

## КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ФЕНОТИПЫ ПОЧЕЧНОГО ПОРАЖЕНИЯ, ПРОТРОМБИНОВЫЙ ИНДЕКС И ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Хайдарова Ф.А., Бегматова Х.А.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии имени академика Ё.Х. Туракулова, г. Ташкент

### XULOSA

**Maqsad.** 2-tur qandli diabet (QD2) bilan og‘rigan bemorlarda ko‘ptokchalar filtratsiyasining hisoblangan tezligi (hKFT) va albuminuriya darajasiga ko‘ra ajratilgan surunkali buyrak kasalligi (SBK)ning to‘rtta klinik-laborator fenotipi doirasida hamroh surunkali yurak yetishmovchiligi (SYuYe) davomiyligi, koagulyatsion gemostaz va elektrolitlar muvozanati ko‘rsatkichlarini baholash hamda ularni kogortaning dastlabki klinik-funksional tavsifi bilan solishtirish.

**Material va usullar.** QD2 bilan og‘rigan 135 nafar bemorda ko‘ndalang tadqiqot o‘tkazildi; bemorlar NRF/NA ( $n=35$ ), DRF/NA ( $n=35$ ), NRF/EA ( $n=35$ ) va DRF/EA ( $n=30$ ) guruhlariga ajratildi, nazorat guruhini 18 nafar amalda sog‘lom shaxs tashkil etdi. Yosh, arterial bosim, hKFT, kreatinin, SYuYe anamnezining davomiyligi, protrombin indeksi (PTI), qon zardobidagi natriy va kaliy konsentratsiyalari baholandi. Miqdoriy belgilar bo‘yicha guruhlararo taqqoslash Kraskel–Uollis mezonini va DSCF post-hoc testi, kategorial belgilar bo‘yicha esa Pirsonning  $\chi^2$  mezonini yordamida amalga oshirildi. SYuYe davomiyligi tahlili 134 nafar bemorning mavjud ma‘lumotlari asosida bajarildi.

**Natijalar.** Guruhlar yosh, arterial bosim va buyrak funksiyasi bo‘yicha farqlandi (umumiy guruhlararo taqqoslash uchun  $p < 0,001$ ). SYuYe davomiyligining taqsimoti fenotipik guruhlar o‘rtasida farq qildi ( $\chi^2=18,45$ ;  $df=9$ ;  $p = 0,030$ ): SYuYe anamnezi  $\geq 5$  yil bo‘lgan bemorlar ulushi DRF/NA guruhida 65,7%, DRF/EA guruhida 46,7%, NRF/NA guruhida 35,3% va NRF/EA guruhida 17,1% ni tashkil etdi. Tuzatilmagan tahlilda PTI NRF/EA ( $109 \pm 13,3\%$ ) va DRF/EA ( $107 \pm 9,8\%$ ) guruhlarida nazorat guruhiga ( $96,0 \pm 11,8\%$ ) nisbatan yuqori bo‘ldi (post-hoc mos ravishda  $p=0,025$  va  $p = 0,030$ ). DRF/NA guruhida natriy darajasi ( $149 \pm 8,1$  mmol/l) DRF/EA guruhidagi ko‘rsatkichdan ( $140 \pm 9,7$  mmol/l;  $p = 0,006$ ) yuqori bo‘ldi; kaliy bo‘yicha farq aniqlanmadi ( $p = 0,175$ ).

**Xulosa.** Ko‘ndalang tuzatilmagan tahlilda DRF/NA fenotipi uzoq davom etgan SYuYe anamnezining kattaroq ulushi bilan tavsiflandi, UACR  $\geq 3,0$  mg/mmol bo‘lgan guruhlarda esa PTI qiymatlari nazorat guruhiga nisbatan yuqoriroq bo‘ldi. PTI yagona ko‘rsatkich sifatida giperkoagulyatsion holatni tashxislash imkonini bermaydi, yosh, jins, arterial bosim va buyrak funktsiya-

### SUMMARY

**Objective.** To assess the duration of comorbid chronic heart failure (CHF), coagulation hemostasis and electrolyte balance in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) across four clinical and laboratory phenotypes of chronic kidney disease (CKD) defined by estimated glomerular filtration rate (eGFR) and albuminuria, and to compare them with the baseline clinical and functional characteristics of the cohort.

