal of Family Medicine and Primary Care*, 13(9), 3955–3959.
56. Galicia-Garcia, U., Benito-Vicente, A., Jebari, S., Larrea-Sebal, A., Siddiqi, H., Uribe, K. B., Ostolaza, H., & Martín, C. (2020). Pathophysiology of Type

- 2 Diabetes Mellitus. *International journal of molecular sciences*, 21(17), 6275.
57. Gao, J., Liu, J. (2024). Correlation of serum thyrotropin and thyroid hormone levels with diabetic kidney disease: a cross-sectional study. *BMC Endocr Disord* 24, 170
58. Gar, C., Thorand, B., Herder, C., Sujana, C., Heier, M., Meisinger, C. (2022). Association of circulating MR-proADM with all-cause and cardiovascular mortality in the general population: Results from the KORA F4 cohort study. *PLOS ONE*, 17(1),
59. General Assembly of the World Medical Association. (2014). World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *The Journal of the American College of Dentists*, 81(3), 14-18.
60. Godbole NP, Koester M, Marcus E. Hypothyroidism in Adult Women: The Utility of Targeted vs Universal Thyroid Screening. *Int J Womens Health*
61. Gondil, V. S., Chandrasekaran, A., Rastogi, A., Yadav, A. K., Sood, A., Ramachandran, R., Kumar, V., Rathi, M., Kohli, H. S., Jha, V., & Gupta, K. L. (2020). Proteinuria in Severe Hypothyroidism: A Prospective Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 749–756
62. Griffin TP, O'Shea PM, Smyth A, Islam MN, Wall D, Ferguson J, (2021) Burden of chronic kidney disease and rapid decline in renal function among adults attending a hospital-based diabetes center in Northern Europe. *BMJ Open Diabetes Res Amp Care* 1-13
63. Grigoriadis, G., Koufakis, T., & Kotsa, K. (2023). Epidemiological, Pathophysiological, and Clinical Considerations on the Interplay between Thyroid Disorders and Type 2 Diabetes Mellitus. *Medicina*, 59(11), 2013.
64. Gu, L., Yang, J., Gong, Y., Ma, Y., Yan, S., Huang, Y., Wang, Y., & Peng, Y. (2020). Lower free thyroid hormone levels are associated with high blood glucose and insulin resistance and normalize with the metabolic improvement in type 2 diabetic mellitus with euthyroid. *Journal of Diabetes*. 318-329

65. Guariguata, L., Whiting, D. R., Hambleton, I., Beagley, J., Linnenkamp, U., & Shaw, J. E. (2014). Global estimates of diabetes prevalence for (2013) and projections for 2035. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 103(2), 137–149.
66. Habas, E., & Elzouki, A.-N. (2021). Diabetic kidney disease update: Pathogenesis and treatment overview for clinicians. *Journal of Diabetes and Endocrine Practice*, 4(3), 107.
67. Hadgu, R., Worede, A. & Ambachew, S. (2024). Prevalence of thyroid dysfunction and associated factors among adult type 2 diabetes mellitus patients, (2000)–2022: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev* 113-119
68. Hasabi, I. S., Kardkal, B. L., & Bande, U. S. (2017). The role of duration of diabetes in the development of nephropathy. *Journal of Evidence Based Medicine and Healthcare*, 4(95), 6017–6021.
69. Hirano, T., Satoh, N., Kodera, R., Hirashima, T., Suzuki, N., Aoki, E. (2021). Dyslipidemia in diabetic kidney disease classified by proteinuria and renal dysfunction: A cross-sectional study from a regional diabetes cohort. *Journal of Diabetes Investigation*. 657-667
70. Hoogeveen, E. K. (2022). The Epidemiology of Diabetic Kidney Disease. *Kidney and Dialysis*, 2(3), 433-442.
71. Hsu, W. H., Hsiao, P. J., Lin, P. C., Chen, S. C., Lee, M. Y., & Shin, S. J. (2017). Effect of metformin on kidney function in patients with type 2 diabetes mellitus and moderate chronic kidney disease. *Oncotarget*, 9(4), 5416–5423.
72. Htay, T., Soe, K., Lopez-Perez, A., Doan, A. H., Romagosa, M. A., & Aung, K. (2019). Mortality and Cardiovascular Disease in Type 1 and Type 2 Diabetes. *Current cardiology reports*, 21(6), 45.
73. Hu, L., Li, T., Yin, X.-L., & Zou, Y. (2020). An analysis of the correlation between thyroid nodules and metabolic syndrome. *Endocrine Connections*, 9(9), 933–938.

74. Hu, Y., Hu, Z., Tang, W., Liu, W., Wu, X., & Pan, C. (2022). Association of Thyroid Hormone Levels with Microvascular Complications in Euthyroid Type 2 Diabetes Mellitus Patients. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, Volume 15, 2467–2477.
75. Huang, C.-W., Li, B. H., Reynolds, K., Jacobsen, S. J., Rhee, C. M., & Sim, J. J. (2020). Association between hypothyroidism and chronic kidney disease observed among an adult population 55 years and older. *Medicine*, 99(17),
76. Huang, J., & Zhao, J. (2023). Quantitative Diagnosis Progress of Ultrasound Imaging Technology in Thyroid Diffuse Diseases. *Diagnostics*, 13(4), 700.
77. Huang, X., Ding, L., Peng, K., Lin, L., Wang, T., Zhao, Z., Xu, Y., (2016). Thyroid hormones associate with risk of incident chronic kidney disease and rapid decline in renal function: a prospective investigation. *Journal of Translational Medicine*, 14:336
78. Huebschmann, A. G., Huxley, R. R., Kohrt, W. M., Zeitler, P., Regensteiner, J. G., & Reusch, J. E. B. (2019). Sex differences in the burden of type 2 diabetes and cardiovascular risk across the life course. *Diabetologia*, 62(10), 1761–1772.
79. Hui, D., Zhang, F., Lu, Y., Hao, H., Tian, S., Fan, X., Liu, Y., Zhou, X., & Li, R. (2023). A Multifactorial Risk Score System for the Prediction of Diabetic Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*, Volume 16, 385–395.
80. Hwisa, S., Soliman, N., Faraj, M., Salem, G., Alost, A., Alshoshan, S., Alfituri, R., & Aziez, Z. (2024). Association between TSH and creatinine levels in patients with hypothyroidism. *World Academy of Sciences Journal*, 6(6).
81. Neggazi, S., Hamlat, N., Berdja, S., Boumaza, S., Smail, L., Beylot, M., & Aouichat-Bouguerra, S. (2023). Hypothyroidism increases angiotensinogen gene expression associated with vascular smooth muscle cells cholesterol metabolism dysfunction and aorta remodeling in *Psammomys obesus*. *Scientific reports*, 13(1), 19681.

82. Iglesias, P., Bajo, M. A., Selgas, R., & Díez, J. J. (2016). Thyroid dysfunction and kidney disease: An update. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 18(1), 131–144.
83. *Integrated Diagnostics and Theranostics of Thyroid Diseases* / ed. by L. Giovanella. Cham : Springer International Publishing, (2023). 99-109
84. International Diabetes Federation. (2021). *IDF Diabetes Atlas: 10th edition*.
85. Iwakura, H., Takagi, T., Inaba, H. et al. Thyroid function, glycemic control, and diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes over 24 months: prospective observational study. *BMC Endocr Disord* 23, 146 ((2023)).
86. Iwazu, Y., Kotani, K., Sugase, T., Nagata, D., & Yamada, T. (2024). Relationship of Thyroid Function with Renal Hemodynamics and Cholesterol Metabolism in Proteinuric Kidney Disease: A Pilot Study. *Metabolites*, 14(2), 111.
87. Jafari, S., Dehghani, M., Ghaem, H., Soveid, M., & Hashemi, H. (2023). Relationship between serum nitric oxide of patients with thyroid disorders and metabolic syndrome indices and nitrate concentration of water. *Scientific Reports*, 13(1).
88. Jali, M. V., Kamar, S., Jali, S. M., Pawar, N., & Nalawade, P. (2017). Prevalence of thyroid dysfunction among type 2 diabetes mellitus patients. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 11, 105—108.
89. Janssen, J. A. M. J. L. (2021). Hyperinsulinemia and Its Pivotal Role in Aging, Obesity, Type 2 Diabetes, Cardiovascular Disease and Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(15), 7797.
90. Jennifer D. G., Robert B., Eden M. (2024) Best-Practice Perspectives on Improving Early Detection and Management of Chronic Kidney Disease Associated With Type 2 Diabetes in Primary Care. *Clin Diabetes* 15 July 429–442.

