



Агабабян И.Р., Рахмонова Н.Ш., Садыкова Ш.Ш.

Самаркандский государственный медицинский университет, Самарканд, Узбекистан

Раннее выявление нарушений скорости клубочковой фильтрации в зависимости от степени ожирения

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: руководитель – Агабабян И.Р.; сбор материала – Рахмонова Н.Ш.; дизайн исследования – Садыкова Ш.Ш.

Подана: 28.03.2022

Принята: 30.05.2022

Контакты: irina.agababyan17@mail.com, nilufar.raxmonova96@mail.com

Резюме

Ожирение повышает риск развития ряда коморбидных заболеваний, включая сердечно-сосудистые заболевания, хроническую болезнь почек, сахарный диабет, артериальную гипертензию, метаболический синдром. Ожирение хорошо известно как независимый фактор риска хронических заболеваний. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) является наилучшей рутинной доступной оценкой функции почек и имеет большое значение для наблюдения и лечения острых повреждений почек (ОПП) и хронической болезни почек (ХБП). Креатинин является наиболее часто используемым биомаркером СКФ. Уровень креатинина может зависеть от причин, не связанных с полом, мышечной массой, этнической принадлежностью и диетическими факторами. Цистатин является альтернативным биомаркером для оценки СКФ, который не зависит от мышечной массы, возраста и пола.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек (ХБП), скорость клубочковой фильтрации (СКФ), адипонектин, ожирение, индекс массы тела, цистатин С, инсулинорезистентность, сахарный диабет 2-го типа

Agababyan I., Rakhmonova N., Sadykova Sh.
Samarkand State Medical University, Samarkand, Uzbekistan

Identification of Early Disorders of Glomerular Filtration Rate Depending on the Degree of Obesity

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: supervisor – Agababyan I.; collection of material – Rakhmonova N.; research design – Sadykova Sh.

Submitted: 28.03.2022

Accepted: 30.05.2022

Contacts: irina.agababyan17@mail.com, nilufar.raxmonova96@mail.com

Abstract

Obesity increases the risk of developing a number of comorbid diseases, including cardiovascular disease, chronic kidney disease, diabetes mellitus, arterial hypertension, and metabolic syndrome. Obesity is well known as an independent risk factor for chronic disease. The glomerular filtration rate (GFR) is the best routine measure of kidney function available and is essential for monitoring and managing both acute kidney injury (AKI) and chronic kidney disease (CKD). Creatinine is the most commonly used GFR biomarker. Creatinine levels may be influenced by factors unrelated to detection such as gender, muscle mass, ethnicity, and dietary factors. Cystatin is an alternative biomarker for evaluating GFR that is independent of muscle mass, age, and gender.

Keywords: chronic kidney disease (CKD), glomerular filtration rate (GFR), adiponectin, obesity, body mass index, cystatin-C, insulin resistance, type 2 diabetes mellitus

Ожирение – хроническое рецидивирующее гетерогенное заболевание, развивающееся под влиянием генетических, физиологических и средовых факторов и характеризующееся избыточным накоплением жировой ткани, дисфункция которой приводит к многочисленным негативным последствиям. Количество людей с избыточным весом в современном мире увеличивается на 10% каждые 10 лет. Это позволило определить ожирение как неинфекционную эпидемию. В англоязычных источниках часто можно встретить термин «globesity» («глобальное ожирение»), наиболее точно отражающий остроту проблемы. По данным ВОЗ, в 2016 г. около 2 млрд человек в мире имеют избыточный вес и около 650 млн из них страдают ожирением [1].

