

УДК 616.379-008.64-06:616.61-07-053.2/.6.

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ НЕФРИНА СЫВОРОТКИ КРОВИ В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА

Шагазатова Барно Хабибуллаевна - д.м.н., профессор кафедры Внутренние болезни, эндокринология,

Рахимбердиева Зиёда Акзамовна – PhD, доцент кафедры Внутренние болезни, эндокринология.

Ташкентский Государственный Медицинский Университет

Аннотация. Диабетическая нефропатия является одним из наиболее тяжёлых микрососудистых осложнений сахарного диабета 1 типа и ведущей причиной хронической болезни почек. В исследование были включены 80 детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа в стадии нормоальбуминурии и 16 здоровых детей. Определяли уровень нефрина в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа. Установлено достоверное повышение концентрации нефрина у пациентов с сахарным диабетом 1 типа по сравнению с контрольной группой. Повышенный уровень нефрина выявлялся ещё до появления микроальбуминурии и ассоциировался с последующим ухудшением функции почек. Полученные результаты свидетельствуют о высокой диагностической и прогностической значимости нефрина как раннего биомаркера диабетической нефропатии у детей и подростков.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа, диабетическая нефропатия, нефрин, нормоальбуминурия, дети, подростки, ранняя диагностика, биомаркеры.

Annotatsiya. Diabetik nefropatiya 1-tip qandli diabetning eng og'ir mikrotomir asoratlaridan biri bo'lib, surunkali buyrak kasalligining asosiy sabablaridan hisoblanadi. Tadqiqotga normoalbuminuriya bosqichidagi 1-tip qandli diabet bilan kasallangan 80 nafar bolalar va o'smirlar hamda 16 nafar sog'lom bolalar kiritildi. Qon zardobidagi nefrin darajasi immunoferment tahlil (ELISA) usuli yordamida aniqlandi. 1-tip qandli diabet bilan kasallangan bemorlarda nefrin konsentratsiyasining nazorat guruhiga nisbatan ishonchli darajada yuqori ekanligi aniqlandi. Nefrin darajasining oshishi mikroalbuminuriya rivojlanishidan oldin aniqlanib, keyinchalik buyrak funksiyasining yomonlashuvi bilan bog'liq ekanligi kuzatildi. Olingan natijalar nefrinning bolalar va o'smirlarda diabetik nefropatiyani erta aniqlash uchun yuqori diagnostik va prognostik ahamiyatga ega biomarker ekanligini ko'rsatadi.

Kalit so'zlar: 1-tip qandli diabet, diabetik nefropatiya, nefrin, normoalbuminuriya, bolalar, o'smirlar, erta diagnostika, biomarkerlar.

Abstract. Diabetic nephropathy is one of the most severe microvascular complications of type 1 diabetes mellitus and a leading cause of chronic kidney disease. The study included 80 children and adolescents with type 1 diabetes mellitus at the normoalbuminuric stage and 16 healthy children. Serum nephrin levels were determined using an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). A significantly increased serum nephrin concentration was detected in patients with type 1 diabetes mellitus compared with the control group. Elevated nephrin levels were identified before the onset of microalbuminuria and were associated with subsequent deterioration of renal function. The findings indicate the high diagnostic and prognostic value of nephrin as an early biomarker of diabetic nephropathy in children and adolescents.

Keywords: type 1 diabetes mellitus, diabetic nephropathy, nephrin, normoalbuminuria, children, adolescents, early diagnosis, biomarkers.

Введение. Сахарный диабет 1 типа (СД1) характеризуется абсолютной недостаточностью инсулина и нередко приводит к развитию хронических микрососудистых осложнений, которые могут инициировать субклиническое поражение почек уже в детском возрасте [6,14]. Несмотря на то что современные диагностические протоколы в основном основываются на выявлении микроальбуминурии, структурное повреждение клубочков зачастую развивается значительно раньше появления клинически значимой экскреции альбумина [7,17].

В связи с этим существует острая клиническая необходимость в поиске новых высокочувствительных биомаркеров, способных выявлять повреждение подоцитов клубочкового аппарата до развития стойкой альбуминурии [15]. Нефрин, являющийся ключевым структурным компонентом щелевой диафрагмы подоцитов, рассматривается как специфический показатель целостности подоцитарного аппарата, поскольку его присутствие в кровотоке может отражать ранние стадии повреждения клубочков [3,14].