**Materials and methods.** This cross-sectional study included 135 patients with T2DM stratified into NRF/NA ( $n=35$ ), DRF/NA ( $n=35$ ), NRF/EA ( $n=35$ ) and DRF/EA ( $n=30$ ) groups; 18 apparently healthy individuals served as controls. Age, blood pressure, eGFR, creatinine, reported duration of CHF, prothrombin index (PTI), and serum sodium and potassium were evaluated. Quantitative variables were compared using the Kruskal–Wallis test with DSCF post-hoc comparisons, and categorical variables using Pearson’s  $\chi^2$  test. CHF duration was analysed in 134 patients with available data.

**Results.** The groups differed in age, blood pressure and kidney function ( $p < 0.001$  for overall comparisons). The distribution of CHF duration differed among the phenotypes ( $\chi^2=18.45$ ;  $df=9$ ;  $p = 0.030$ ): the proportion of patients with a CHF history of  $\geq 5$  years was 65.7% in DRF/NA, 46.7% in DRF/EA, 35.3% in NRF/NA and 17.1% in NRF/EA. In the unadjusted analysis, PTI was higher in NRF/EA ( $109 \pm 13.3\%$ ) and DRF/EA ( $107 \pm 9.8\%$ ) than in controls ( $96.0 \pm 11.8\%$ ; post-hoc  $p = 0.025$  and  $p = 0.030$ , respectively). Serum sodium in DRF/NA ( $149 \pm 8.1$  mmol/L) exceeded that in DRF/EA ( $140 \pm 9.7$  mmol/L;  $p = 0.006$ ); potassium did not differ between groups ( $p = 0.175$ ).

**Conclusion.** In this unadjusted cross-sectional analysis, the DRF/NA phenotype showed a larger proportion of long-standing CHF, whereas groups with UACR  $\geq 3.0$  mg/mmol had higher PTI values than controls. PTI alone does not establish a hypercoagulable state, and between-group differences in age, sex, blood pressure and kidney function preclude regarding the observed associations as independent. The findings should be considered hypothesis-generating and require confirmation in studies with repeated UACR measurement, an extended coagulation panel and multivariable adjustment.

*sidagi farqlar esa aniqlangan assotsiatsiyalarni mustaqil deb hisoblashga asos bermaydi. Natijalar gipoteza shakllantiruvchi sifatida baholanishi hamda UACR qayta aniqlangan, kengaytirilgan koagulogramma va ko'p omilli tuzatish qo'llanilgan tadqiqotlarda tasdiqlanishi lozim.*

**Kalit so'zlar:** 2-tur qandli diabet, surunkali buyrak kasalligi, surunkali yurak yetishmovchiligi, protrombin indeksi, prokoagulyant siljish, albuminuriya, ko'ptokhalar filtratsiyasining hisoblangan tezligi; natriy.

Сочетание сахарного диабета 2-го типа (СД2), хронической болезни почек (ХБП) и хронической сердечной недостаточности (ХСН) формирует взаимосвязанный кардиоренальный континуум, в котором участвуют нейрогуморальная активация, гемодинамические нарушения, системное воспаление и эндотелиальная дисфункция [1,2]. Нарушения гемостаза при ХБП неоднородны и могут включать как тромботические, так и геморрагические проявления [3]. Потеря с мочой антикоагулянтных белков и выраженное повышение тромботического риска наиболее убедительно описаны при нефротическом синдроме и выраженной протеинурии [4]; экстраполяция этого механизма на умеренно повышенную альбуминурию требует осторожности.

Вклад кардиальных, почечных и гемостазиологических факторов может различаться между клинико-лабораторными фенотипами почечного поражения при СД2. Изолированное снижение рСКФ без повышения UACR может сопровождаться длительной сердечно-сосудистой коморбидностью, тогда как повышение UACR может быть связано с эндотелиальной и гломерулярной дисфункцией. Однако поперечные данные не позволяют установить направление причинной связи или выделить самостоятельный патогенетический путь. Сопоставление фенотипов, определённых по двум осям – рСКФ и UACR, – может служить основанием для формирования проверяемых гипотез, особенно для центральноазиатской популяции больных СД2.

#### ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить продолжительность коморбидной ХСН, показатели коагуляционного гемостаза (протромбиновый индекс) и электролитного баланса (натрий, калий) у пациентов с СД2 в рамках четырёх клинико-лабораторных фенотипов ХБП, сопоставив их с базовой демографической и почечно-функциональной характеристикой групп.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

##### Дизайн исследования и характеристика пациентов

Проведено поперечное исследование на базе Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эндокринологии им. акад. Ё.Х. Туракулова (Ташкент, Узбекистан) в 2021–2023 гг. В анализ включены 135 пациентов с верифицированным СД2, проходивших плановое

**Keywords:** type 2 diabetes mellitus, chronic kidney disease, chronic heart failure, prothrombin index, procoagulant shift, albuminuria, estimated glomerular filtration rate, sodium.

стационарное обследование; критерии включения и исключения соответствовали ранее описанному протоколу когорты [6]. Контрольную группу составили 18 практически здоровых лиц без нарушений углеводного обмена, кардиальной и почечной патологии в анамнезе. Контрольная группа не была сопоставлена с группами СД2 по полу и отличалась по возрасту и артериальному давлению, поэтому сравнения с ней имели описательный, нескорректированный характер.

##### Фенотипирование ХБП

Пациенты были распределены на четыре клинико-лабораторные группы по значениям рСКФ и UACR: NRF/NA (n=35), DRF/NA (n=35), NRF/EA (n=35) и DRF/EA (n=30). Порог UACR 3,0 мг/ммоль соответствует нижней границе категории A2 по KDIGO; UACR <3,0 мг/ммоль соответствует A1, а UACR ≥3,0 мг/ммоль объединяет категории A2–A3 [10]. В настоящем поперечном анализе категории EA/NA определялись по результату обследования, включённому в базу. Данные о повторном подтверждении повышенного UACR в анализ не включались; поэтому этот показатель сам по себе не использовался для доказательства хронического характера почечного поражения. рСКФ рассчитывали по формуле CKD-EPI.

##### Оценка кардиоренального и гемостазиологического статуса

Фиксировались возраст, систолическое артериальное давление, сывороточный креатинин и рСКФ. Продолжительность анамнеза ХСН устанавливали ретроспективно на основании медицинской документации и опроса пациента. Состояние коагуляционного гемостаза оценивали по ПТИ (%), электролитный баланс – по сывороточным концентрациям натрия и калия (ммоль/л), определённым стандартным ионоселективным методом. ПТИ интерпретировали как отдельный скрининговый показатель протромбинового звена; повышение ПТИ без расширенной коагулограммы не считали достаточным доказательством гиперкоагуляционного состояния.

##### Статистический анализ

Статистическая обработка выполнена в SPSS v.26.0 (IBM Corp., США). Количественные переменные представлены как  $M \pm SD$ , категориальные – как n (%). В связи с отклонением большинства переменных от нормального распределения (критерий Шапиро–

Уилка) межгрупповые сравнения количественных показателей проводили непараметрическим критерием Краскела–Уоллиса с post-hoc попарным сравнением по методу Данна–Шейфера–Карвера–Флайгнера (DSCF); категориальные переменные сравнивали критерием  $\chi^2$  Пирсона. Для таблицы длительности ХСН использовали только доступные наблюдения (n=134); одно значение отсутствовало в группе NRF/NA. Для таблицы сопряженности 4×4 число степеней свободы составляло 9. Представленные оценки являются нескорректированными; многофакторный анализ не выполнялся. Статистически значимым счи-

тали  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

### Исходная демографическая и почечно-функциональная характеристика когорты

Базовые клинико-функциональные параметры исследуемых групп представлены в таблице 1. Между группами выявлены различия по представленным показателям (общие  $p < 0,001$ ). Эти различия, включая возраст, пол, артериальное давление и функцию почек, рассматривались как потенциальные факторы смешения.