Избыточный вес и ожирение представляют большую угрозу для здоровья населения в различных странах. Ожирение является одним из значительных факторов риска развития многих неинфекционных заболеваний, в том числе артериальной гипертензии, дислипидемии и некоторых видов рака [2]. Ожирение является пусковым фактором для диабета, связанного с инсулинорезистентностью (ИР). Инсулинорезистентность обычно связана с ожирением, которое является патофизиологическим фактором сахарного диабета 2-го типа (СД2). Чрезмерное увеличение жировой ткани из-за роста потребления питательных веществ и недостаточного расхода энергии считается ожирением. С другой стороны, сахарный диабет представляет собой сложное хроническое заболевание, проявляющееся высоким уровнем глюкозы в крови

или гипергликемией в результате дефицита секреции, действия инсулина или того и другого. Ожирение может вызывать хроническое слабовыраженное системное и локальное воспаление, которое приводит к возникновению инсулинорезистентности, связанной с сахарным диабетом, хотя механизм этого неясен. Кроме того, инсулинорезистентность и гиперинсулинемия могут способствовать развитию ожирения. Следовательно, цель этого обзора – выделить механизмы резистентности к инсулину, связанной с ожирением, при СД2 за счет индукции воспаления, дисфункции адипоцитов, окислительного стресса, стресса эндоплазматического ретикулума (стресс ЭР), старения, гипоксии и изменения генетического состава. Потому что понимание нарушения передачи сигналов инсулина, которое связано с диабетом, вызванным ожирением, может привести к лучшим фармакологическим стратегиям не только для лечения, но и для профилактики ожирения и СД2 [3].

ИР при ожирении проявляется в снижении индуцированного инсулином транспорта и метаболизма глюкозы в адипоцитах, скелетных мышцах и печени [4]. Эти функциональные дефекты частично обусловлены нарушением передачи сигнала инсулина во всех тканях-мишенях вследствие ингибирования транслокации и регуляции действия GLUT4, уменьшением числа рецепторов инсулина в миоцитах и адипоцитах, нарушением аутофосфорилирования рецепторов, снижением активности тирозинкиназы и фосфорилированием IRS. Также одним из механизмов развития сигнальных дефектов при ожирении может быть повышение экспрессии и активности ряда протеинтирозинфосфатаз, усиливающих на фоне хронического воспаления, которые дефосфорилируют субстраты рецепторов инсулина и таким образом прекращают передачу сигналов, которые, в свою очередь, способствуют развитию ИР. В некоторых исследованиях показана связь между уровнем адипонектина и развитием ИР. В ряде случаев наблюдалась обратная связь между уровнем адипонектина и показателями индекса HOMA-IR, ИМТ и окружностью талии [5]. В других было продемонстрировано, что у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе (НТГ) или СД2 уровень адипонектина значительно ниже [6]. Кроме того, имеются данные о влиянии лептина на секрецию инсулина при ожирении и ИР. Результаты ряда исследований демонстрируют положительную корреляцию между тяжестью гиперлептинемии и ИР у лиц с разным ИМТ [7].

Инсулинорезистентность присутствует даже на ранних стадиях ХБП [8], и ее распространенность увеличивается при дальнейшем снижении функции почек [9]. Хотя патофизиология инсулинорезистентности при уремии была признана и изучена на протяжении десятилетий, вопросы, касающиеся влияния умеренной ХБП и ожирения на инсулинорезистентность, остаются нерешенными.

На сегодняшний день существует около десяти различных методов диагностики ИР. Среди них выделяют прямые и косвенные методы оценки ИР. Каждый из них имеет свои преимущества и недостатки. «Золотым стандартом» диагностики ИР является эугликемический гиперинсулинемический клэмп-тест, который является наиболее информативным методом прямой диагностики с высоким уровнем чувствительности и специфичности. Суть метода заключается в повышении концентрации инсулина в крови путем инфузии инсулина со скоростью 1 ЕД/мин на 1 кг массы тела и одновременном внутривенном введении глюкозы для поддержания гликемического уровня около 5,5 ммоль/л. Количество вводимой глюкозы, необходимое для поддержания указанного гликемического уровня, будет отражать ее тканевой метаболизм,

