УДК [616.447+616.61-002.2]-008:612.1:577.115

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.17.8.2021.246790>

Карлович Н.В.¹, Мохорт Т.В.¹ , Сазонова Е.Г.^{1,2}
¹Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь

²Государственное учреждение «Республиканский центр медицинской реабилитации и бальнеолечения», г. Минск, Республика Беларусь

Лептин и адипонектин у пациентов с хронической болезнью почек и вторичным гиперпаратиреозом

For citation: Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal. 2021;17(8):596-603. doi: 10.22141/2224-0721.17.8.2021.246790

Резюме. Актуальность. Результаты исследований по оценке уровней адипонектина, лептина и их соотношения при хронической болезни почек (ХБП) противоречивы. Предполагается, что гиперлептинемия и изменение клиренса адипонектина являются следствием снижения скорости клубочковой фильтрации, усугубляют почечные нарушения и могут влиять на прогноз выживаемости по причине кардиоваскулярных событий. Известно, что вторичный гиперпаратиреоз является наиболее частым осложнением ХБП, не только оказывающим влияние на фосфорно-кальцевый обмен и костную ткань, но и вносящим вклад в развитие патологических процессов с вовлечением иных гормонально-метаболических маркеров. Наи-больший интерес представляет оценка уровня адипоцитокінов при развитии вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ) на фоне ХБП как независимого фактора увеличения сердечно-сосудистых рисков. **Цель исследования:** оценка уровней адипоцитокінов (адипонектин, лептин) и их соотношения у пациентов с различными стадиями ХБП и их взаимосвязи с проявлениями ВГПТ. **Материалы и методы.** В одномоментное поперечное исследование были включены 160 человек с хронической почечной недостаточностью и 40 здоровых лиц в качестве группы сравнения. **Результаты.** Установлено снижение уровней лептина и увеличение доли пациентов с гиполептинемией при уменьшении скорости клубочковой фильтрации, что может быть важным фактором, определяющим нутритивный статус. Отмечено наличие корреляционных связей уровней лептина с индексом массы тела (ИМТ) ($p = 0,411$) и возрастом пациентов ($p = 0,189$), а также соотношений лептин/адипонектин и адипонектин/лептин ($p = 0,395$ и $p = -0,395$) с ИМТ у пациентов с ХБП, сохраняющиеся в подгруппах по стадиям почечной недостаточности. Выявлена взаимосвязь с полом для лептина и снижение его уровней ниже нормальных значений у лиц обоих полов. **Выводы.** Доля пациентов с гиперадипонектинемией была значимо выше у лиц с терминальной стадией ХБП по сравнению с пациентами на стадиях 1–2. У исследуемых пациентов не установлено статистически значимой взаимосвязи адипоцитокінов и уровней паратгормона с наличием ВГПТ.

Ключевые слова: адипонектин; лептин; хроническая болезнь почек; вторичный гиперпаратиреоз

Введение

Жировая ткань представляет собой активный эндокринный орган, продуцирующий гормоноподобные вещества — адипоцитокіны и имеющий рецепторы к значительному количеству гормонов [1, 2]. Адипонектин и лептин являются основными адипокинами, секретируемыми жировой тканью. Наиболее изучены эффекты данных адипоцитокінов при ожирении.

Установлена их роль в развитии дислипидемии, инсулинорезистентности, артериальной гипертензии (АГ), процессах атеросклероза и эндотелиальной дисфункции, синтезе воспалительных цитокинов [3–7]. В настоящее время соотношения адипонектин/лептин (АЛС) и лептин/адипонектин (ЛАС) рассматриваются как суррогатные маркеры гормональной дисфункции жировой ткани [3, 6].

© 2021. The Authors. This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

For correspondence: Natalia Karlovich, MD, PhD, Department of Endocrinology of Belarusian State Medical University, Nezavisimosti ave., 64, Minsk, 220040, Belarus; e-mail: natkarlovich@gmail.com; contact tel. +375296298143

Full list of authors information is available at the end of the article.

Результаты исследований по оценке уровней адипонектина, лептина и их соотношения при хронической болезни почек (ХБП) противоречивы. Предполагается, что гиперлептинемия и изменение клиренса адипонектина являются следствием снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ), усугубляют почечные нарушения и могут влиять на прогноз выживаемости по причине кардиоваскулярных событий [3, 7–9].

Известно, что вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ) является наиболее частым осложнением ХБП, не только оказывающим влияние на фосфорно-кальциевый обмен и костную ткань, но и вносящим вклад в развитие патологических процессов с вовлечением иных гормонально-метаболических маркеров [10]. Наибольший интерес представляет оценка уровня адипоцитокінов при развитии ВГПТ на фоне ХБП как независимого фактора увеличения сердечно-сосудистых рисков.