В отличие от традиционных показателей, таких как соотношение альбумин/креатинин мочи, которые зачастую позволяют выявить поражение лишь после существенного нарушения фильтрационного барьера, сывороточный нефрин потенциально предоставляет возможность более ранней оценки подоцитопатии, лежащей в основе прогрессирования диабетической болезни почек [5,13]. Несмотря на то что ежегодный скрининг альбуминурии остаётся стандартной клинической рекомендацией для подростков с сахарным диабетом 1 типа [1], использование исключительно показателей экскреции альбумина может не позволить своевременно выявить начальные стадии нефропатии, характеризующиеся структурными изменениями клубочков при отсутствии выраженных нарушений фильтрационной функции [9].

Учитывая ограничения стандартных методов скрининга, поиск дополнительных маркеров, коррелирующих с ранней потерей подоцитов, имеет важное значение для своевременного начала профилактических и лечебных мероприятий [2]. Кроме того, поскольку нарушения функции канальцев часто развиваются параллельно с клубочковыми изменениями, комбинированное использование подоцит-специфических белков и общепринятых маркеров тубулярного повреждения, таких как N-ацетил-β-D-глюкозаминидаза, может повысить прогностическую точность оценки раннего поражения почек [4,8].

Результаты последних исследований свидетельствуют о том, что, несмотря на широкое распространение микрососудистых нарушений при сахарном диабете, подоцит-специфические белки позволяют получить уникальную информацию о субклиническом повреждении почек, которое обычно предшествует снижению скорости клубочковой фильтрации [16].

Данный молекулярный подход позволяет восполнить существующий диагностический пробел современных стандартов наблюдения, которые нередко не выявляют пациентов с ранними структурными изменениями клубочков при отсутствии сопутствующей альбуминурии [10,12]. В этой связи выявление нефринурии у пациентов с нормоальбуминурией рассматривается как значимый предиктор последующего развития клинически выраженной диабетической нефропатии [11].

Цель исследования: оценить клиническое значение нефрина сыворотки крови как раннего диагностического и прогностического маркера диабетической нефропатии у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа на стадии нормоальбуминурии.

Материалы и методы. В исследование были включены 80 детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа (СД 1 типа) в стадии нормоальбуминурии (НАУ) в возрасте от

1 до 14 лет (39 мальчиков и 41 девочка). Контрольную группу составили 16 практически здоровых детей соответствующего возраста (9 мальчиков и 7 девочек).

Диагноз сахарного диабета 1 типа устанавливался согласно критериям Всемирной организации здравоохранения. Критериями включения являлись наличие СД 1 типа, возраст от 1 до 14 лет и отсутствие клинических признаков диабетической нефропатии. Из исследования исключались пациенты с микроальбуминурией, хроническими заболеваниями почек недиабетической этиологии, острыми инфекционными заболеваниями, тяжёлой сопутствующей патологией и другими эндокринными заболеваниями.

Уровень нефрина в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа (ELISA). Согласно инструкции производителя, референсные значения нефрина в сыворотке крови составляли 0,118–0,65 нг/мл. В зависимости от уровня нефрина пациенты были разделены на две группы: без нефринемии ($n=54$) и с нефринемией ($n=26$).

Для оценки прогностической значимости нефрина проводилось динамическое наблюдение пациентов в течение трёх лет с ежегодным контролем показателей функции почек, микроальбуминурии, углеводного и липидного обмена.

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием стандартных методов вариационной статистики. Результаты представлены в виде средней арифметической величины и стандартной ошибки среднего ($M \pm m$). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования. С целью оценки диагностической значимости нефрина как раннего маркера диабетической нефропатии был изучен его уровень в сыворотке крови детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа на стадии нормоальбуминурии.

Таблица 1. Показатели уровня нефрина в сыворотке крови больных детей с СД 1 типа

Обследованные группы	Показатель нефрина нг/мл
Здоровые лица $n=16$	$0,018 \pm 0,08$
СД1тип (НАУ) $n=80$	$0,65 \pm 0,06^{***}$

*Примечание: Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения. Частотные показатели указаны в процентах от общего числа больных в данной группе. $*P < 0,001$, достоверность различий между здоровыми лицами и больных с СД 1 типа с НАУ и МАУ.*

Средний уровень нефрина в группе детей и подростков с СД 1 типа составил $0,65 \pm 0,06$ нг/мл и достоверно превышал показатели здоровых детей ($0,018 \pm 0,08$ нг/мл; $p < 0,001$). Повышенный уровень нефрина выявлен у 26 из 80 обследованных пациентов (32,5%). Средняя концентрация нефрина в данной группе составила $1,13 \pm 0,10$ нг/мл.