опосредованный инсулином. Соответственно, чем более выражена ИР, тем меньше потребуется глюкозы. Однако этот метод достаточно трудоемок, связан с необходимостью инфузии экзогенного инсулина и сложен для реализации в повседневной клинической практике. Широкое применение в клинической практике нашли косвенные методы оценки ИР с использованием специальных расчетных показателей, основанных на соотношении концентраций глюкозы и инсулина как натощак, так и через 2 часа после нагрузки при проведении перорального теста на толерантность к глюкозе. В нашей стране наиболее часто используется показатель HOMA-IR (модель оценки гомеостаза), предложенный в 1985 г. [10]: $\text{уровень инсулина натощак (мкЕд/л)} \times \text{уровень глюкозы плазмы натощак (ммоль/л)} / 22,5$. Уровень индекса HOMA-IR более 2,7 свидетельствует о наличии ИР. Четких критериев интерпретации HOMA-IR нет, в исследованиях можно встретить разные показатели точки отсечки (75-й процентиль кумулятивного распределения населения), но всегда следует учитывать, что чем выше данный индекс ИР, тем более выражена ИР. Другой показатель ИР основан на липидном спектре – $\text{уровень триглицеридов (ТГ) (мг/дл)} / \text{уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП) (мг/дл)}$. При использовании указанных единиц измерения расчетный показатель более 3,5 свидетельствует о наличии ИР. Приведенные выше математические модели широко используются на практике, однако в силу своей вариативности их нельзя использовать для рутинного скрининга. Другой показатель ИР основан на липидном спектре – $\text{уровень триглицеридов (ТГ) (мг/дл)} / \text{уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) (мг/дл)}$. При использовании указанных единиц измерения расчетный показатель более 3,5 свидетельствует о наличии ИР. Приведенные выше математические модели широко используются на практике, однако из-за их изменчивости их нельзя использовать для рутинного скрининга.

В последние годы активно изучаются новые подходы к определению ИР. В частности, в 2007 г. был предложен показатель ИР с участием адипонектина (НОМА-АД) – соотношение НОМА-ИР и уровня адипонектина. В качестве порогового значения, указывающего на ИР, принято рассматривать уровень НОМА-АД более 0,95 [11]. В 2014 г. были опубликованы данные об использовании нового метаболического индекса (МИ) для определения ИР, учитывающего не только углеводный обмен, но и уровень ТГ и ХС-ЛПВП натощак. $\text{МИ} = \text{ТГ (ммоль/л)} \times \text{глюкоза (ммоль/л)} / \text{ХС-ЛПВП (ммоль/л)}$. ИР диагностируется при уровне МИ 7,0 и выше [12].

Толл-подобные рецепторы (TLR) относятся к семейству PRR, играют незаменимую роль во врожденном иммунитете и определяют повреждение тканей с помощью молекулярных паттернов, связанных с опасностью. Исследования показали, что среди различных типов TLR TLR2 и TLR4 играют роль в резистентности к инсулину, связанной с воспалением, при ожирении [13]. У мышей с ожирением и людей с диабетом экспрессия TLR4 в адипоцитах, гепатоцитах, мышцах и в гипоталамусе повышена и отрицательно влияет на чувствительность к инсулину [14]. Другое исследование также показало, что при ожирении метаболическая эндотоксемия запускает развитие воспаления и метаболических нарушений путем активации TLR4 в метаболических тканях [15]. С другой стороны, отмена TLR4 приводит к уменьшению окислительного стресса за счет метаболического перепрограммирования митохондрий висцерального жира [16]. Кроме того, были разработаны различные ингибиторы TLR для регулирования чрезмерного воспаления, низкомолекулярные ингибиторы, антитела, олигонуклеотиды, аналоги липида-А, микроРНК и новые наноингибиторы [17].