Цель исследования — определить уровни адипонектина, лептина, соотношение адипонектин/лептин, соотношение лептин/адипонектин у пациентов с различными стадиями ХБП и оценить их взаимосвязь со вторичным гиперпаратиреозом.

Материалы и методы

В одномоментное поперечное исследование были включены 200 человек (87 мужчин (43,5 %) и 113 женщин (56,5 %)): 160 человек с различными стадиями ХБП и 40 — без признаков ХБП (группа сравнения). Средний возраст участников исследования составил 41,6 (34,3–57,9) года; индекс массы тела (ИМТ) — 24,7 (21,2–27,8) кг/м².

Расчет СКФ производился по формуле Modification of Diet in Renal Disease 4 с использованием онлайн-калькулятора с последующей стратификацией стадий ХБП по уровню СКФ в соответствии с рекомендациями Национального почечного фонда [11, 12]. Основной причиной ХБП была диабетическая нефропатия — у 92 (57,5 %) пациентов. Среди других причин развития ХБП были хронический гломерулонефрит — 29 человек (18,1 %), АГ — 13 человек (8,1 %), врожденные аномалии развития мочевых путей (поликистоз почек, гипоплазия почек) — 11 человек (6,9 %); у оставшихся 15 человек (9,4 %) обнаружены хронический пиелонефрит, мочекаменная болезнь, интерстициальный нефрит.

Для первичного анализа пациентов с ХБП разделили на 6 подгрупп в зависимости от стадии ХБП: первая — 44 (27,5 %) пациента с ХБП С1–2, вторая — 27 (16,9 %) пациентов с ХБП С3, третья — 33 (20,6 %) пациента с ХБП С4, четвертая — 15 (9,4 %) человек с ХБП С5, не получающих заместительную почечную терапию, пятая — 30 (18,2 %) диализных пациентов, шестая — 11 (6,9 %) пациентов с почечным трансплантатом.

Концентрации лептина, адипонектина в сыворотке крови определяли на полуавтоматическом иммуноферментном планшетном анализаторе BRIO с использованием наборов реагентов производства Wuhan Fine Biotech (Китай); биохимический анализ крови, вклю-

чая показатели липидограммы (общий холестерин (ХС), холестерин липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХЛПВП) и триацилглицеролов (ТАГ)), уровни паратгормона (ПТГ) и витамина D, выполнен на автоматическом иммуноферментном анализаторе COBAS 6000 e601 с использованием диагностических наборов Roche Diagnostics (Германия).

Согласно инструкциям к используемым диагностическим наборам референтные интервалы для лептина составили 3,7–11,1 мкг/мл (женщины), 2,0–5,6 мкг/мл (мужчины), для адипонектина — представлены в табл. 1. Для унификации оценки уровней адипонектина определен его референтный интервал в границах 4,8–22,5 мкг/мл.

Статистическая обработка результатов исследования выполнена при помощи программы Statistica 10.0 с использованием непараметрических методов для количественных признаков (U-критерий Манна — Уитни, Н-тест Крускала — Уоллиса ANOVA, корреляционный анализ Спирмена). Результаты представлены в виде медианы (Me) и межквартильного размаха (LQ-UQ). За критический уровень статистической значимости принята вероятность безошибочного прогноза, равная 95 % ($p < 0,05$) [13].

Протокол исследования был одобрен Комитетом по биомедицинской этике учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» (протокол № 2 от 05.03.2021).

Результаты

Результаты оценки исследуемых показателей в когорте пациентов с ХБП и у лиц из группы сравнения представлены в табл. 2.

Точечные оценки средних значений уровня адипонектина у пациентов с общей группой ХБП были выше, чем в группе сравнения, однако различия не достигли требуемого уровня статистической значимости. Группы достоверно различались по значениям лептина: его медиана была выше у практически здоровых лиц. Уровни ПТГ были значимо выше у пациентов со снижением СКФ по сравнению с группой лиц с нормальной функцией почек.

Далее был проведен анализ адипоцитокінов, их соотношений, показателей липидограммы, ПТГ в подгруппах пациентов с различными стадиями ХБП, результаты представлены в табл. 3, 4.

Как следует из представленных в табл. 3 данных, имеется тенденция к росту медианы адипонектина при снижении функции почек, однако статистически значимых различий между группами не выявлено. В данном исследовании во всех подгруппах преобладали пациенты с нормальной массой тела, что позволяет предположить отсутствие значимых различий в антропометрических данных участников исследования. Кроме того, подгруппы различались по распространенности сахарного диабета как причины почечных нарушений: 44 человека (100,0 %) у пациентов с ХБП С1–2, 17 человек (63,0 %) при ХБП С3, 9 (27,3 %) — ХБП С4, 4 (26,7 %) — ХБП С5, 10 (33,3 %) — при по-

лучении диализной терапии, 8 (72,7 %) — среди лиц с трансплантированной почкой ($\chi^2 = 315,5$, $p < 0,001$). Возможно, такое распределение сахарного диабета в структуре причин почечной недостаточности в подгруппах с различной СКФ также могло повлиять на результат.