91. Jia, G., Bai, H., Mather, B., Hill, M. A., Jia, G., & Sowers, J. R. (2024). Diabetic Vasculopathy: Molecular Mechanisms and Clinical Insights. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(2), 804.
92. Jiang, S., Fang, J., Yu, T., Liu, L., Zou, G., Gao, H., Zhuo, L., & Li, W. (2019). Novel Model Predicts Diabetic Nephropathy in Type 2 Diabetes. *American Journal of Nephrology*, 51(2), 130–138.
93. Jung, C.-Y., & Yoo, T.-H. (2022). Pathophysiologic Mechanisms and Potential Biomarkers in Diabetic Kidney Disease. *Diabetes & Metabolism Journal*, 46(2), 181–197.
94. KDIGO (2020) Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease.
95. Kakareko, K., Rydzewska-Rosołowska, A., Rygasiewicz, K., Siemiątkowski, A., Koc-Żórawska, E., Zbroch, E., & Hryszko, T. (2019). Prognostic value of mid-regional proadrenomedullin in critically ill patients. *Polish Archives of Internal Medicine*. 10 (3), 719;
96. Kalra, S., Aggarwal, S., & Khandelwal, D. (2019). Thyroid Dysfunction and Type 2 Diabetes Mellitus: Screening Strategies and Implications for Management. *Diabetes Therapy*, 10(6), 2035–2044.
97. Kalra, S., Aggarwal, S., & Khandelwal, D. (2019). Thyroid Dysfunction and Type 2 Diabetes Mellitus: Screening Strategies and Implications for Management. *Diabetes Therapy*, 10(6), 2035–2044.
98. Kashif, M., Hussain, M. S., Anis, M., & Shah, P. K. (2023). Thyroid Dysfunction and Chronic Kidney Disease: A Study Among the Northeastern Population of India. *Cureus*, 15(5), e38700.
99. Kato, J., Kawagoe, Y., Jiang, D., Ida, T., Shimamoto, S., Igarashi, K., & Kitamura, K. (2021). Plasma adrenomedullin level and year-by-year variability of body mass index in the general population. *Peptides*, 142, 170567.
100. Kautzky-Willer, A., Leutner, M., & Harreiter, J. (2023). Sex differences in type 2 diabetes. *Diabetologia*, 66(6), 986–1002.

101. Kellum, J. A., Romagnani, P., Ashuntantang, G., Ronco, C., Zarbock, A., & Anders, H.-J. (2021). Acute kidney injury. *Nature Reviews Disease Primers*, 7(1).
102. Khalili, N., Niknam, N., Khosravi, E., & Nourbakhsh, M. (2016). Endothelial dysfunction in patients with subclinical hypothyroidism and the effects of treatment with levothyroxine. *Advanced Biomedical Research*, 5(1), 38.
103. Khan, M. A. B., Hashim, M. J., King, J. K., Govender, R. D., Mustafa, H., & Al Kaabi, J. (2020). Epidemiology of Type 2 Diabetes - Global Burden of Disease and Forecasted Trends. *Journal of epidemiology and global health*, 10(1), 107–111.
104. Khasawneh, A. H., Al-Mistarehi, A. H., Zein Alaabdin, A. M., Khasawneh, L., AlQuran, T. M. (2020). Prevalence and Predictors of Thyroid Dysfunction Among Type 2 Diabetic Patients: A Case-Control Study. *International journal of general medicine*, 13, 803–816.
105. Khoramnia S, Moradzadegan A. Investigating the Effect of Thyroid Hormones on Diabetic Nephropathy in Type 2 Diabetic Patients Referred to Ahvaz Hospitals in (2017). *Gene Cell Tissue*. 2023;10(3):e134691.
106. Kiconco, R., Okoboi, J., Mwesige, S., Muwonge, K., Kinobe, R., Kalyesubula, R., & Kiwanuka, G. N. (2024). Proteinuria as a Critical Indicator of Kidney Dysfunction in Type 2 Diabetes Patients: Insights From a Cross-Sectional Study. *Cureus*. 16(9)
107. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO (2024) Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International*. 117–314.
108. Kim, S. H., Min, H. K., & Lee, S. W. (2020). Relationship between Thyroid and Kidney Function: Analysis from the Korea National Health and Nutrition Examination Survey Between 2013 and 2015. *Kidney and Blood Pressure Research*, 45(3), 442–454.

109. Kirya, M., Bwayo, D., Otim, M. E., Mutoo, P. B., Masaba, J. P. M., Ambrose, O., & Katuramu, R. (2024). Low estimated glomerular filtration rate and proteinuria among adult diabetic patients in a tertiary hospital in Eastern Uganda - a cross-sectional study. *BMC Nephrology*, 25(1).
110. Klein, S., Gastaldelli, A., Yki-Järvinen, H., & Scherer, P. E. (2022). Why does obesity cause diabetes? *Cell Metabolism*, 34(1), 11–20.
111. Konca, C., & Elhan, A. H. (2023). Unveiling the Accuracy of Ultrasonographic Assessment of Thyroid Volume: A Comparative Analysis of Ultrasonographic Measurements and Specimen Volumes. *Journal of Clinical Medicine*, 12(20), 6619.
112. Koyama, T., Kuriyama, N., Suzuki, Y., Saito, S., Tanaka, R., Iwao, M. (2021). Mid-regional pro-adrenomedullin is a novel biomarker for arterial stiffness as the criterion for vascular failure in a cross-sectional study. *Scientific Reports*, 11(1).
113. Krolewski A. S. (2015). Progressive renal decline: the new paradigm of diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetes care*, 38(6), 954–962.
114. Krolewski, A. S., Skupien, J., Rossing, P., & Warram, J. H. (2017). Fast renal decline to end-stage renal disease: an unrecognized feature of nephropathy in diabetes. *Kidney international*, 91(6), 1300–1311.
115. Kwong, N., Medici, M., Marqusee, E., & Wassner, A. J. (2021). Severity of Proteinuria Is Directly Associated With Risk of Hypothyroidism in Adults. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 106(2), 757–762.
116. Laville, S. M., Couturier, A., Lambert, O., Metzger, M., Mansencal, N., (2022). Urea levels and cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 38(1), 184–192.
117. Levey, A. S., & Inker, L. A. (2016). GFR as the “Gold Standard”: Estimated, Measured, and True. *American Journal of Kidney Diseases*, 67(1), 9–12.



118. Li, R., He, M., Yang, Q., Liang, Z., Li, Y., Huang, L., Wu, R., & Huang, J. (2023). Association between serum creatinine and type 2 diabetes in the Chinese population: a retrospective cohort study. *Scientific Reports*, 13(1).
119. Li, Y., Liu, Y., Liu, S. et al. (2023). Diabetic vascular diseases: molecular mechanisms and therapeutic strategies. *Sig Transduct Target Ther* 8, 152 - 181
120. Li, Z., Huang, Y., Chen, X., Wei, C., Yang, P., & Xu, W. (2020). The Effect of Inflammation on the Formation of Thyroid Nodules. *International journal of endocrinology*, 1-9.
121. Lim, S. C., Morgenthaler, N. G., Subramaniam, T., Wu, Y. S., Goh, S. K., & Sum, C. F. (2007). The Relationship Between Adrenomedullin, Metabolic Factors, and Vascular Function in Individuals With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, 30(6), 1513–1519.
122. Lin, Y., Wang, T.-H., Tsai, M.-L., Wu, V. C.-C., Tseng, C.-J., Lin, M.-S. (2023). The cardiovascular and renal effects of glucagon-like peptide 1 receptor agonists in patients with advanced diabetic kidney disease. *Cardiovascular Diabetology*, 22:60
123. Lin, Y., Wang, T.-H., Tsai, M.-L., Wu, V. C.-C., Tseng, C.-J., Lin, M.-S. (2023). The cardiovascular and renal effects of glucagon-like peptide 1 receptor agonists in patients with advanced diabetic kidney disease. *Cardiovascular Diabetology*, 22(1).
124. Liu, G., Liang, L., Bray, G. A., Qi, L., Hu, F. B., Rood, J., Sacks, F. M., & Sun, Q. (2017). Thyroid hormones and changes in body weight and metabolic parameters in response to weight loss diets: the POUNDS LOST trial. *International Journal of Obesity*, 41(6), 878–886.
125. Liu, Mc., Li, J., Wang, Yf. et al. (2023). Association between thyroid hormones and diabetic kidney disease in Chinese adults. *BMC Endocr Disord* 23(1), 56.
126. Liu, Q.-J., Yuan, W., Yang, P., & Shao, C. (2023). Role of glycolysis in diabetic atherosclerosis. *World Journal of Diabetes*, 14(10), 1478–1492.