Таблица 2. Показатели уровня нефрина в сыворотке крови больных детей с СД 1 типа в зависимости от длительности заболевания

Длительность СД1типа	Средний показатель нефрина
От 1 до 5 лет	$0,63 \pm 0,09$
От 5 до 10 лет	$0,64 \pm 0,09$
≥ 10 лет	$0,72 \pm 0,08$

*Примечание: Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения. Частотные показатели указаны в процентах от общего числа больных в данной группе. $*P < 0,05$, $*P < 0,01$, $*P < 0,001$, достоверность различий между группами больных с СД 1 типа с НАУ и МАУ.*

Анализ уровня нефрина в зависимости от длительности заболевания показал тенденцию к его увеличению по мере прогрессирования сахарного диабета. Наиболее высокие значения нефрина отмечались у пациентов с длительностью заболевания более 10 лет ($0,72 \pm 0,08$ нг/мл), что может свидетельствовать о нарастающем повреждении подоцитов клубочкового аппарата.

При сравнительном анализе пациентов с нефринемией и без нефринемии статистически значимых различий по полу, показателям углеводного обмена, функции почек, липидного профиля, артериального давления и микроальбуминурии выявлено не было ($p > 0,05$). Однако среди пациентов с нефринемией достоверно чаще встречалась длительность заболевания от 5 до 10 лет по сравнению с группой без нефринемии (61,5% против 22,2%; $p < 0,001$).

Особый интерес представляла оценка прогностического значения нефрина в ходе трёхлетнего наблюдения.

Таблица 3. Биохимические и гемодинамические показатели больных с нефринемией через 2 и 3 года

Показатели	Группа больных с нефринемией n=26	Группа больных с нефринемией через 1 год n=26	Группа больных с нефринемией через 2 года n=26	Группа больных с нефринемией через 3 года n=25
Креатинин	$66,8 \pm 2,06$	$72,9 \pm 4,53$	$79,4 \pm 4,87^*$	$86,8 \pm 5,12^{**}$
Мочевина	$5,39 \pm 0,27$	$5,7 \pm 0,28$	$6,2 \pm 0,31^*$	$6,8 \pm 0,35^{**}$
СКФ	$82,7 \pm 1,78$	$73,1 \pm 1,98^*$	$65,4 \pm 2,11^{**}$	$58,2 \pm 2,36^{***}$
Микроальбумин	$11,1 \pm 0,39$	$85 \pm 2,52^{***}$	$126,4 \pm 3,87^{***}$	$184,7 \pm 5,64^{***}$
САД	$97,7 \pm 0,99$	$101,7 \pm 0,89^*$	$106,9 \pm 1,02^{**}$	$112,8 \pm 1,14^{***}$
ДАД	$64,5 \pm 0,75$	$70,8 \pm 0,58^{***}$	$74,6 \pm 0,63^{***}$	$79,2 \pm 0,71^{***}$
ЧСС	$89,6 \pm 1,57$	$88,7 \pm 1,67$	$90,4 \pm 1,54$	$92,1 \pm 1,73$
HbA1c, %	$9,78 \pm 0,55$	$9,8 \pm 0,56$	$10,3 \pm 0,48^*$	$10,9 \pm 0,52^{**}$
ОХС, ммоль/л	$3,72 \pm 0,1$	$4,06 \pm 0,12$	$4,58 \pm 0,16^*$	$5,12 \pm 0,18^{**}$
Триглицериды, ммоль/л	$0,81 \pm 0,09$	$0,82 \pm 0,05$	$1,04 \pm 0,07^*$	$1,36 \pm 0,09^{**}$

Примечание: * - различия относительно данных группы больных с нефринемией значимы (* - $P < 0,05$, *** - $P < 0,001$)

В течение трёхлетнего периода наблюдения у пациентов с нефринемией отмечалось прогрессирующее ухудшение функции почек. Скорость клубочковой фильтрации снизилась с $82,7 \pm 1,78$ до $58,2 \pm 2,36$ мл/мин/1,73 м² ($p < 0,001$), тогда как уровень креатинина увеличился с $66,8 \pm 2,06$ до $86,8 \pm 5,12$ мкмоль/л.