Для выявления патологических процессов при ожирении используются различные маркеры, в том числе цистатин С (цис-С) в качестве биомаркера ранних стадий почечной недостаточности (ТПН) [18] и адипонектин в качестве противовоспалительного маркера [19]. Cys-C представляет собой белок с низкой молекулярной массой (13 кДа), который является эндогенным ингибитором протеинкиназы, продуцируемым всеми ядродержащими клетками в организме человека на достаточно постоянном уровне. Cys-C свободно фильтруется в клубочках и почти полностью реабсорбируется в проксимальных канальцах [20]. Cys-C не зависит от возраста, пола, мышечной массы, этнических и воспалительных состояний [21]. Cys-C больше подходит для определения повреждения почек со снижением СКФ, чем клиренс креатинина. Национальный почечный фонд предлагает использовать cys-C для измерения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) при различных клинических состояниях у молодежи [22].

Цистатин С является важным белком, который не гликозилируется и фильтруется клубочками [24]. Он считается индикатором для оценки функции почек [25]. Данные свидетельствуют о потенциальной генетической связи между неалкогольной жировой болезнью печени и хронической болезнью почек у детей [26]. Исследования на взрослых показали положительную корреляцию между уровнем цистатина С и индексом массы тела (ИМТ) или окружностью талии (ОТ) [27]. Кроме того, некоторые данные свидетельствуют о том, что повышенный уровень цистатина С можно рассматривать как ранний прогностический индикатор сосудистого риска у детей с ожирением [28].