127. Liu, X. z., Duan, M., Huang, H. d., Zhang, Y., Xiang, T. y., Niu, W. c., Zhou, B., Wang, H. l., & Zhang, T. t. (2023). Predicting diabetic kidney disease for type 2 diabetes mellitus by machine learning in the real world: a multicenter retrospective study. *Frontiers in Endocrinology*, 14.
128. Liu, X., Li, Y., Chai, Y., Zhang, Y., Zhang, L., & Zhang, H. (2024). Thyroid function and thyroid homeostasis parameters are associated with increased urinary albumin excretion in euthyroid individuals over 60 years old from NHANES. *Frontiers in Endocrinology*, 14.
129. Liu, Z. (2023). Advance in the Correlation between Diabetic Nephropathy and Abnormal Serum Thyroid Hormone Levels in Patients. *Emergency Medicine International*, 2023, 1–9.
130. MacIsaac, R. J., & Ekinci, E. I. (2019). Progression of Diabetic Kidney Disease in the Absence of Albuminuria. *Diabetes Care*, 42(10), 1842–1844.
131. Manshahia, P. K., Nahar, S., Kanda, S., Chatha, U., Odoma, V. A., Pitliya, A. (2023). Systematic Review to Gauge the Effect of Levothyroxine Substitution on Progression of Diabetic Nephropathy in Patients With Hypothyroidism and Type 2 Diabetes Mellitus. *Cureus*.
132. Mariani L. H., Berns J. S. (2011). The Renal Manifestations of Thyroid Disease. *Journal of the American Society of Nephrology*. 22–26
133. Martelli, D., & Brooks, V. L. (2023). Leptin Increases: Physiological Roles in the Control of Sympathetic Nerve Activity, Energy Balance, and the Hypothalamic–Pituitary–Thyroid Axis. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(3), 2684.
134. Mary M. Barker, Melanie J. Davies, Jack A. Sargeant, Juliana C.N. Chan, Edward W. Gregg, Sharmin Shabnam, Kamlesh Khunti, Francesco Zaccardi; (2023); Age at Type 2 Diabetes Diagnosis and Cause-Specific Mortality: Observational Study of Primary Care Patients in England. *Diabetes Care* 1 November 46 (11): 1965–1972.
135. Matsuoka-Uchiyama, N., Tsuji, K., Sang, Y., Takahashi, K., Fukushima, K., Takeuchi, H., Inagaki, K., Uchida, H. A., Kitamura, S., Sugiyama, H., &

- Wada, J. (2022). The association between hypothyroidism and proteinuria in patients with chronic kidney disease: a cross-sectional study. *Scientific Reports*, 12(1).
136. Matušková, L., & Javorka, M. (2021). Adrenergic receptors gene polymorphisms and autonomic nervous control of heart and vascular tone. *Physiological research*, 495–510.
137. Middelburg, R. (2022). Finerenone for type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Ge-Bu*, 16-20.
138. Mohamedali, M., Reddy Maddika, S., Vyas, A., Iyer, V., & Cheriya, P. (2014). Thyroid Disorders and Chronic Kidney Disease. *International Journal of Nephrology*, 2014, 1–6.
139. Mohammed Hussein, S. M., & AbdElmageed, R. M. (2021). The Relationship Between Type 2 Diabetes Mellitus and Related Thyroid Diseases. *Cureus*, 13(12), e20697.
140. Morbach, S., Eckhard, M., Lobmann, R., Müller, E., Reike, H., Risse, A., Rümenapf, G., & Spraul, M. (2023). Diabetic Foot Syndrome. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*, 131(1-02), 84–93.
141. Morton, J. I., Liew, D., McDonald, S. P., Shaw, J. E., & Magliano, D. J. (2020). The Association Between Age of Onset of Type 2 Diabetes and the Long-term Risk of End-Stage Kidney Disease: A National Registry Study. *Diabetes Care*, 43(8), 1788–1795.
142. Morton, J., Lazzarini, P. A., Polkinghorne, K. R., Carstensen, B., Magliano, D. J., & Shaw, J. E. (2022). The association of attained age, age at diagnosis, and duration of type 2 diabetes with the long-term risk for major diabetes-related complications. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 110022.
143. Mosili, P., Mkhize, B. C., Sibiyi, N. H., Ngubane, P. S., & Khathi, A. (2024). Review of the direct and indirect effects of hyperglycemia on the

- HPA axis in T2DM and the co-occurrence of depression. *BMJ open diabetes research & care*, 12(1), e003218.
144. Mu, X., Wu, A., Hu, H., Zhou, H., & Yang, M. (2023). Prediction of Diabetic Kidney Disease in Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*, Volume 16, 2061–2075.
145. Musiienko, V. A., & Marushchak, M. I. (2020). Type 2 diabetes and thyroid disease: searching for common mechanisms. *Journal of Medical and Biological Research*, (1), 74–82.
146. Młynarska, E., Buławska, D., Czarnik, W., Hajdys, J., Majchrowicz, G., Prusinowski, F., Stabrawa, M., Rysz, J., & Franczyk, B. (2024). Novel Insights into Diabetic Kidney Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(18), 10222.
147. N Sih. Association of Hypothyroidism with diabetes mellitus, hypertension, age, and gender - A descriptive study. *National J Physiol Pharm Pharmacol*
148. Naguib, R., & Elkemary, E. (2023). Thyroid Dysfunction and Renal Function: A Crucial Relationship to Recognize. *Cureus*. 15(2): e35242.
149. Narasaki, Y., Sohn, P., & Rhee, C. M. (2021). The Interplay Between Thyroid Dysfunction and Kidney Disease. *Seminars in Nephrology*, 41(2), 133–143.
150. Natale, P., Tunncliffe, D. J., Saglimbene, V. M., Toyama, T., Gargano, L. (2022). SGLT2 inhibitors for treating diabetes in people with chronic kidney disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 845-854
151. Natale, P., Tunncliffe, D. J., Toyama, T., Palmer, S. C., Saglimbene, V. M.(2024). Sodium-glucose co-transporter protein 2 (SGLT2) inhibitors for people with chronic kidney disease and diabetes. *The Cochrane database of systematic reviews*, 5(5), CD015588.
152. Nishi, M. (2018). Diabetes mellitus and thyroid diseases. *Diabetology International*, 9(2), 108–112.