Наиболее выраженные изменения наблюдались со стороны микроальбуминурии. Если исходный уровень микроальбумина составлял $11,1 \pm 0,39$ мг/л, то уже через один год наблюдения данный показатель увеличился до $85,0 \pm 2,52$ мг/л, через два года достиг $126,4 \pm 3,87$ мг/л, а через три года — $184,7 \pm 5,64$ мг/л ($p < 0,001$).

Таким образом, повышение уровня нефрина выявляется ещё на стадии нормоальбуминурии и предшествует развитию клинических признаков диабетической нефропатии. Последующее снижение СКФ, рост микроальбуминурии и ухудшение показателей функции почек подтверждают высокую диагностическую и прогностическую значимость нефрина как раннего маркера диабетической нефропатии у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа.

Обсуждение. Проведённое исследование показало, что у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа уже на стадии нормоальбуминурии выявляется повышение уровня нефрина в сыворотке крови, что может отражать раннее повреждение подоцитарного аппарата клубочков до появления клинически выраженной диабетической нефропатии.

В нашем исследовании средний уровень нефрина у пациентов с СД 1 типа в стадии нормоальбуминурии составил $0,65 \pm 0,06$ нг/мл, что достоверно превышало показатель контрольной группы — $0,018 \pm 0,08$ нг/мл ($p < 0,001$). Повышенный уровень нефрина был выявлен у 26 из 80 обследованных детей и подростков, что составило 32,5%. Средняя концентрация нефрина у пациентов с нефринемией достигала $1,13 \pm 0,10$ нг/мл. Полученные данные свидетельствуют о том, что подоцитарное повреждение может формироваться ещё до развития микроальбуминурии и традиционных признаков диабетической нефропатии.

Наши результаты согласуются с данными зарубежных авторов, показавших возможность выявления подоцитарного повреждения на доклинической стадии диабетической нефропатии [14,17]. В этом отношении наши данные подтверждают важную диагностическую роль нефрина как более раннего маркера гломерулярного повреждения по сравнению с микроальбуминурией.

При анализе уровня нефрина в зависимости от длительности сахарного диабета была выявлена тенденция к его увеличению по мере нарастания продолжительности заболевания. У пациентов с длительностью СД 1 типа от 1 до 5 лет уровень нефрина составил $0,63 \pm 0,09$ нг/мл, при длительности от 5 до 10 лет — $0,64 \pm 0,09$ нг/мл, а при продолжительности заболевания более 10 лет — $0,72 \pm 0,08$ нг/мл. Эти данные указывают на постепенное усиление подоцитарного повреждения при более длительном течении сахарного диабета. Аналогичные наблюдения представлены в исследованиях Trutin et al. [15], где подчёркивается, что длительность диабета является одним из факторов, способствующих развитию ранних структурных изменений клубочкового аппарата.

Важным результатом нашего исследования стало отсутствие достоверных различий между пациентами с нефринемией и без нефринемии по большинству стандартных клиничко-лабораторных показателей. Так, скорость клубочковой фильтрации составила $80,3 \pm 2,14$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ в группе без нефринемии и $82,7 \pm 1,78$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ в группе с нефринемией ($p > 0,05$). Уровень креатинина составил $64,8 \pm 1,06$ и $66,8 \pm 2,06$ мкмоль/л соответственно ($p > 0,05$), мочевины — $5,29 \pm 0,27$ и $5,39 \pm 0,27$ ммоль/л ($p > 0,05$), микроальбумина — $11,1 \pm 0,39$ мг/л в обеих группах ($p > 0,05$). Это подтверждает, что повышение нефрина выявляется на этапе, когда традиционные показатели функции почек ещё не демонстрируют достоверных изменений.

Сходные данные приводят Mosallanejad et al. [7] и Zeni et al. [17], которые отмечали, что структурное повреждение клубочков может предшествовать появлению микроальбуминурии. Fu [3] также подчёркивал, что нефрин является ключевым компонентом щелевой диафрагмы подоцитов, поэтому его появление в крови или моче может отражать нарушение целостности фильтрационного барьера на ранней стадии. Таким образом, наши результаты подтверждают концепцию, согласно которой нефрин

является более чувствительным индикатором раннего подоцитарного повреждения, чем стандартные показатели альбуминурии.