Скорость клубочковой фильтрации является наилучшей рутинной доступной оценкой функции почек и имеет большое значение для выявления и лечения как острого повреждения почек (ОПП), так и хронической болезни почек (ХБП). Потеря функции почек из-за снижения расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) связана с плохой выживаемостью [29]. Креатинин является наиболее часто используемым биомаркером рСКФ. Тем не менее, креатинин может варьироваться в зависимости от факторов, не связанных с функцией почек как таковой, таких как мышечная масса, пол, этническая принадлежность и диетические факторы [30, 31]. Цистатин С является альтернативным биомаркером для оценки рСКФ, который не зависит от мышечной массы и, таким образом, практически не зависит от возраста и пола [32, 33]. Тем не менее, креатинин является наиболее часто используемой оценкой рСКФ у пациентов в критическом состоянии [34, 35]. Пациенты в реанимации часто прикованы к постели и могут иметь потерю мышечной массы и измененные объемы распределения из-за тяжелого заболевания. Продолжающаяся потеря мышечной массы и низкое потребление белка могут вызвать снижение уровня креатинина в плазме, что может привести к потенциальному риску завышения рСКФ [36–38]. Поэтому можно предположить, что креатинин является менее информативным биомаркером при оценке рСКФ, чем цистатин С. С другой стороны, на цистатин С могут влиять кортизол, ожирение и другие традиционные факторы риска или, возможно, воспаление в критическом состоянии.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Alimjanovich R., Rubenova N., Abduvokhidova I. Specialized center for the patients with chronic heart failure-extension of life. *Questions of science and education*. 2021;22(147):14–24.
2. Agababayan I., Zhurakulov F., Ismoilova Yu. SARS-COV-2 koronavirus bo'lgan bemorlarni davolashda fenofibratning o'rni. *Journal of Cardiorespiratory Research*. 2022;3(1).
3. Soleeva S., Dzhabbarova N., Yarasheva Z. Clinical and functional state of patients with stable angina on the background of long-term use of atorvastatin. *International scientific review*. 2019;LXV:109–110.
4. Kayvan Khoramipour, Karim Chamari, Amirhosein Ahmadi Hekmatikar, Amirhosein Ziyayian, Shima Taherkhani, Nihal M. Elguindy, Nicola Luigi Bragazzi. Adiponectin: Structure, Physiological Functions, Role in Diseases, and Effects of Nutrition. *Nutrients*. 2021;13(4):1180. Published online 2021 Apr 2. doi: 10.3390/nu13041180.
5. Åkerfeldt T., Helmersson J. & Larsson A. Postsurgical inflammatory response is not associated with increased serum cystatin C values. *Clin. Biochem*. 2020;43, 1138–1140.
6. Alp Ikizler T., Cano N.J., Franch H. Prevention and treatment of protein energy wasting in chronic kidney disease patients: a consensus statement by the International Society of Renal Nutrition and Metabolism. *Kidney Int*. 2018;84:1096–1107.
7. Arcidiacono B., Chiefari E., Foryst-Ludwig A. Obesity-related hypoxia via miR-128 decreases insulin-receptor expression in human and mouse adipose tissue promoting systemic insulin resistance. *EBioMedicine*. 2020;1:55. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102912.
8. Sang Heon Suh, Tae Ryom Oh, Hong Sang Choi, Chang Seong Kim, Joongyub Lee, Yun Kyu Oh, Ji Yong Jung, Kyu-Beck Lee, Kook-Hwan Oh, Seong Kwon Ma, Eun Hui Bae, Soo Wan Kim. Association of High Serum Adiponectin Level With Adverse Cardiovascular Outcomes and Progression of Coronary Artery Calcification in Patients With Pre-dialysis Chronic Kidney Disease. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:789488. Published online 2022 Jan 13. doi: 10.3389/fcvm.2021.789488.
9. Barreto E.F., Rule A.D., Voils S.A., Kane-Gill S.L. Innovative Use of Novel Biomarkers to Improve the Safety of Renally Eliminated and Nephrotoxic Medications. *Pharmacotherapy*. 2018;38(8):794–803. doi: 10.1002/phar.2149.
10. Bell M. Cystatin C is correlated with mortality in patients with and without acute kidney injury. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2018;24:3096–3102.
11. Bikbov B., Purcell C.A., Levey A.S. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the global burden of disease study 2017. *The Lancet*. 2020;395:709–33. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30045-3.
12. Bothou C., Beuschlein F., Spyrgiorgi A. Links between aldosterone excess and metabolic complications: A comprehensive review. *Diabetes Metab*. 2020;46(1):1–7.
13. Brown J.C., Harhay M.O., Harhay M.N. The Value of Anthropometric Measures in Nutrition and Metabolism: Comment on Anthropometrically Predicted Visceral Adipose Tissue and Blood-Based Biomarkers: A Cross-Sectional Analysis. *Nutr Metab Insights*. 2019;12:1178638819831712.