153. Ogbonna, S. U., & Ezeani, I. U. (2019). Risk Factors of Thyroid Dysfunction in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Frontiers in Endocrinology*, 10.
154. Ong, K. L., Stafford, L. K., McLaughlin, S. A., et al., Vos, T. (2023). Global, regional, and national burden of diabetes from (1990) to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *The Lancet*. 203-234
155. Ozcelik, F., Pence, H. H., Ozturkeri, H. Y., & Sertoğlu, E. (2019). Adrenomedullin as a Protein with Multifunctional Behavior and Effects in Various Organs and Tissues. *International Journal of Negative Results*, 1(2), 12–29.
156. Papanna, J., & Bettegowda, S. (2019). Thyroid dysfunction among type 2 diabetes mellitus patients: a study from rural hospital. *J Med Sci Clin Res*, 7, 433-436.
157. Perkovic, V., Tuttle, K. R., Rossing, P., Mahaffey, K. W., Mann, J. F. E. (2024). Effects of Semaglutide on Chronic Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 109–121.
158. Peters, J., Roumeliotis, S., Mertens, P. R., & Liakopoulos, V. (2021). Thyroid hormone status in patients with impaired kidney function. *International Urology and Nephrology*. 2349–2358,
159. Podkowińska, A., & Formanowicz, D. (2020). Chronic Kidney Disease as Oxidative Stress- and Inflammatory-Mediated Cardiovascular Disease. *Antioxidants*, 9(8), 752.
160. Qiao GX. (2019). Nephropathy To construct a predictive diagnostic model of diabetic. Zhengzhou University
161. Radwanska, P., & Kosior-Korzecka, U. (2014). Effect of leptin on thyroid-stimulating hormone secretion and nitric oxide release from pituitary cells of ewe lambs in vitro. *Journal of physiology and pharmacology : an official journal of the Polish Physiological Society*, 65(1), 145–151.

162. Raj, R., Kumar, V., Bhushan, D., Biswas, R., & Ojha, V. S. (2023). The Prevalence of Thyroid Abnormalities in Patients With Chronic Kidney Disease: A Cross-Sectional Study at a Tertiary Care Hospital. *Cureus*, 15(8), e43065.
163. Reinhardt, W., Mülling, N., Behrendt, S., Benson, S., Dolff, S., Führer, D., & Tan, S. (2021). Association between albuminuria and thyroid function in patients with chronic kidney disease. *Endocrine*, 73(2), 367–373.
164. Relationship of TSH levels with cardiometabolic risk factors in US youth and reference percentiles for thyroid function / X. Chen et al. (2020). *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1221–1230.
165. Restrepo-Valencia, C. A. ., Aguirre Arango, J. V. ., & Restrepo Duque, C. H. . (2024). Prevalencia de hipotiroidismo en una población de pacientes con reciente diagnóstico de enfermedad renal crónica no dialítica. *Revista Colombiana De Endocrinología, Diabetes & Metabolismo*, 11(3).
166. Richard J. MacIsaac, Elif I. Ekinci; Progression of Diabetic Kidney Disease in the Absence of Albuminuria. *Diabetes Care* 1 October (2019); 42 (10): 1842–1844.
167. Rico-Fontalvo, J., Aroca, G., Cabrales, J., Daza-Arnedo, R., Yáñez-Rodríguez, T..(2022). Molecular Mechanisms of Diabetic Kidney Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(15), 8668.
168. Rico-Fontalvo, J., Reina, M., Soler, M. J., Unigarro-Palacios, M., Castañeda-González, J. P., Quintero, J. J.(2024). Kidney effects of Glucagon-Like Peptide 1 (GLP1): from molecular foundations to a pharmacophysiological perspective. *Brazilian Journal of Nephrology*, 46(4).
169. Rivas, A. M., Pena, C., Kopel, J., Dennis, J. A., & Nugent, K. (2021). Hypertension and Hyperthyroidism: Association and Pathogenesis. *The American Journal of the Medical Sciences*, 361(1), 3–7.
170. Romi, M. M., Arfian, N., Tranggono, U., Setyaningsih, W. A. W., & Sari, D. C. R. (2017). Uric acid causes kidney injury through inducing fibroblast

- expansion, Endothelin-1 expression, and inflammation. *BMC nephrology*, 18(1), 326.
171. Rong, F., Dai, H., Wu, Y. et al. (2021). Association between thyroid dysfunction and type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective observational studies. *BMC Med* 19, 257
172. Ruze, R., Liu, T., Zou, X., Song, J., Chen, Y., Xu, R., Yin, X., & Xu, Q. (2023). Obesity and type 2 diabetes mellitus: connections in epidemiology, pathogenesis, and treatments. *Frontiers in endocrinology*, 14, 1161521.
173. Saeedi, P., Petersohn, I., Salpea, P., Malanda, B., Karuranga, S., Unwin, N., Colagiuri, S., IDF Diabetes Atlas Committee ((2019)). Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes research and clinical practice*, 157, 107843
174. Sameer, A., Banday, M., & Nissar, S. (2020). Pathophysiology of diabetes: An overview. *Avicenna Journal of Medicine*, 10(4), 174.
175. Saulnier, P.-J., Gand, E., Velho, G., Mohammedi, K., Zaoui, P., Fraty, M., Halimi, J. M., Roussel, R., Ragot, S., & Hadjadj, S. (2016). Association of Circulating Biomarkers (Adrenomedullin, TNFR1, and NT-proBNP) With Renal Function Decline in Patients With Type 2 Diabetes: A French Prospective Cohort. *Diabetes Care*, 40(3), 367–374.
176. Sawaf, H., Gudura, T. T., Dorobisz, S., Sandy, D., Wang, X., & Bobart, S. A. (2023). Genetic Susceptibility to Chronic Kidney Disease: Links, Risks and Management. *International journal of nephrology and renovascular disease*, 16, 1–15.
177. Schairer, B., Jungreithmayr, V., Schuster, M., Reiter, T., Herkner, H., Gessl, A., Sengölge, G., & Winnicki, W. (2020). Effect of Thyroid Hormones on Kidney Function in Patients after Kidney Transplantation. *Scientific Reports*, 10(1).

178. Schultheiss, U. T., Steinbrenner, I., Nauck, M., et al (2020). Thyroid function, renal events and mortality in chronic kidney disease patients: the German Chronic Kidney Disease study. *Clinical Kidney Journal*. 959–968
179. Shamekhi Amiri, F. (2020). Bidirectional Interaction of Thyroid-Kidney Organs in Disease States. *International Journal of Nephrology*, 2020, 1–16.
180. Shang, J., Zheng, Y., Zhang, M., Li, M., Qiang, W., Sui, J., Guo, H., Shi, B., & He, M. (2024). Lower Free Thyroxine Levels Are Associated with Diabetic Kidney Disease in Males with Type 2 Diabetes Mellitus: An Observational Cross-Sectional Study. *Biomedicines*, 12(10), 2370.
181. Shi, R., Niu, Z., Wu, B., Zhang, T., Cai, D., Sun, H., Hu, Y., Mo, R., & Hu, F. (2020). Nomogram for the Risk of Diabetic Nephropathy or Diabetic Retinopathy Among Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Based on Questionnaire and Biochemical Indicators: A Cross-Sectional Study. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity : targets and therapy*, 13, 1215–1229.
182. Shi, S., Ni, L., Gao, L., & Wu, X. (2022). Comparison of Nonalbuminuric and Albuminuric Diabetic Kidney Disease Among Patients With Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in endocrinology*, 13, 871272.
183. Shlipak, M. G., Tummalapalli, S. L., Boulware, L. E., Grams, M. E., Ix, J. H.(2021). The case for early identification and intervention of chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney international*, 99(1), 34–47.
184. Siddiqui, K., Nawaz, S. S., Alfadda, A. A., & Mujammami, M. (2022). Low Circulating Free Triiodothyronine Levels are Associated with the Progression of Diabetic Nephropathy in Patients with Type 2 Diabetes. *International Journal of General Medicine*, 8659–8668.
185. Singla, R. K., Kadatz, M., Rohling, R., & Nguan, C. (2022). Kidney Ultrasound for Nephrologists: A Review. *Kidney medicine*, 4(6), 100464.