Установлено различие подгрупп по уровням лептина: при ХБП значения медианы были достоверно ниже, чем у практически здоровых лиц. При этом его уровни были сопоставимы на разных стадиях ХБП. С одной стороны, гиперлептинемия у пациентов с ожи-

рением может быть одним из факторов развития ХБП. С другой стороны, гиполептинемия у пациентов с выраженным снижением функции почек может являться одним из патофизиологических механизмов развития недостаточного нутритивного статуса.

Выявлены статистически достоверные различия по значениям соотношений лептин/адипонектин и адипонектин/лептин между пациентами с ХБП и группой сравнения, при этом в группах пациентов с различной СКФ данные различия нивелируются. С учетом выявленной гиполептинемии и тенденции к

Таблица 1. Референтные интервалы адипонектина

Признак	Женщины				Мужчины			
ИМТ, кг/м ²	< 25	25–30	> 30	Общ.	< 25	25–30	> 30	Общ.
Адипонектин, мкг/мл	8,2–19,0	5,3–22,5	7,6–15,2	13,2 ± 6,1	6,9–14,9	4,8–12,8	5,5–11,1	9,5 ± 3,9

Таблица 2. Исследуемые показатели у пациентов с ХБП и в группе сравнения

Признак	Me (LQ–UQ)		Статистическая значимость различий
	Пациенты с ХБП, n = 160	Группа сравнения, n = 40	
Адипонектин, мкг/мл	43,0 (26,6–60,7)	37,6 (28,3–44,0)	U = 2331,0; p = 0,074
Лептин, мкг/мл	0,7 (0,2–1,9)	5,1 (3,8–7,4)	U = 656,0; p < 0,001
АЛС	69,9 (16,5–209,2)	7,3 (4,3–9,8)	U = 488,0; p < 0,001
ЛАС	0,01 (0,0–0,06)	0,14 (0,10–0,23)	U = 488,0; p < 0,001
ПТГ, пг/мл	78,1 (43,3–239,9)	43,6 (33,2–54,7)	U = 1586,5; p < 0,001

Таблица 3. Оценка показателей адипоцитокинов в подгруппах пациентов с различными стадиями ХБП и в группе сравнения, Me (LQ–UQ)

Признак	Лептин, мкг/мл	Адипонектин, мкг/мл	ЛАС	АЛС	ИМТ, кг/м ²
0 (группа сравнения)	5,1 (3,8–7,4)	37,6 (28,3–44,0)	0,14 (0,10–0,23)	7,3 (4,3–9,8)	22,6 (20,2–27,2)
1 (ХБП 1–2)	0,7 (0,4–1,3)	35,0 (14,1–56,0)	0,02 (0,01–0,08)	43,6 (13,2–120,1)	25,3 (23,2–26,8)
2 (ХБП 3)	0,4 (0,3–1,9)	43,7 (37,5–48,7)	0,01 (0,1–0,06)	76,7 (17,7–177,8)	26,2 (22,6–29,3)
3 (ХБП 4)	1,1 (0,4–2,6)	42,7 (29,4–57,0)	0,02 (0,01–0,05)	52,3 (22,2–179,9)	24,2 (21,6–29,1)
4 (ХБП 5)	1,4 (0,9–6,6)	51,7 (33,6–85,2)	0,02 (0,01–0,04)	39,0 (22,3–85,3)	26,9 (23,5–28,5)
5 (ХБП 5Д)	0,3 (0,2–2,7)	45,3 (23,2–58,9)	0,01 (0,00–0,07)	93,9 (13,8–312,2)	25,4 (21,6–30,4)
6 (Т)	0,2 (0,1–1,1)	56,2 (34,2–88,0)	0,01 (0,00–0,02)	236,6 (76,3–710,4)	20,9 (18,5–25,1)
H; p	H = 60,7; p < 0,001	H = 11,7; p = 0,069	H = 56,9; p < 0,001	H = 56,9; p < 0,001	H = 14,9; p = 0,02
Статистическая значимость различий	$z_{0-1} = 5,8$; $p_{0-1} < 0,001$; $z_{0-2} = 5,1$; $p_{0-2} < 0,001$; $z_{0-3} = 4,2$; $p_{0-3} < 0,001$; $z_{0-5} = 5,6$; $p_{0-5} < 0,001$; $z_{0-6} = 5,0$; $p_{0-6} < 0,001$	–	$z_{0-1} = 5,0$; $p_{0-1} < 0,001$; $z_{0-2} = 4,8$; $p_{0-2} < 0,001$; $z_{0-3} = 4,8$; $p_{0-3} < 0,001$; $z_{0-4} = 3,3$; $p_{0-4} = 0,002$; $z_{0-5} = 5,4$; $p_{0-5} < 0,001$; $z_{0-6} = 5,1$; $p_{0-6} < 0,001$	$z_{0-1} = 5,0$; $p_{0-1} < 0,001$; $z_{0-2} = 4,8$; $p_{0-2} < 0,001$; $z_{0-3} = 4,8$; $p_{0-3} < 0,001$; $z_{0-4} = 3,3$; $p_{0-4} = 0,002$; $z_{0-5} = 5,4$; $p_{0-5} < 0,001$; $z_{0-6} = 5,1$; $p_{0-6} < 0,001$	–