Таблица 1

Исходная демографическая и почечно-функциональная характеристика групп (M±SD или n (%))

| Показатель                      | NRF/NA (n=35) | DRF/NA (n=35) | NRF/EA (n=35) | DRF/EA (n=30) | Контроль (n=18) | p      |
|---------------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|-----------------|--------|
| Возраст, лет                    | 58,0±9,2      | 61,9±8,7      | 61,5±9,3      | 63,7±11,2     | 53,4±12,6       | <0,001 |
| САД, мм рт.ст.                  | 124±10,9      | 135±31,7      | 128±13,2      | 128±16,3      | 111±9,0         | <0,001 |
| Мужчины, n (%)                  | 16 (45,7)     | 21 (60,0)     | 16 (45,7)     | 16 (53,3)     | 0 (0,0)         | <0,001 |
| рСКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup> | 91,9±14,7     | 72,0±22,1     | 87,5±27,9     | 47,9±9,6      | 103±15,3        | <0,001 |
| Креатинин, мкмоль/л             | 71,6±14,8     | 85,0±16,3     | 73,6±27,4     | 118,0±36,7    | 63,9±17,1       | <0,001 |

Примечание. Данные представлены как M±SD или n (%); p – критерий Краскела–Уоллиса (количественные показатели) или  $\chi^2$  Пирсона (пол). рСКФ – по формуле CKD-EPI.

Наибольшее среднее значение возраста наблюдалось в группе DRF/EA (63,7±11,2 года), а систолического артериального давления – в группе DRF/NA (135±31,7 мм рт.ст.). Минимальная средняя рСКФ отмечена в DRF/EA (47,9±9,6 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). Высокая вариабельность возраста в DRF/EA снижает точность межгрупповой интерпретации и требует осторожно-

сти при оценке нескорректированных результатов.

### Продолжительность анамнеза хронической сердечной недостаточности

Распределение пациентов по анамнестической длительности ХСН представлено в таблице 2. Анализ доступных наблюдений выявил межгрупповые различия ( $\chi^2=18,45$ ; df=9;  $p = 0,030$ ).

Таблица 2

Распределение пациентов по длительности хронической сердечной недостаточности среди доступных наблюдений, n (%)

| Длительность ХСН | NRF/NA (n=34 с данными) | DRF/NA (n=35) | NRF/EA (n=35) | DRF/EA (n=30) |
|------------------|-------------------------|---------------|---------------|---------------|
| <3 лет           | 11 (32,4)               | 6 (17,1)      | 13 (37,1)     | 8 (26,7)      |
| 3–5 лет          | 11 (32,4)               | 6 (17,1)      | 16 (45,7)     | 8 (26,7)      |
| 5–10 лет         | 6 (17,6)                | 10 (28,6)     | 2 (5,7)       | 6 (20,0)      |
| >10 лет          | 6 (17,6)                | 13 (37,1)     | 4 (11,4)      | 8 (26,7)      |
| Итого ≥5 лет, %  | 35,3                    | 65,7          | 17,1          | 46,7          |

Примечание.  $\chi^2=18,45$ ; df=9;  $p = 0,030$  (критерий  $\chi^2$  Пирсона, таблица 4×4). Анализ выполнен для 134 пациентов: в группе NRF/NA сведения о длительности ХСН имелись у 34 из 35 пациентов; одно наблюдение исключено как пропущенное. Проценты рассчитаны по числу доступных наблюдений в каждой группе. Контрольная группа не включалась, поскольку ХСН у её участников отсутствовала по критериям формирования контроля.

Наибольшая доля пациентов с анамнезом ХСН ≥5 лет наблюдалась в группе DRF/NA – 65,7% (23/35). Соответствующие доли составили 46,7% (14/30) в DRF/EA, 35,3% (12/34) в NRF/NA и 17,1% (6/35) в NRF/EA. Эти нескорректированные различия характеризуют распределение анамнестического показателя, но не подтверждают, что ХСН предшествовала снижению рСКФ или вызвала его.

В группе NRF/EA 82,9% пациентов имели анамнез ХСН менее 5 лет; в DRF/EA доли пациентов с анамнезом <5 и ≥5 лет составили 53,3% и 46,7% соответственно. С учётом поперечного дизайна и ме-

жгрупповых различий по возрасту, артериальному давлению и функции почек эти результаты следует трактовать как ассоциации, требующие подтверждения после многофакторной коррекции.