186. Song, F., Bao, C., Deng, M., Xu, H., Fan, M., Paillard-Borg, S., Xu, W., & Qi, X. (2017). The prevalence and determinants of hypothyroidism in hospitalized patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocrine*, 55(1), 179–185.
187. Song, R.-h., Wang, B., Yao, Q.-m., Li, Q., Jia, X., & Zhang, J.-a. (2019). The Impact of Obesity on Thyroid Autoimmunity and Dysfunction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Immunology*, 10.2349
188. Spoto, S., Basili, S., Cangemi, R., Yuste, J. R., Lucena, F., Romiti, G. F., Raparelli, V., Argemi, J.(2024). A Focus on the Pathophysiology of Adrenomedullin Expression: Endothelitis and Organ Damage in Severe Viral and Bacterial Infections. *Cells*, 13(11), 892.
189. Stamatouli A., Bedoya P., Yavuz S. (2020). Hypothyroidism: Cardiovascular Endpoints of Thyroid Hormone Replacement. *Frontiers in Endocrinology*.10:888
190. Staniszk-Kempa, J., Gaşior, Z., & Kułach, A. (2022). Proadrenomedullin in Patients with Preserved Left Ventricular Systolic Function Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting. *Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery*, 37(2).
191. Stefanowicz-Rutkowska, M. M., Matuszewski, W., Gontarz-Nowak, K., & Bandurska-Stankiewicz, E. M. (2021). Is there a relationship between the prevalence of autoimmune thyroid disease and diabetic kidney disease? *Open Life Sciences*, 16(1), 611–619.
192. Strati, M., Moustaki, M., Psaltopoulou, T., Vryonidou, A., & Paschou, S. A. (2024). Early onset type 2 diabetes mellitus: an update. *Endocrine*, 85(3), 965–978.
193. Sujana, C., Salomaa, V., Kee, F., Seissler, J., Jousilahti, P., Neville, C., Then, C., Koenig, W. (2022). Associations of the vasoactive peptides CT-proET-1 and MR-proADM with incident type 2 diabetes: results from the BiomarcARE Consortium. *Cardiovascular Diabetology*, 21(1).

194. Taal, M. W., & Selby, N. M. (2024). Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists: New Evidence of Kidney and Cardiovascular Protection From the FLOW and SELECT Trials. *American Journal of Kidney Diseases*. 115-118
195. Tan, T. E., & Wong, T. Y. (2023). Diabetic retinopathy: Looking forward to 2030. *Frontiers in endocrinology*, 13, 1077669.
196. Tang, Y., Yan, T., Wang, G., Chen, Y., Zhu, Y., Jiang, Z., Yang, M., Li, C. (2017). Correlation between Insulin Resistance and Thyroid Nodule in Type 2 Diabetes Mellitus. *International journal of endocrinology*, 2017, 1617458.
197. Targher, G., Chonchol, M., Zoppini, G., Salvagno, G., Pichiri, I., Franchini, M., & Lippi, G. (2009). Prevalence of thyroid autoimmunity and subclinical hypothyroidism in persons with chronic kidney disease not requiring chronic dialysis. *Clinical chemistry and laboratory medicine*, 47(11), 1367–1371.
198. Tee, S. A., Tsalidis, V., & Razvi, S. (2023). The GLP-1 receptor agonist Exenatide reduces serum TSH by its effect on body weight in people with Type 2 Diabetes. *Clinical Endocrinology*. 401-408
199. Telwani AA, Wani ZH, Ashraf Y, Shah AA. (2017) Prevalence of thyroid dysfunction in type 2 diabetes mellitus: a case control study. *Int J Res Med Sci* 4527-4531
200. Thomas, H. Y., & Ford Versypt, A. N. (2022). Pathophysiology of mesangial expansion in diabetic nephropathy: mesangial structure, glomerular biomechanics, and biochemical signaling and regulation. *Journal of Biological Engineering*, 16(1), 19.
201. Tonneijck, L., Muskiet, M. H. A., Smits, M. M., van Bommel, E. J., Heerspink, H. J. L., van Raalte, D. H., & Joles, J. A. (2017). Glomerular Hyperfiltration in Diabetes: Mechanisms, Clinical Significance, and Treatment. *Journal of the American Society of Nephrology*, 28(4), 1023–1039.

202. Tony, E. E., El Eldeen, M., Tony, A., El-Shereif, T., & Abdou, M. A. (2018). The role of adrenomedulin and leptin in type 2 diabetes mellitus: can be used as early predictors for its microvascular complications? *Journal of The Egyptian Society of Nephrology and Transplantation*, 18(3), 73.
203. Tsatsoulis, A. (2018). The Role of Insulin Resistance/Hyperinsulinism on the Rising Trend of Thyroid and Adrenal Nodular Disease in the Current Environment. *Journal of Clinical Medicine*, 7(3), 37.
204. Tudor, R.M., Garrahy, A., Woods, C.P. et al. (2020). The prevalence and incidence of thyroid dysfunction in patients with diabetes - a longitudinal follow-up study. *Ir J Med Sci* 189, 171–175
205. Tuttle, K. R., Agarwal, R., Alpers, C. E., Bakris, G. L., Brosius, F. C., Kolkhof, P., & Uribarri, J. (2022). Molecular Mechanisms and Therapeutic Targets for Diabetic Kidney Disease. *Kidney International*.
206. Vamshidhar, I. S., & Rani, S. S. S. (2020). A Study of Association of Thyroid Dysfunctions in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Maedica*, 15(2), 169–173.
207. Vanholder, R., Gryp, T., & Glorieux, G. (2017). Urea and chronic kidney disease: the comeback of the century? (in uraemia research). *Nephrology Dialysis Transplantation*, 33(1), 4–12.
208. Varatharajan, R., Saravanan, J., Chung, I., & Abdullah, N. A. (2015). An Overview of Diabetic Nephropathy. *Pharmacology, Toxicology and Biomedical Reports*, 1(3), 104–110.
209. Velho, G., Ragot, S., Mohammedi, K., Gand, E., Fraty, M., Fumeron, F., Saulnier, P.-J., Bellili-Munoz, N., Bouby, N., Potier, L., Alhenc-Gelas, F., Marre, M., Hadjadj, S., & Roussel, R. (2015). Plasma Adrenomedullin and Allelic Variation in the ADM Gene and Kidney Disease in People With Type 2 Diabetes. *Diabetes*, 64(9), 3262–3272.
210. Vemula, S. L., Aramadaka, S., Mannam, R., Sankara Narayanan, R., Bansal, A., Yanamaladoddi, V. R., & Sarvepalli, S. S. (2023). The Impact of

- Hypothyroidism on Diabetes Mellitus and Its Complications: A Comprehensive Review. *Cureus*, 15(6), e40447.
211. Viduetsky A, Herrejon CL. (2019); Sonographic Evaluation of Thyroid Size: A Review of Important Measurement Parameters. *Journal of Diagnostic Medical Sonography*. 35(3):206-210.
212. Waked, E., El Bendary, O., Metwaly, A., Younes, K., Assal, H. S., & Sayed, H. A. (2009). Adrenomedullin in patients with type 2 diabetes and kidney disease. – *African Journal of Nephrology*, 13(1).
213. Wang, F., Yuan, C., Wang, X., Cao, J., Gao, X., Wang, Y., Han, F., Qian, Q., & Shao, Z. (2023). Analysis of Risk Factors for Thyroid Nodules and Study on Their Association with Diabetes and Stroke. *Journal of Mechanics in Medicine and Biology*.
214. Wang, G., Wang, B., Qiao, G., Lou, H., Xu, F., Chen, Z., & Chen, S. (2021). Screening Tools Based on Nomogram for Diabetic Kidney Diseases in Chinese Type 2 Diabetes Mellitus Patients. *Diabetes & metabolism journal*, 45(5), 708–718.
215. Wang, Q., Wen, X., & Kong, J. ((2019)). Recent Progress on Uric Acid Detection: A Review. *Critical Reviews in Analytical Chemistry*, 50(4), 359–375.
216. Wang, Z., Wang, F., Liu, C., & Zhang, L. (2024). Wang, Z., Wang, F., Liu, C., & Zhang, L. (2024). Association of thyroid autoantibodies and diabetic kidney disease in hospitalised patients with type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study from a Chinese university hospital. *BMJ open*, 14(3), e077338.
217. Winiarska, A., Knysak, M., Nabrdalik, K., Gumprecht, J., & Stompór, T. (2021). Inflammation and Oxidative Stress in Diabetic Kidney Disease: The Targets for SGLT2 Inhibitors and GLP-1 Receptor Agonists. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(19), 10822.
218. Wong, H. K. (2014). Adrenomedullin and diabetes. *World Journal of Diabetes*, 5(3), 364.