гиперадипонектинемии для описания гормональной дисфункции жировой ткани у пациентов с ХБП обоснованно использовать АЛС.

Далее был проведен анализ распределения исследуемых пациентов по уровням адипонектина и лептина по отношению к границам референтных интервалов для используемых диагностических наборов. Установлено, что группа пациентов с ХБП и группа сравнения

достоверно различались по доле лиц с уровнем лептина ниже нижней границы нормальных значений (79,5 vs 5,1 %, $\chi^2 = 0,4$; $p < 0,001$). Для адипонектина подобных данных получено не было. В подгруппах пациентов с различными стадиями ХБП преобладали лица с гиполептинемией и гиперадипонектинемией. Отмечено, что среди пациентов с терминальной почечной недостаточностью (ХБП С4–5, включая пациентов

Таблица 4. Оценка показателей липидограммы и уровня ПТГ в подгруппах пациентов с различными стадиями ХБП и в группе сравнения, Ме (LQ-UQ)

Признак	ХС, ммоль/л	ЛПВП, ммоль/л	ЛПНП, ммоль/л	ТАГ, ммоль/л	ПТГ, пг/мл
0 (группа сравнения)	5,24 (4,5–5,7)	1,5 (1,2–1,7)	3,3 (2,7–3,8)	0,9 (0,7–1,2)	44,2 (31,7–50,8)
1 (ХБП 1–2)	5,1 (4,5–5,8)	1,6 (1,4–1,9)	3,0 (2,5–3,5)	0,9 (0,8–1,1)	38,2 (25,7–60,5)
2 (ХБП 3)	5,5 (4,9–6,6)	1,8 (1,3–2,1)	3,2 (2,6–4,3)	1,0 (0,8–1,4)	49,9 (28,0–67,0)
3 (ХБП 4)	5,6 (4,4–6,4)	1,2 (1,0–1,6)	3,4 (2,6–4,2)	1,4–1,2–2,0)	146,3 (107,7–238,5)
4 (ХБП 5)	5,2 (4,6–6,3)	1,2 (0,9–1,4)	3,5 (3,1–4,1)	1,5 (1,3–2,2)	300,2 (237,2–483,8)
5 (ХБП 5Д)	5,1 (4,6–6,2)	1,2 (1,0–1,6)	3,0 (2,7–4,2)	1,5 (1,2–2,1)	362,2 (136,1–562,3)
6 (Т)	5,2 (4,1–7,4)	1,7 (1,4–2,1)	4,1 (2,8–4,8)	1,1 (0,8–1,7)	97,9 (45,6–165,3)
Н; р	Н = 4,3; р = 0,634	Н = 26,0; р < 0,001	Н = 5,1; р = 0,529	Н = 40,9; р < 0,001	Н = 118,0; р < 0,001
Статистическая значимость различий	–	$z_{1-5} = 3,3$; $p_{1-5} = 0,020$; $z_{2-3} = 3,0$; $p_{2-3} = 0,048$; $z_{2-5} = 3,6$; $p_{2-5} = 0,008$	–	$z_{0-3} = 4,4$; $p_{0-3} < 0,001$; $z_{0-4} = 3,3$; $p_{0-4} = 0,020$; $z_{0-5} = 4,1$; $p_{0-5} < 0,001$; $z_{1-3} = 4,2$; $p_{1-3} = 0,001$; $z_{1-4} = 3,1$; $p_{1-4} = 0,034$; $z_{1-5} = 4,0$; $p_{1-5} = 0,002$; $z_{1-5} = 3,3$; $p_{1-5} = 0,020$; $z_{2-3} = 3,1$; $p_{2-3} = 0,040$	$z_{0-3} = 5,9$; $p_{0-3} < 0,001$; $z_{0-4} = 6,0$; $p_{0-4} < 0,001$; $z_{0-5} = 7,5$; $p_{0-5} < 0,001$; $z_{1-3} = 6,2$; $p_{1-3} < 0,001$; $z_{1-4} = 6,2$; $p_{1-4} < 0,001$; $z_{1-5} = 7,6$; $p_{1-5} < 0,001$; $z_{2-3} = 4,4$; $p_{2-3} < 0,001$; $z_{2-4} = 4,9$; $p_{2-4} < 0,001$; $z_{2-5} = 5,8$; $p_{2-5} < 0,001$