### Показатели гемостаза и электролитного баланса

Показатели коагуляционного гемостаза и электролитного обмена представлены в таблице 3.

В нескорректированном post-hoc анализе ПТИ был выше в NRF/EA (109±13,3%) и DRF/EA (107±9,8%), чем в контрольной группе (96,0±11,8%;  $p = 0,025$  и  $p = 0,030$  соответственно). В NRF/NA

(99,6±13,2%) и DRF/NA (99,5±19,6%) статистически значимых отличий от контроля не выявлено. Эти результаты указывают на различия ПТИ между отдельными группами, но не доказывают наличие

гиперкоагуляционного состояния и не подтверждают независимую связь с альбинурией из-за отсутствия расширенной коагулограммы и коррекции по конфаундерам.

Таблица 3

**Протромбиновый индекс и электролиты в исследуемых группах (M±SD)**

| Показатель      | NRF/NA (n=35) | DRF/NA (n=35) | NRF/EA (n=35) | DRF/EA (n=30) | Контроль (n=18) | p      |
|-----------------|---------------|---------------|---------------|---------------|-----------------|--------|
| ПТИ, %          | 99,6±13,2     | 99,5±19,6     | 109±13,3      | 107±9,8       | 96,0±11,8       | <0,001 |
| Натрий, ммоль/л | 142±23,5      | 149±8,1       | 137±35,1      | 140±9,7       | 142±5,9         | 0,014  |
| Калий, ммоль/л  | 4,39±0,48     | 4,53±0,58     | 4,27±0,85     | 4,48±0,60     | 4,28±0,47       | 0,175  |

Примечание. Данные представлены как M±SD; p – критерий Краскела–Уоллиса. ПТИ – протромбиновый индекс.

Концентрация натрия в группе DRF/NA (149±8,1 ммоль/л) была выше, чем в DRF/EA (140±9,7 ммоль/л; post-hoc p = 0,006). Причины различия нельзя установить по поперечным данным без сведений об объёмном статусе, терапии, гликемии и осмоляльности. Концентрация калия статистически значимо не различалась между группами (общее p = 0,175); отсутствие межгрупповых различий не является до-

казательством сохранности калий-регулирующей функции почек у каждого пациента.

#### **Описательное сопоставление изученных показателей**

Обобщённое нескорректированное сопоставление анамнестической длительности ХСН и ПТИ представлено в таблице 4.

Таблица 4

**Описательная характеристика фенотипических групп по анамнезу ХСН и ПТИ**

| Фенотип | ХСН ≥5 лет    | ПТИ относительно контроля  | Ограниченная интерпретация                                          |
|---------|---------------|----------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| NRF/NA  | 35,3% (12/34) | Статистически не отличался | Описательная оценка; 1 пропущенное значение ХСН                     |
| DRF/NA  | 65,7% (23/35) | Статистически не отличался | Более длительный анамнез ХСН; причинная связь не установлена        |
| NRF/EA  | 17,1% (6/35)  | Выше на 13,5%              | Нескорректированное различие ПТИ; гиперкоагуляция не доказана       |
| DRF/EA  | 46,7% (14/30) | Выше на 11,5%              | Нескорректированное различие ПТИ; влияние конфаундеров не исключено |

Примечание. Таблица содержит нескорректированные описательные результаты. Формулировки не подразумевают причинной связи или самостоятельного патогенетического механизма.

В DRF/NA наблюдалась наибольшая доля длительного анамнеза ХСН, тогда как значения ПТИ в NRF/EA и DRF/EA были выше, чем в контрольной группе. Такое распределение позволяет сформулировать гипотезу о различающемся кардиоренальном и гемостазиологическом профиле групп, но не позволяет определить временную последовательность событий или независимый вклад альбинурии.