Интересно, что показатели углеводного обмена также достоверно не различались между группами. Уровень HbA1c составил $9,59 \pm 0,33\%$ у пациентов без нефринемии и $9,78 \pm 0,55\%$ у пациентов с нефринемией ($p > 0,05$). Средний гликемический профиль составил $9,08 \pm 0,30$ и $9,69 \pm 0,65$ ммоль/л соответственно ($p > 0,05$). При этом в обеих группах преобладали пациенты с декомпенсацией сахарного диабета: HbA1c $> 7,0\%$ был выявлен у $79,6\%$ больных без нефринемии и у $80,8\%$ больных с нефринемией. Отсутствие достоверной связи между нефринемией и уровнем HbA1c позволяет предположить, что нефрин отражает не только текущее состояние гликемического контроля, но и более глубокие структурные изменения клубочкового аппарата, что согласуется с современными представлениями о ранних биомаркерах диабетической болезни почек [10,12].

Особую научную значимость имеют результаты динамического наблюдения. У пациентов с нефринемией в течение трёх лет отмечалось прогрессирующее ухудшение функции почек. СКФ снизилась с $82,7 \pm 1,78$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ исходно до $73,1 \pm 1,98$ через 1 год, $65,4 \pm 2,11$ через 2 года и $58,2 \pm 2,36$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ через 3 года ($p < 0,001$). Одновременно уровень креатинина увеличился с $66,8 \pm 2,06$ до $86,8 \pm 5,12$ мкмоль/л, а мочевины — с $5,39 \pm 0,27$ до $6,8 \pm 0,35$ ммоль/л. Эти изменения свидетельствуют о постепенном снижении фильтрационной функции почек у пациентов, у которых исходно была выявлена нефринемия.

Наиболее выраженная динамика была выявлена со стороны микроальбуминурии. Исходный уровень микроальбумина у пациентов с нефринемией составлял $11,1 \pm 0,39$ мг/л, что соответствовало стадии нормоальбуминурии. Однако уже через 1 год показатель увеличился до $85,0 \pm 2,52$ мг/л, через 2 года — до $126,4 \pm 3,87$ мг/л, а через 3 года — до $184,7 \pm 5,64$ мг/л ($p < 0,001$). Таким образом, повышение нефрина предшествовало развитию микроальбуминурии, что подтверждает его прогностическое значение.

Полученные данные согласуются с результатами Petrică et al. [11], которые показали, что выявление подоцит-ассоциированных маркеров у пациентов с нормоальбуминурией может служить предиктором последующего развития клинически выраженной диабетической нефропатии. Аналогичные выводы представлены Handoka et al. [5] и Salem et al. [13], где подчёркивается, что ранние биомаркеры почечного повреждения могут использоваться для оценки риска прогрессирования диабетической болезни почек.

В течение трёхлетнего наблюдения у пациентов с нефринемией также отмечалось ухудшение метаболических показателей. Уровень HbA1c увеличился с $9,78 \pm 0,55\%$ до $10,9 \pm 0,52\%$, общий холестерин — с $3,72 \pm 0,10$ до $5,12 \pm 0,18$ ммоль/л, а триглицериды — с $0,81 \pm 0,09$ до $1,36 \pm 0,09$ ммоль/л. Наряду с этим наблюдалось повышение систолического артериального давления с $97,7 \pm 0,99$ до $112,8 \pm 1,14$ мм рт. ст. и диастолического артериального давления с $64,5 \pm 0,75$ до $79,2 \pm 0,71$ мм рт. ст. Данные изменения указывают на комплексный характер прогрессирования диабетического поражения почек, включающий нарушения углеводного, липидного и гемодинамического профиля.

Таким образом, результаты нашего исследования подтверждают, что нефрин является чувствительным маркером раннего повреждения подоцитов у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа. Его повышение выявляется уже на стадии нормоальбуминурии, когда показатели микроальбумина, креатинина, мочевины и СКФ ещё не имеют достоверных различий между группами. Трёхлетнее наблюдение показало, что наличие нефринемии ассоциируется с последующим снижением СКФ, ростом

микроальбуминурии и ухудшением метаболических показателей. Это позволяет рассматривать нефрин не только как ранний диагностический маркер, но и как прогностический показатель риска развития диабетической нефропатии у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа.

Выводы

1. У детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа повышение уровня нефрина в сыворотке крови выявляется уже на стадии нормоальбуминурии, что свидетельствует о раннем повреждении подоцитов и клубочкового аппарата почек.
2. Повышенный уровень нефрина обнаруживается при отсутствии достоверных изменений традиционных показателей функции почек (микроальбуминурии, креатинина, мочевины и СКФ), что подтверждает его высокую чувствительность в ранней диагностике диабетической нефропатии.
3. Наличие нефринемии ассоциируется с последующим снижением скорости клубочковой фильтрации и развитием микроальбуминурии, что позволяет рассматривать нефрин как перспективный ранний диагностический и прогностический маркер диабетической нефропатии у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа.