Таблица 5. Анализ показателей адипоцитокинов крови в группах пациентов в зависимости от наличия или отсутствия ВГПТ

Группы	Под- группы	Лептин		Адипонектин		АЛС	
		Ме (LQ-UQ)	Досто- верность различий	Ме (LQ-UQ)	Досто- верность различий	Ме (LQ-UQ)	Досто- верность различий
Все пациенты с ХБП	ВГПТ+	0,45 (0,20–2,23)	$U = 1373,5$; $p = 0,131$	41,8 (19,1–50,8)	$U = 1578,0$; $p = 0,144$	85,7 (17,7–330,4)	$U = 1090,0$; $p = 0,195$
	ВГПТ–	0,71 (0,29–1,79)		43,8 (27,5–71,7)		69,4 (15,1–179,9)	
Пациенты с СКФ ≥ 15 мл/мин	ВГПТ+	0,64 (0,21–2,31)	$U = 685,5$; $p = 0,964$	42,4 (16,1–49,9)	$U = 791,0$; $p = 0,378$	46,0 (16,5–330,8)	$U = 459,0$; $p = 0,910$
	ВГПТ–	0,70 (0,40–1,54)		42,7 (27,3–69,3)		61,0 (16,2–178,1)	
Пациенты с СКФ < 15 мл/мин	ВГПТ+	0,23 (0,15–1,51)	$U = 119,0$; $p = 0,160$	36,6 (26,6–58,4)	$U = 140,5$; $p = 0,271$	144,3 (46,6–330,1)	$U = 126,0$; $p = 0,469$
	ВГПТ–	0,82 (0,24–5,69)		48,6 (29,1–90,9)		80,6 (14,6–288,6)	

на диализе и после трансплантации почки) выявлена большая доля лиц со значениями адипонектина выше верхней границы референтного интервала по сравнению с начальными стадиями (ХБП С1–3): 87,3 vs 68,8 % ($\chi^2 = 8,8$; $p = 0,003$). Подгруппы 1 и 4 также различались по структуре распределения значений адипонектина: доля лиц с гиперадипонектинемией была больше при прогрессировании почечных нарушений (91,7 vs 60,0 %, $\chi^2 = 0,1$, $p = 0,038$). К лимитирующим факторам можно отнести небольшой объем подгрупп, используемых для субанализа.

При проведении корреляционного анализа как в группе сравнения, так и в группе пациентов с ХБП не было обнаружено зависимости уровней адипонектина от других исследуемых параметров (ИМТ, возраст пациентов, липидограмма, ПТГ, витамин D, маркеры фосфорно-кальциевого обмена).

У лиц с ХБП выявлены достаточно слабые корреляционные связи уровней адипонектина и креатинина сыворотки ($\rho = 0,188$), СКФ ($\rho = -0,262$); обнаружена взаимосвязь лептина с ИМТ ($\rho = 0,411$), возрастом пациентов ($\rho = 0,189$). Подобные корреляции с ИМТ также отмечены для расчетных показателей ЛАС и АЛС ($\rho = 0,395$ и $\rho = -0,395$). Для практически здоровых лиц установлены корреляционные связи уровней лептина с ИМТ ($\rho = -0,375$), массой тела ($\rho = -0,420$), креатинином сыворотки ($\rho = -0,454$), ЛПВП ($\rho = 0,370$), ТАГ ($\rho = -0,352$).

У лиц с ХБП С4 выявлены корреляции уровней адипонектина и ХС ($\rho = -0,389$); ИМТ со значениями лептина ($\rho = 0,625$), ЛАС ($\rho = 0,669$), АЛС ($\rho = -0,669$). В подгруппе пациентов с терминальной додиализной стадией отмечена взаимозависимость уровней адипонектина и ЛПВП ($\rho = -0,778$). Пациенты на диализной терапии характеризовались наличием корреляционных связей ИМТ со значениями лептина ($\rho = 0,425$), ЛАС ($\rho = 0,519$), АЛС ($\rho = -0,519$). Кроме того, для них была получена взаимосвязь возраста пациентов с концентрацией лептина в сыворотке крови ($\rho = 0,438$). У пациентов с трансплантированной почкой установлены следующие корреляции: уровней адипонектина и ХС ($\rho = 0,691$), лептина и кальция ($\rho = 0,786$).