#### **ОБСУЖДЕНИЕ**

В настоящем поперечном исследовании группа DRF/NA характеризовалась наибольшей долей пациентов с анамнезом ХСН ≥5 лет. Этот результат совместим с возможной ролью длительной сердечно-сосудистой коморбидности при протеинурическом снижении функции почек, но не доказывает кардиоренальный синдром 2-го типа: длительность ХСН оценивалась ретроспективно, а временная последовательность ХСН и снижения рСКФ не устанавливалась. Дополнительное влияние могли оказывать возраст, артериальное давление, длительность СД2, сопутствующая сердечно-сосудистая патология и терапия [1,7].

В группах с UACR ≥3,0 мг/ммоль (NRF/EA и DRF/EA) значения ПТИ были выше, чем в контроль-

ной группе. Это может отражать изменение протромбинового звена гемостаза, однако ПТИ не характеризует всю систему коагуляции и не позволяет самостоятельно диагностировать гиперкоагуляцию. Кроме того, контрольная группа включала только женщин и отличалась от основных групп по возрасту и артериальному давлению. Поэтому выявленное различие следует определять как нескорректированный прокоагулянтный сдвиг по данным ПТИ, а не как доказательство самостоятельного альбинурического механизма. Для проверки гипотезы необходимы расширенные показатели гемостаза и многофакторный анализ [3,4,8].

Группа DRF/EA сочетала снижение рСКФ, UACR ≥3,0 мг/ммоль, промежуточную долю длительного анамнеза ХСН и повышенный относительно контроля ПТИ. С учётом различий исходных характеристик этот профиль может отражать совокупность почечных и сердечно-сосудистых факторов. Поперечное исследование не позволяет рассматривать его как результат последовательного наложения конкретных патогенетических механизмов.

Ограничения исследования включают поперечный дизайн и ретроспективное определение длитель-

ности ХСН; одно пропущенное значение длительности ХСН; отсутствие повторной оценки UACR в анализируемой базе; использование ПТИ без расширенной коагулограммы; отсутствие данных о натрий-уретических пептидах, объёмном статусе и терапии; умеренный объём выборки; высокую вариабельность возраста в DRF/EA; значимые межгрупповые различия по возрасту, полу, артериальному давлению и функции почек; несопоставимость контрольной группы по полу и другим характеристикам; отсутствие многофакторной коррекции.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нескорректированном поперечном анализе группа DRF/NA характеризовалась наибольшей долей пациентов с анамнезом ХСН  $\geq 5$  лет, а в группах NRF/EA и DRF/EA значения ПТИ были выше, чем в контрольной группе. Эти результаты свидетельствуют об ассоциациях между фенотипическими группами и изученными показателями, но не устанавливают причинно-следственные связи и не доказывают гиперкоагуляционное состояние. Клинические решения, включая назначение антикоагулянтной терапии, не должны основываться на ПТИ или принадлежности к фенотипической группе без стандартной индивидуальной оценки показаний и риска кровотечения. Для подтверждения результатов необходимы повторная оценка UACR, расширенное исследование гемостаза и многофакторный анализ с учётом основных конфаундеров.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(19):1527–1539.
2. House AA, Wanner C, Sarnak MJ, et al. Heart failure in chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. 2019;95(6):1304–1317.
3. Lutz J, Menke J, Sollinger D, Schinzel H, Thürmel K. Haemostasis in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(1):29–40.
4. Kerlin BA, Ayoob R, Smoyer WE. Epidemiology and pathophysiology of nephrotic syndrome-associated thromboembolic disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(3):513–520.
5. Sarnak MJ, Amann K, Bangalore S, et al. Chronic kidney disease and coronary artery disease: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(14):1823–1838.
6. Khaidarova F.A., Begmatova Kh.A., Dushamova M.Sh., et al. Clinical and laboratory phenotypes of chronic kidney disease in type 2 diabetes mellitus: a comparative analysis of metabolic, inflammatory and fibrosis markers. *Journal of Biomedicine and Practice*. 2025.
7. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004;351(13):1296–1305.
8. Ocak G, Verduijn M, Vossen CY, et al. Chronic kidney disease and venous thrombosis risk. *J Thromb Haemost*. 2010;8(11):2428–2435.
9. Palmer BF, Clegg DJ. Electrolyte and acid-base disturbances in patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2015;373(6):548–559.
10. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2024;105(4S):S117–S314. doi:10.1016/j.kint.2023.10.018.