219. Wu, H., Lau, E. S. H., Yang, A., Fan, B., Ma, R. C. W., Kong, A. P. S., Chow, E., (2021). Young age at diabetes diagnosis amplifies the effect of diabetes duration on risk of chronic kidney disease: a prospective cohort study. *Diabetologia*, 64(9), 1990–2000.
220. Wu, T., Ding, L., Andoh, V., Zhang, J., & Chen, L. (2023). The Mechanism of Hyperglycemia-Induced Renal Cell Injury in Diabetic Nephropathy Disease: An Update. *Life*, 13(2), 539.
221. Yang, B., Zhou, W., Cui, L., Tian, L., Ni, Y., Yang, M., & Yang, Y. (2024). The predictive value of free thyroxine combined with tubular atrophy/interstitial fibrosis for poor prognosis in patients with IgA nephropathy. *Frontiers in endocrinology*, 15, 1372824.
222. Yang, D. R., Wang, M. Y., Zhang, C. L., & Wang, Y. (2024). Endothelial dysfunction in vascular complications of diabetes: a comprehensive review of mechanisms and implications. *Frontiers in endocrinology*, 15, 1359255.
223. Yang, T., Qi, F., Guo, F. et al. (2024). An update on chronic complications of diabetes mellitus: from molecular mechanisms to therapeutic strategies with a focus on metabolic memory. 30, 71
224. Yang, Y., & Xu, G. (2022). Update on Pathogenesis of Glomerular Hyperfiltration in Early Diabetic Kidney Disease. *Frontiers in endocrinology*, 13, 872918.
225. Yang, Z., Duan, P., Li, W., Nie, R., Lou, X., Wang, L., Wu, K., Liu, J., Tu, P., & Lai, X. (2022). The Correlation between Thyroid Hormone Levels and the Kidney Disease Progression Risk in Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, Volume 15, 59–67.
226. Yao, X., Chen, X., Adam, R. E. H., Zhang, Z., Ge, Y., Li, Y., Huang, S., Shi, Y. (2022). Higher serum adrenomedullin concentration is associated with the increased risk of gestational diabetes mellitus: a nested case-control study in Wuhan, China. *Nutrition Research*.

227. You, A. S., Kalantar-Zadeh, K., Brent, G. A., Narasaki, Y., Daza, A., Sim, J. J., (2024). Impact of Thyroid Status on Incident Kidney Dysfunction and Chronic Kidney Disease Progression in a Nationally Representative Cohort. *Mayo Clinic Proceedings*, 99(1), 39–56.
228. Yuasa, R., Ohashi, Y., Saito, A., Tsuboi, K., Shishido, S., & Sakai, K. (2020). Prevalence of hypothyroidism in Japanese chronic kidney disease patients. *Renal Failure*, 42(1), 572–579.
229. Zhang, Y., Chang, Y., Ryu, S., Cho, J., Lee, W. Y., Rhee, E. J., Kwon, M. J., Pastor-Barriuso, R., Rampal, S., Han, W. K., Shin, H., & Guallar, E. (2014). Thyroid hormone levels and incident chronic kidney disease in euthyroid individuals: the Kangbuk Samsung Health Study. *International journal of epidemiology*, 43(5),
230. Zhang, F., Li, Y., Yu, X., Wang, X., Lin, Z., Song, B., Tian, L., Feng, C., Shan, Z., & Teng, W. (2021). The Relationship and Gender Disparity Between Thyroid Nodules and Metabolic Syndrome Components Based on a Recent Nationwide Cross-Sectional Study and Meta-Analysis. *Frontiers in endocrinology*, 12, 736972
231. Zhang, H. M., Feng, Q. W., Niu, Y. X., Su, Q., & Wang, X. (2019). Thyroid Nodules in Type 2 Diabetes Mellitus. *Current medical science*, 39(4), 576–581.
232. Zhang, Z., Dong, H., Chen, J., Yin, M., & Liu, F. (2022). Effects of Metformin on Renal Function, Cardiac Function, and Inflammatory Response in Diabetic Nephropathy and Its Protective Mechanism. *Disease Markers*, 2022, 1–5.
233. Zhao, W., Li, X., Liu, X., Lu, L., & Gao, Z. (2021). Thyroid Function in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Diabetic Nephropathy: A Single Center Study. *Journal of Thyroid Research*, 2018, 1–7.
234. Zhao, X., Sun, J., Xin, S., & Zhang, X. (2023). Predictive Effects of FT3/FT4 on Diabetic Kidney Disease: An Exploratory Study on Hospitalized Euthyroid Patients with T2DM in China. *Biomedicines*, 11(8), 2211.

235. Zheng, L., Chen, X., Luo, T., Ran, X., Hu, J., Cheng, Q., Yang, S., Wu, J., Li, Q., & Wang, Z. (2020). Early-Onset Type 2 Diabetes as a Risk Factor for End-Stage Renal Disease in Patients With Diabetic Kidney Disease. *Preventing chronic disease*, 17, E50.
236. Zheng, M., Wang, D., Chen, L., Chen, M., Wang, W., & Ye, S. (2019). The association between thyroid dysfunction (TD) and diabetic kidney disease (DKD) in type 2 diabetes mellitus (T2DM). *International Journal of Clinical Practice*, 73(12).
237. Zhou, D.-m., Wei, J., Zhang, T.-t., Shen, F.-j., & Yang, J.-K. (2022). Establishment and Validation of a Nomogram Model for Prediction of Diabetic Nephropathy in Type 2 Diabetic Patients with Proteinuria. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, Volume 15, 1101–1110.
238. Zhu, W., Dong, X., Pan, Q. et al. (2020). The association between albuminuria and thyroid antibodies in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus patients with Hashimoto's thyroiditis and euthyroidism. *BMC Endocr Disord* 20, 172
239. Дудар, І., Савчук, В., & Абрагамович, Х (2018). Тиреоїдні порушення у пацієнтів з хронічною хворобою нирок. *Актуальні проблеми нефрології*, (24), 9–15.
240. Караченцев, Ю., Дубовик, В., Яковцова, І., Товажнянська, В., Микитюк, М., & Мирошніченко, О. (2022). Аналіз взаємозв'язку морфологічних та імуногістохімічних змін в щитоподібній залозі в залежності від індексу маси тіла у хворих на вузлові форми зоба. *Problems of Endocrine Pathology*, 79(3), 14–20.
241. Паньків В., Юзвенко Т. та Паньків І. (2022). Об'єм щитовидної залози та вузли у пацієнтів із порушенням рівня глюкози натще та цукровим діабетом 2 типу. *Міжнародний журнал ендокринології (Україна)*, 18 (5), 273–277.

242. Пасечко, Н. В, Кульчінська В. М., Наумова Л. В. (2023). Тиреоїдна дисфункція у жінок із метаболічним синдромом та цукровим діабетом 2-го типу. Буковинський медичний вісник, 27(4 (108)), 69–73.60.
243. Соколова Л. К. (2022). Хронічна хвороба нирок у практиці ендокринолога: підходи до діагностики та лікування. Ендокринологія, 27(1), 57–66.
244. Царик, І., Пашковська, Н. (2020) Фенотипи діабетичної хвороби нирок (огляд літератури та власні дані). Міжнародний журнал ендокринології (Україна) , 16 (3), 265–271.
245. Юзвенко Т. (2021) Особливості функціонального стану щитоподібної залози у хворих на цукровий діабет 2 типу та ожиріння. Міжнародний журнал ендокринології (Україна) , (2.66), 25–28.