Сравнительный анализ показал, что группы пациентов с различными стадиями ХБП были сопоставимы по ИМТ, ХС и ЛПНП. При этом медианы ЛПНП значимо выходили за рамки рекомендованных целевых значений для пациентов с различными стадиями ХБП, относящихся к лицам с высоким и крайне высоким кардиоваскулярным риском [16]. Установлены различия подгрупп по уровням ЛПВП и ТАГ.

В настоящем исследовании у практически здоровых лиц данная взаимосвязь с половой принадлежностью была отмечена только для лептина ($\rho = 0,468$; $p < 0,05$): у мужчин — 3,9 (2,8–5,0) мкг/мл, у женщин — 6,2 (5,2–7,9) мкг/мл ($U = 91,5$; $p = 0,004$), что соответствует нормальным значениям. В группе пациентов с ХБП уровни лептина у лиц обоих полов ($\rho = 0,270$; $p < 0,05$) были значимо ниже границ референтного интервала для используемых диагностических наборов: мужчины 0,4 (0,2–1,3) мкг/мл, женщины — 0,9 (0,3–3,3) мкг/мл

($U = 1332,5$; $p = 0,002$); АЛС — мужчины 128,3 (39,0–330,0), женщины 33,8 (13,5–142,2) ($U = 1015,0$; $p = 0,006$); ЛАС — мужчины 0,01 (0,003–0,026), женщины 0,03 (0,007–0,074) ($U = 1015,0$; $p = 0,006$).

В нашем исследовании установлены различия групп по уровням ПТГ. Было проведено сравнение уровней адипоцитокинов и АЛС при разделении на подгруппы с наличием или отсутствием ВГПТ и расчетом коэффициента корреляции. Для диагностики ВГПТ были применены установленные нами ранее критерии [15]. Верхний предел референтного интервала уровня ПТГ у пациентов с ХБП (СКФ > 35 мл/мин) совпадает с общепопуляционным. Для пациентов с ХБП и СКФ 15–35 мл/мин верхний предел референтного интервала уровня ПТГ составляет 185 пг/мл (в 3 раза превышает общепопуляционный), а для пациентов с ХБП и СКФ < 15 мл/мин — 500 пг/мл (в 7,5 раза превышает общепопуляционный). С учетом небольшого числа пациентов в подгруппах анализ проведен в общей группе пациентов с ХБП, а также у пациентов с СКФ ≥ 15 мл/мин и < 15 мл/мин. Результаты представлены в табл. 5.

Как следует из табл. 5, статистически значимых различий показателей адипоцитокинов у пациентов с ХБП, в том числе с различными стадиями, в подгруппах с наличием и отсутствием ВГПТ установлено не было. Это подтверждает приведенные выше результаты корреляционного анализа. Вместе с тем установлены четкие тенденции к более низким показателям лептина крови у пациентов с ВГПТ и более высоким — АЛС. С учетом относительно небольших размеров подгрупп с наличием и отсутствием ВГПТ у пациентов с различными стадиями ХБП в нашем исследовании для получения убедительных доказательств наличия или отсутствия описанной выше тенденции необходимы дальнейшие исследования.

Обсуждение

В проведенном исследовании установлено, что точечные оценки средних значений уровня адипонектина у пациентов с общей группой ХБП были выше, чем в группе сравнения. При этом различия не достигли требуемого уровня статистической значимости. Группы достоверно различались по значениям лептина: его медиана была выше у практически здоровых лиц. Согласно немногочисленным литературным данным, у пациентов с ХБП описана гиперадипонектинемия и гиперлептинемия, обсуждается, что эти феномены патофизиологически связывают ХБП и ожирение [3, 14]. Уровни ПТГ были значимо выше у пациентов со снижением СКФ по сравнению с группой лиц с нормальной функцией почек, что соотносится с ранее установленными закономерностями [15].

Наблюдается тенденция к росту медианы адипонектина при снижении функции почек, однако статистически значимых различий между группами не выявлено. Как известно, в общей популяции установлена тесная корреляция уровней адипонектина и ИМТ [17]. В нашем исследовании во всех подгруппах преобладали пациенты с нормальной массой тела, что

позволяет предположить отсутствие значимых различий в антропометрических данных участников исследования. Возможно, такое распределение сахарного диабета в структуре причин почечной недостаточности в подгруппах с различной СКФ также могло повлиять на результат, что подтверждается собственными ранее опубликованными данными по оценке уровней адипонектина у лиц с диабетическим генезом ХБП [18]. Также имеет значение относительно небольшой размер исследуемых выборок.