ЛИТЕРАТУРА

1. ElSayed N.A., Aleppo G., Bannuru R.R., et al. (2023). 14. *Children and Adolescents: Standards of Care in Diabetes—2024*. Diabetes Care, 47.
2. ElSayed N.A., McCoy R.G., Aleppo G., et al. (2024). 14. *Children and Adolescents: Standards of Care in Diabetes—2025*. Diabetes Care, 48.
3. Fu H. (2017). *Predicting potential biomarkers for early diabetic nephropathy in children with Type I Diabetes Mellitus*. University of Pittsburgh.
4. Ghobrial E.E., Said A.M., Shaheed G.F.A.E., Shaalan Y. (2022). Urinary N-Acetyl- β -D glucosaminidase (uNAG) levels as an early marker for diabetic nephropathy in children with type 1 diabetes. *Egyptian Pediatric Association Gazette*, 70(1).
5. Handoka N.M., Badr R.E., Shehata Y.F.M., Elbayaa D.A. (2026). Evaluation of urinary kidney injury molecule-1 as an early biomarker for diabetic nephropathy in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Egyptian Pediatric Association Gazette*, 74(1).
6. Mamilly L., Mastrandrea L.D., Vasquez C.M., et al. (2021). Evidence of Early Diabetic Nephropathy in Pediatric Type 1 Diabetes. *Frontiers in Endocrinology*, 12, 669954.
7. Mosallanejad A., Pournasiri Z., Saneifard H., et al. (2023). Microalbuminuria in Children with Type 1 Diabetes and Its Relationship with Body Mass Index, Hemoglobin A1c, and Age at Diabetes Onset. *Iranian Journal of Pediatrics*, 34(1).
8. Muntean C., Stârcea I.M., Bănescu C. (2022). Diabetic kidney disease in pediatric patients: A current review. *World Journal of Diabetes*, 13(8), 587–599.
9. Passanisi S., Piona C., Mancioffi V., et al. (2025). Optimal age, duration of diabetes and frequency of screening for diabetic nephropathy in children and youths with type 1 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 231, 113042.
10. Peczyńska J., Odyjewska E., Koszykowska K., et al. (2025). Cardiovascular risk factors and modern therapeutic strategies in children and adolescents with type 1 diabetes. *Frontiers in Endocrinology*, 16, 1638770.
11. Petrică L., Ursoniu S., Gădălean F., et al. (2017). Urinary podocyte-associated mRNA levels correlate with proximal tubule dysfunction in early diabetic nephropathy of type 2 diabetes mellitus. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 9(1), 31.
12. Sachan N., Dabas A., Mantan M., Dabla P.K. (2023). Urinary Biomarkers NGAL and Beta-2 Microglobulin for Detection of Diabetic Nephropathy in Type 1 Diabetes Mellitus. *Research Square*.

13. Salem N., Ismail W.M., Hendawy S.R., et al. (2024). Serum angiopoietin-2: a promising biomarker for early diabetic kidney disease in children and adolescents with type 1 diabetes. *European Journal of Pediatrics*, 183(9), 3853–3862.
14. Şambel I.T., Eren E., Bozyigit C., Sarandöl E. (2022). Serum Mindin, Nephlin and Podocalyxin Levels in Patients with Type 1 Diabetes: Are These New Markers to Detect the Development of Nephropathy? *Journal of Current Pediatrics*, 20(2), 147–154.
15. Trutin I., Bajić Ž., Turudić D., et al. (2022). Cystatin C, renal resistance index, and kidney injury molecule-1 are potential early predictors of diabetic kidney disease in children with type 1 diabetes. *Frontiers in Pediatrics*, 10, 962048.
16. Vikhrova I., Loboda A., Zmyslia I. (2024). Significance of Urinary Aminopeptidase N and Dipeptidyl Peptidase IV in Early Diagnosis of Kidney Damage in Children with Type 1 Diabetes Mellitus. *Eastern Ukrainian Medical Journal*, 12(4), 808–817.
17. Zeni L., Norden A.G.W., Prandi E., et al. (2022). Exploration of a panel of urine biomarkers of kidney disease in two paediatric cohorts with Type 1 diabetes mellitus of differing duration. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 14(1), 71.