14. Codoñer-Franch P., Ballester-Asensio E., Martínez-Pons L., Vallecillo-Hernández J., Navarro-Ruiz A., del Valle-Pérez R. Cardiometabolic Risk, and Body Composition in Severely Obese Children. *Pediatr Nephrol*. 2019;26(2):301–7. doi: 10.1007/s00467-010-1679-7.
15. De Luis D.A., Izaola O., Primo D., Gomez-Hoyos E., Ortola A., Lopez-Gomez J.J., Aller R. Role of rs1501299 variant in the adiponectin gene on total adiponectin levels, insulin resistance and weight loss after a Mediterranean hypocaloric diet. *Diabetes Res. Clin. Pract*. 2019;148:262–267. doi: 10.1016/j.diabres.2017.11.007.
16. Deacon C.F. *Physiology and Pharmacology of DPP-4 in Glucose Homeostasis and the Treatment of Type 2*.
17. Dharidharka V.R., Kwon C. & Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am. J. Kidney Dis*. 2020;40:221–226.
18. Di Sessa A., Guarino S., Passaro A.P., Liguori L., Umano G.R., Cirillo G. NAFLD and Renal Function in Children: Is There a Genetic Link? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;15(9):975–84. doi: 10.1080/17474124.2021.1906649.
19. Fliser D., Pacini G., Engelleiter R. Insulin resistance and hyperinsulinemia are already present in patients with incipient renal disease. *Kidney Int*. 2019;53:1343–1347.
20. Gao W., Xiong Y., Li Q. Inhibition of Toll-like receptor signaling as a promising therapy for inflammatory diseases: a journey from molecular to nanotherapeutics. *Front Physiol*. 2017;8:508–517. doi: 10.3389/fphys.2017.00508.
21. Henstridge D.C., Abildgaard J., Lindegaard B., Febbraio M.A. Metabolic control and sex: A focus on inflammatory-linked mediators. *Br J Pharmacol*. 2019;176(21):4193–4207.
22. Hossain T., Kundu S., Alam S.S., Nagarajan S. Epigenetic Modifications Associated with the Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2019;19(6):775–786.
23. Hsu C.Y., Chertow G.M. & Curhan G.C. Methodological issues in studying the epidemiology of mild to moderate chronic renal insufficiency. *Kidney Int*. 2020;61:1567–1576.
24. Huo Y-X., Wei W., Liu Y., Ma Y-N., Tao J-M., Wang N-N., Li X-F., Chen X. Serum Cystatin C Levels Are Associated With Obesity in Adolescents Aged 14–17 Years. *Front. Endocrinol*. 2022;13:816201. doi: 10.3389/fendo.2022.816201.
25. Ito R., Yamakage H., Kotani K., Wada H., Otani S., Yonezawa K. Comparison of cystatin C and creatinine-based estimated glomerular filtration rate to predict coronary heart disease risk in Japanese patients with obesity and diabetes. *Endocr J*. 2015;62(2):201–7.
26. Kellum J.A., Lameire N. & Group K. A. G. W. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (part 1). *Critical Care*. 2019;17:204.
27. Knight E.L., Verhave J.C., Spiegelman D., Hillege H.L., de Zeeuw D., Curhan G.C. Factors Influencing Serum Cystatin C Levels Other Than Renal Function and the Impact on Renal Function Measurement. *Kidney Int*. 2020;65(4):1416–21. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00517.x.
28. Lafarge J.C., Naour N., Clément K., Guerre-Millo M. Cathepsins and cystatin C in atherosclerosis and obesity. *Biochimie*. 2020;92(11):1580–6.
29. Laursen T.L., Hagemann C.A., Wei C., Kazankov K., Thomsen K.L., Knop F.K., Grønbaek H. Bariatric surgery in patients with non-alcoholic fatty liver disease – from pathophysiology to clinical effects. *World J Hepatol*. 2019;11(2):138–149.
30. Lavrenova E., Drapkina O. Insulin resistance in obesity: causes and consequences. *Obesity and metabolism*. 2020;17(1):48–55. doi: https://doi.org/10.14341/omet9759.
31. Lin H-Y., Shao-Wen W., Shen F.C. Abrogation of Toll-like receptor 4 (TLR4) mitigates obesity-induced oxidative stress, proinflammation, and insulin resistance through metabolic reprogramming of mitochondria in adipose tissue. *Antioxid Redox Signal*. 2020;33(2):1–60. doi: 10.1089/ars.2019.7737.
32. Lipcsey M., Furebring M., Robertsson S. & Larsson A. Significant differences when using creatinine, modification of diet in renal disease, or cystatin C for estimating glomerular filtration rate in ICU patients. *Upsala J. Med. Sci*. 2021;116:39–46.
33. Malek R., Hannat S., Nechadi A., Mekideche F.Z., Kaabeche M. Diabetes and Ramadan: A multicenter study in Algerian population. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019;150:322–330.
34. Marmarinos A., Garoufi A., Panagoulia A., Dimou S., Drakatos A., Paraskakis I. Cystatin-C levels in healthy children and adolescents: Influence of age, gender, body mass index and blood pressure. *Clin Biochem*. 2016;49(1):150–3.
35. Mathisen U.D. Estimated GFR associates with cardiovascular risk factors independently of measured GFR. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2021;22:927–937.
36. Matthews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 2020;28(7):412419. doi: https://doi.org/10.1007/bf00280883.
37. Melsom T. Estimated GFR is biased by non-traditional cardiovascular risk factors. *Am. J. Nephrol*. 2018;41:7–15.