Установлено, что при ХБП значения медианы лептина были достоверно ниже, чем у практически здоровых лиц. При этом его уровни были сопоставимы на разных стадиях ХБП, что имеет расхождения с данными литературных источников, свидетельствующими о гиперлептинемии у пациентов с ХБП. В опубликованных исследованиях проанализированы выборки пациентов преимущественно с избыточной массой тела и ранними стадиями ХБП, отмечена взаимосвязь ожирения, гиперлептинемии и развития ХБП [3, 14]. Вероятно, отсутствие гиперлептинемии при снижении почечного клиренса в нашем исследовании связано с тем, что пациенты не имели ожирения, так как секреция лептина в большей степени зависит от пропорций жировой ткани. В работе J. Zhang et al. при анализе пациентов с терминальной стадией ХБП показана ассоциация низкого уровня лептина с нутритивным статусом пациентов [19]. Наши данные подтверждают данный тезис. Гиперлептинемия у пациентов с ожирением может быть одним из факторов развития ХБП, а гиполептинемия у пациентов с выраженным снижением функции почек может являться одним из патофизиологических механизмов развития недостаточного нутритивного статуса.

Известно, что для адипоцитокинов характерны различия в зависимости от пола [1]. В настоящем исследовании у практически здоровых лиц данная взаимосвязь с половой принадлежностью была отмечена только для лептина, что соответствует нормальным значениям.

В нашем исследовании получены различия групп по уровням ПТГ, которые являются ожидаемыми и обоснованными ввиду патофизиологических процессов, приводящих к развитию ВГПТ на фоне ХБП [10]. С учетом имеющихся литературных данных нами было предположено, что, возможно, существуют различия в уровнях адипоцитокинов в зависимости от наличия либо отсутствия ВГПТ [19, 20].

В исследовании Y. Jiang et al. показано, что для пациентов с терминальной стадией ХБП и ВГПТ характерна гиполептинемия, причем уровень лептина возрастает после успешной паратиреоидэктомии; это сопровождается улучшением статуса питания и течением анемии [20].

Выводы

Установлено снижение уровней лептина и увеличение доли пациентов с гиполептинемией при уменьшении СКФ. Это может быть важным фактором, определяющим статус питания у пациентов с ХБП.

Отмечено наличие корреляционных связей уровней лептина с ИМТ ($\rho = 0,411$) и возрастом пациентов ($\rho = 0,189$), а также ЛАС и АЛС ($\rho = 0,395$ и $\rho = -0,395$) с ИМТ у пациентов с ХБП, сохраняющихся в подгруппах по стадиям почечной недостаточности.

Выявлена взаимосвязь с полом для лептина и снижение его уровней ниже нормальных значений у обоих полов в группе пациентов с ХБП.

Доля пациентов с гиперлептинемией была значимо выше среди лиц с терминальной стадией ХБП по сравнению с пациентами на стадиях С1–2.

У исследуемых пациентов с ХБП не установлено статистически значимой взаимосвязи адипоцитокинов с уровнем ПТГ и наличием ВГПТ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии какого-либо конфликта интересов и собственной финансовой заинтересованности при подготовке данной статьи.

Информация о вкладе авторов: Карлович Н.В. — сбор и обработка материалов; концепция и дизайн исследования; анализ полученных данных; написание текста; Мохорт Т.В. — анализ полученных данных, написание текста; Сазонова Е.Г. — сбор и обработка материалов, анализ полученных данных, написание текста.

References

1. Frühbeck G, Catalán V, Rodríguez A, Gómez-Ambrosi J. Adiponectin-leptin ratio: A promising index to estimate adipose tissue dysfunction. Relation with obesity-associated cardiometabolic risk. *Adipocyte*. 2018 Jan 2;7(1):57-62. doi: 10.1080/21623945.2017.1402151.
2. GBD 2015 Obesity Collaborators, Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, et al. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med*. 2017 Jul 6;377(1):13-27. doi: 10.1056/NEJMoa1614362.
3. Lim CC, Teo BW, Tai ES, et al. Elevated serum leptin, adiponectin and leptin to adiponectin ratio is associated with chronic kidney disease in Asian adults. *PLoS One*. 2015 Mar 20;10(3):e0122009. doi: 10.1371/journal.pone.0122009.
4. Wannamethee SG, Tchernova J, Whincup P, et al. Plasma leptin: associations with metabolic, inflammatory and haemostatic risk factors for cardiovascular disease. *Atherosclerosis*. 2007 Apr;191(2):418-26. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2006.04.012.
5. Spranger J, Kroke A, Möhlig M, et al. Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus. *Lancet*. 2003 Jan 18;361(9353):226-8. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12255-6.
6. Lee KW, Shin D. Prospective Associations of Serum Adiponectin, Leptin, and Leptin-Adiponectin Ratio with Incidence of Metabolic Syndrome: The Korean Genome and Epidemiology Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 May 8;17(9):3287. doi: 10.3390/ijerph17093287.
7. Lee JM, Kim SR, Yoo SJ, Hong OK, Son HS, Chang SA. The relationship between adipokines, metabolic parameters and insulin resistance in patients with metabolic syndrome and type 2 diabetes. *J Int Med Res*. 2009 Nov-Dec;37(6):1803-12. doi: 10.1177/147323000903700616.
8. Alnaggar ARLR, Sayed M, El-Deena KE, Gomaa M, Hamed Y. Evaluation of serum adiponectin levels in diabetic ne-

phropathy. *Diabetes Metab Syndr.* 2019 Jan-Feb;13(1):128-131. doi: 10.1016/j.dsx.2018.04.035.