## ДОДАТОК А

### СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Урбанович А. М., Верещинська А. П. (2024). Патолофізіологічні особливості тиреоїдної дисфункції у хворих на цукровий діабет 2 типу та хронічну хворобу нирок (огляд літератури та власні спостереження). Міжнародний журнал ендокринології (Україна), 19 (8), 573–578. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.8.2023.1340> (Особистий внесок: огляд літератури, створення робочої концепції та дизайну, збір та аналіз даних, написання статті)
2. Урбанович А. М., Верещинська А. П. (2024). Характер функціональних порушень щитоподібної залози в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу та діабетичною хворобою нирок. *Endokrynologia*, 29(2), 142–147. <https://doi.org/10.31793/1680-1466.2024.29-2.142> (Особистий внесок: огляд літератури, дизайн дослідження, самостійно зібрала матеріал для дослідження, провела статистичну обробку й аналіз результатів, написання статті)
3. Урбанович, А., Верещинська, А. (2024). Роль проадренормедуліна в прогресуванні діабетичної хвороби нирок у хворих на цукровий діабет 2 типу. Міжнародний журнал ендокринології (Україна) , 20 (4), 266–271. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.20.4.2024.1404> (Особистий внесок: огляд літератури, набір та обстеження хворих, статистичне опрацювання матеріалу і підготувала статтю до друку)
4. Верещинська А. П., Урбанович А. М., (2024). Особливості структурних змін щитоподібної залози у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та діабетичною хворобою нирок. *Art of Medicine*, 6–11 <https://doi.org/10.21802/artm.2024.2.30.6> (Особистий внесок авторів: дизайн дослідження, редагування тексту, підготовка статті до друку – А. У.; ідея написання статті, огляд літератури, самостійно зібрала матеріал для дослідження, провела статистичну обробку й аналіз результатів, написання статті – А. В.)

5. Урбанович, А., Верещинська, А. (2024). Клінічне значення рівня проадренomedуліну в пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу та дисфункцією щитоподібної залози. *Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery*, (3), 10–16. <https://doi.org/10.30978/cees-2024-3-10> (Особистий внесок авторів: дизайн дослідження, редагування тексту, підготовка статті до друку – А. У.; огляд літератури, набір та обстеження хворих, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і написання статті – А. В.).
6. Urbanovych A, Vereshchynska A, Laniush F. Association between microalbuminuria and thyroid gland function in patients with diabetes type 2 and diabetic nephropathy. *Endocr Abstr [Scopus]*. Стокгольм, Швеція, 6 травня. 2024 . <https://doi.org/10.1530/endoabs.99.ep810> (Особистий внесок: дизайн дослідження, збір і обробка матеріалу, аналіз результатів, підготовка до друку, статистичне опрацювання даних, написання тексту тез).
7. Верещинська А. П. Особливості структурних порушень щитоподібної залози у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та діабетичною хворобою нирок *BIMCO Journal Збірник матеріалів Буковинського Міжнародного конгресу студентів і молодих учених, BIMCO 2023-2024. (Чернівці 2024): 50 - 51* (Особистий внесок: дизайн дослідження, збір і обробка матеріалу, аналіз результатів, підготовка до друку, статистичне опрацювання даних, написання тексту тез).
8. Верещинська А. П. Аналіз частоти виявлення вузлів щитоподібної залози у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та хронічною хворобою нирок *Матеріали XXI Міжнародної науково -практичної студентської конференції “Uzhhorod medical students conference” (Ужгород 17-18 квітня 2024): 113-114* (Особистий внесок: дизайн дослідження, збір і обробка матеріалу, аналіз результатів, підготовка до друку, статистичне опрацювання даних, написання тексту тез).

9. Верещинська А. П., Урбанович А. М Особливості функції щитоподібної залози у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та дуже високим ступенем ризику діабетичної хвороби нирок. Матеріали науково-практичної конференції з онлайн-трансляцією “Досягнення та перспективи експериментальної та лінійної ендокринології (Двадцять треті Данилевські читання ”(Харків, 21 - 22 березня 2024): 43-44 (Особистий внесок: набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення результатів дослідження, підготовка тез до публікації).
10. Верещинська А. П., Рівень антитиреоїдних антитіл та структурні зміни щитовидної залози у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та хронічною хворобою нирок XXVIII конгрес студентів та молодих учених «Майбутнє за наукою» (присвячений 170-літтю з дня народження І.Я. Горбачевського) (Тернопіль, 8 – 10 квітня 2024): 25-26 (Особистий внесок: набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення результатів дослідження, підготовка тез до публікації).
11. Верещинська А. П. Оцінка об’єму щитоподібної залози у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та хронічною хворобою нирок Тези доповідей 93-ї науково-практичної конференції студентів і молодих вчених «Інновації в медицині та фармації» (Івано – Франківськ 28-30 березня 2024): 46 (Особистий внесок: набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення результатів дослідження, підготовка тез до публікації).
12. Верещинська А. П., Аналіз функціонального стану нирок у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу, залежно від глікемічного контролю “Нотатки сучасної науки” Мультидисциплінарний науковий часопис Електронне видання 2024 № 16: ст. 36 (Особистий внесок: набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення результатів дослідження, підготовка тез до публікації).
13. Верещинська А. П. Вплив гіпотиреозу на функціональний стан нирок у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу Науково-практична конференція для лікарів Харківського регіону «Інноваційні підходи в

лікуванні та профілактиці ендокринних захворювань» у рамках реалізації науково-освітнього проекту «Український ендокринологічний практикум» (Харків 4 липня 2024): 22 (Особистий внесок: набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення результатів дослідження, підготовка тез до публікації).

14. Верещинська А. П. Коморбідність дисфункції щитоподібної залози та цукрового діабету 2 типу: вплив на перебіг діабетичної хвороби нирок. «Актуальні питання діагностики та лікування внутрішніх хвороб на прикладі клінічного випадку» березень – травень 2023; 49-51 (Особистий внесок: набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення результатів дослідження, підготовка тез до публікації).

15. Верещинська А. П., Урбанович А. М Функціональний стан нирок у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та гіпертиреозом. Міжнародна міждисциплінарної науково-практичної internet конференція «Медичні та біологічні науки: міждисциплінарний аспект» (Харків 17 жовтня 2024) (Особистий внесок: набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення результатів дослідження, підготовка тез до публікації).

### Апробація результатів дисертації

Основні наукові положення дисертаційної роботи доповідались і обговорювались на: Науково-практичній конференції «Актуальні питання діагностики та лікування внутрішніх хвороб на прикладі клінічного випадку», (Харків березень – травень 2023) – публікація тез; XI Буковинському міжнародному медико-фармацевтичному конгресі студентів і молодих учених (Чернівці, 2024) – публікація тез; In materials of 26th European Congress of Endocrinology (Stockholm, Sweden 11 - 14 May 2024) - публікація тез; XXI Міжнародної науково -практичної студентської конференції “ Uzhhorod medical students conference ” (Ужгород 17-18 квітня 2024) - публікація тез та стендова доповіді; Матеріали науково-практичної конференції з онлайн-трансляцією “Досягнення та перспективи експериментальної та клінічної ендокринології (Двадцять треті Данилевські читання ”(Харків, 21 - 22 березня 2024) - публікація тез; XXVIII конгрес студентів та молодих учених «Майбутнє за наукою» (Тернопіль, 8 – 10 квітня 2024) – публікація тез; Науково-практичної конференції студентів і молодих вчених «Інновації в медицині та фармації» (Івано – Франківськ 28-30 березня 2024) – публікація тез; Науково-практична конференція «Інноваційні підходи в лікуванні та профілактиці ендокринних захворювань» ( Харків 4 липня 2024) – публікація тез; Міжнародна міждисциплінарної науково-практичної internet конференція «Медичні та біологічні науки: міждисциплінарний аспект» (Харків 17 жовтня 2024) – публікація тез.

## Додаток Б Акти впровадження у лікувальний та навчальний процес

«Затверджую»  
 Директор Вінницького обласного  
 клінічного  
 ендокринологічного центру  
 Прудіус П.Б.



2024

## Акт впровадження

1. Оптимізація діагностики функції та УЗД структури щитоподібної залози в пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та діабетичною хворобою нирок.
2. **Установа-розробник:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, 79010, Львів, вул. Некаряська, 69.
3. **Автор:** Верещинська Андріана Петрівна, аспірантка кафедри ендокринології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького
4. **Джерело інформації:** Урбанович А.М., Верещинська А. П. Характер функціональних порушень щитоподібної залози в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу та діабетичною хворобою нирок. Ендокринологія. 2024; 29(2):142-147.  
DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-2.142.  
Верещинська А. П., Урбанович А.М., Особливості структурних змін щитоподібної залози у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та діабетичною хворобою нирок. Art of Medicine 2024;6-11. DOI: 10.21802/artm.2024.2.30.6
5. **Де і коли впроваджено:** Вінницький обласний клінічний ендокринологічний центр
6. **Термін впровадження** з липня по грудень 2024 р.
7. **Ефективність впровадження:** оптимізація комплексної діагностики щитоподібної залози в пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та діабетичною хворобою нирок.
8. Область застосування методу: лікувально – профілактична робота
9. **Зауваження та пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження:

«Затверджую»  
В. о. директор  
КНП ЛОР Львівський обласний клінічний діагностичний центр  
Пукаляк Р. М.



« 31 » 06 2024

### Акт впровадження

1. Оптимізація діагностики функції та УЗД структури щитоподібної залози в пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та діабетичною хворобою нирок.
2. **Установа-розробник:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, 79010, Львів, вул. Пекарська, 69.
3. **Автор:** Верещинська Андріана Петрівна, аспірантка кафедри ендокринології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького
4. **Джерело інформації:** Урбанович А.М., Верещинська А. П. Характер функціональних порушень щитоподібної залози в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу та діабетичною хворобою нирок. Ендокринологія. 2024; 29(2):142-147. DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-2.142.  
 1Верещинська А. П., Урбанович А.М., Особливості структурних змін щитоподібної залози у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та діабетичною хворобою нирок. Art of Medicine2024:6-11.  
 DOI: 10.21802/artm.2024.2.30.6
5. **Де і коли впроваджено:** Філія "Центр ендокринологічного здоров'я" КНП ЛОР Львівський обласний клінічний діагностичний центр  
 Термін впровадження з липня по грудень 2024 р.
6. **Ефективність впровадження:** оптимізація комплексної діагностики щитоподібної залози в пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та діабетичною хворобою нирок.
7. Область застосування методу: лікувально – профілактична робота
8. **Зауваження та пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження:  
директор філії "ЦЕЗН" Коноварт О. В.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
 Директорка ДУ «ІПЕІ ім. В.Я. Данилевського  
 НАМН України»

*Катерина Місіора*



### Акт впровадження

1. Оптимізація діагностики функції та УЗД структури щитоподібної залози в пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та діабетичною хворобою нирок.
2. **Установа-розробник:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, 79010, Львів, вул. Пекарська, 69.
3. **Автор:** Верещинська Андріана Петрівна, аспірантка кафедри ендокринології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького.
4. **Джерело інформації:** Урбанович А.М., Верещинська А. П. Характер функціональних порушень щитоподібної залози в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу та діабетичною хворобою нирок. Ендокринологія. 2024; 29(2):142-147.  
 DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-2.142.  
 Верещинська А. П., Урбанович А.М., Особливості структурних змін щитоподібної залози у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та діабетичною хворобою нирок. Art of Medicine 2024:6-11. DOI: 10.21802/artm.2024.2.30.6
5. **Місце впровадження:** клініка ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України».
6. **Термін впровадження** з липня по грудень 2024 р.
7. **Ефективність впровадження:** оптимізація комплексної діагностики щитоподібної залози в пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та діабетичною хворобою нирок.
8. **Область застосування методу:** лікувально – профілактична робота .
9. **Зауваження та пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження:

*Інна Тиха*

заст. директора  
 з наукової роботи

Інна ТИХА





«Затверджую»

Проректор науково-педагогічної роботи  
Д-р мед. н. Погорідий В.В.

### Акт впровадження

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** ознайомлення студентів медичних закладів вищої освіти з оцінкою функціонального стану щитоподібної залози у пацієнтів з комбінацією цукрового діабету 2 типу та діабетичною хворобою нирок для підвищення ефективності діагностики коморбідних станів.
2. **Установа-розробник:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, 79010, Львів, вул. Пекарська, 69.
3. **Автор:** Верещинська Андріана Петрівна, аспірантка кафедри ендокринології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького
4. **Джерело інформації:** Урбанович А.М., Верещинська А. П. Характер функціональних порушень щитоподібної залози в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу та діабетичною хворобою нирок. Ендокринологія. 2024; 29(2):142-147. DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-2.142.
5. **Де і коли впроваджено:** кафедра ендокринології з курсом післядипломної освіти протокол № 4 від 30.10.2024...  
Термін впровадження з **грудня 2024 по травень 2025**
6. **Ефективність впровадження:** оптимізація знань з оцінки функціонального стану щитоподібної залози у пацієнтів з комбінацією цукрового діабету 2 типу та діабетичною хворобою нирок
7. **Зауваження та пропозиції:** немає.

Завідувач кафедри

д. мед. н., проф. Власенко М. В.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
Директорка ДУ «ІПЕП ім. В. Я. Данилевського  
НАМН України»

Катерина МІСЮРА  
2024



#### Акт впровадження

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** оцінка функціонального стану щитоподібної залози у пацієнтів з комбінацією цукрового діабету 2 типу та діабетичною хворобою нирок для підвищення ефективності діагностики та лікування коморбідних станів.
2. **Установа-розробник:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, 79010, Львів, вул. Пекарська, 69.
3. **Автор:** Верещинська Андріана Петрівна, аспірантка кафедри ендокринології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького.
4. **Джерело інформації:** Урбанович А.М., Верещинська А. П. Характер функціональних порушень щитоподібної залози в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу та діабетичною хворобою нирок. Ендокринологія. 2024; 29(2):142-147. DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-2.142.
5. **Впроваджено:** як частина освітньої складової навчальних планів аспірантів ДУ «ІПЕП ім. В. Я. Данилевського НАМН України».
6. **Термін впровадження** з липня по грудень 2024 р.
7. **Ефективність впровадження:** оптимізація знань з оцінки функціонального стану щитоподібної залози у пацієнтів з комбінацією цукрового діабету 2 типу та діабетичною хворобою нирок
8. **Зауваження та пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження



заст. директора з наук. роботи

Інна ТИХА

**«Затверджую»**  
Проректор з науково-педагогічної роботи  
ЛНМУ ім. Данила Галицького  
доц., к.б.н., Солонинко І. І.



2024

### Акт впровадження

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** ознайомлення студентів медичних закладів вищої освіти з впливом мікроальбумінурії на функціональний стан щитоподібної залози у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та діабетичною хворобою нирок для підвищення ефективності діагностики коморбідних станів.
2. **Установа-розробник:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, 79010, Львів, вул. Пекарська, 69.
3. **Автор:** Верещинська Андріана Петрівна, аспірантка кафедри ендокринології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького
4. **Джерело інформації:** Alina Urbanovych , Andriana Vereshchynska & Fedir Laniush Association between microalbuminuria and thyroid gland function in patients with diabetes type 2 and diabetic nephropathy. Endocrine Abstracts (2024) 99 EP810 | DOI: 10.1530/endoabs.99.EP810
5. **Де і коли впроваджено:** кафедра сімейної медицини  
Термін впровадження з червня по листопад 2024 р.
6. **Ефективність впровадження:** оптимізація знань з впливу мікроальбумінурії на функціональний стан щитоподібної залози у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та діабетичною хворобою нирок.
7. **Зауваження та пропозиції:** немає.

Завідувач кафедри: проф., д.мед.н. Надашкевич О. Н.





«Затверджую»

Проректор з науково-педагогічної роботи  
ЛНМУ ім. Данила Галицького  
доц., к.б.н., Солонинко І. І.

«31» 11 2024

### Акт впровадження

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** ознайомлення студентів медичних закладів вищої освіти з визначенням рівня проадреномедуліну для оцінки ниркових ушкоджень в пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу.
2. **Установа-розробник:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, 79010, Львів, вул. Пекарська, 69.
3. **Автор:** Верещинська Андріана Петрівна, аспірантка кафедри ендокринології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького
4. **Джерело інформації:** Урбанович А.М., Верещинська А. П. Роль проадреномедуліну в прогресуванні діабетичної хвороби нирок у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2024;20(4):266-71. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.20.4.2024.1404>
5. **Де і коли впроваджено:** кафедра пропедевтики внутрішньої медицини  
Термін впровадження з грудня по травень 2025 р.
6. **Ефективність впровадження:** ознайомлення студентів медичних спеціальностей ВНЗ з визначенням рівня проадреномедуліну для оцінки ниркових ушкоджень в пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу.
7. **Зауваження та пропозиції:** немає.

Завідувач кафедри: проф., д.мед. наук Базилевич А. Я.