9. Hyun YY, Lee KB, Oh KH, et al; Representing KNOW-CKD Study Group. Serum adiponectin and protein-energy wasting in predialysis chronic kidney disease. *Nutrition.* 2017 Jan;33:254-260. doi: 10.1016/j.nut.2016.06.014.

10. Karlovich NV, Mohort TV. Secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease: monograph. Minsk: UO BSMU; 2021. 177 p. (in Russian).

11. Levey AS, Coresh J, Greene T, et al; Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2006 Aug 15;145(4):247-54. doi: 10.7326/0003-4819-145-4-200608150-00004.

12. Stevens PE, Levin A; Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med.* 2013 Jun 4;158(11):825-30. doi: 10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007.

13. Sprent P. Statistics in medical research. *Swiss Med Wkly.* 2003 Oct 11;133(39-40):522-9.

14. Shankar A, Syamala S, Xiao J, Muntner P. Relationship between Plasma Leptin Level and Chronic Kidney Disease. *Int J Nephrol.* 2012;2012:269532. doi: 10.1155/2012/269532.

15. Karlovich NV, Spiridonova OS, Sazonova EG, Mokhort TV. Determination of the parathyroid hormone reference interval in patients with different stages of the chronic kidney disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus, Medical series.* 2021;18(2):186-195. (In Russian). doi: 10.29235/1814-6023-

2021-18-2-186-195.

16. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020 Jan 1;41(1):111-188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.

17. Fang H, Judd RL. Adiponectin Regulation and Function. *Compr Physiol.* 2018 Jun 18;8(3):1031-1063. doi: 10.1002/cphy.c170046.

18. Vasilkova O, Mokhort T, Naumenko E, Korotayeva L, Filitsova N. Insulin-Like Growth Factor-1 and Chronic Kidney Disease in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2019;15(1):3-9. doi: 10.22141/2224-0721.15.1.2019.158685.

19. Zhang J, Wang N. Leptin in chronic kidney disease: a link between hematopoiesis, bone metabolism, and nutrition. *Int Urol Nephrol.* 2014 Jun;46(6):1169-74. doi: 10.1007/s11255-013-0623-8.

20. Jiang Y, Shen Z, Zhang J, et al. Parathyroidectomy Increases Heart Rate Variability and Leptin Levels in Patients with Stage 5 Chronic Kidney Disease. *Am J Nephrol.* 2016;44(3):245-54. doi: 10.1159/000449018.

Получено/Received 29.10.2021

Рецензировано/Revised 23.11.2021

Принято в печать/Accepted 01.12.2021 ■

Information about authors

N.V. Karlovich, MD, PhD, Department of Endocrinology of Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus; e-mail: natkarlovich@gmail.com; contact tel. +375296298143

T.V. Mokhort, MD, PhD, DSC, Professor, head of endocrinology department of Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus; e-mail: tatsianamokhort@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-5040-3460

E.G. Sazonova, MD, PhD student, Republican Center of Medical Rehabilitation and Balneotherapy, Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus; e-mail: trofi_elena@mail.ru

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and their own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript.

Information on the contribution of the authors: N. Karlovich — collection and processing of materials, research concept and design, analysis of the data obtained, writing the text; T. Mokhort — analysis of the data obtained, writing the text; E. Sazonova — collection and processing of materials, analysis of the data obtained, writing the text.

N. Karlovich¹, T. Mokhort¹, E. Sazonova^{1,2}

¹Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

²Republican Center of Medical Rehabilitation and Balneotherapy, Minsk, Belarus

Leptin and adiponectin in patients with chronic kidney disease and secondary hyperparathyroidism

Abstract. Background. The results of studies evaluating the levels of adiponectin, leptin and their ratios in chronic kidney disease (CKD) are conflicting. It is assumed that hyperleptinemia and changes in adiponectin clearance are consequences of a decrease in the glomerular filtration rate, they exacerbate renal impairment and may affect the prognosis of survival due to cardiovascular events. It is known that secondary hyperparathyroidism is the most frequent complication of CKD, which not only affects calcium-phosphorus metabolism and bone tissue, but also contributes to the development of pathological processes involving other hormonal and metabolic markers. Of greatest interest is the assessment of adipocytokine levels in the development of secondary hyperparathyroidism against the background

of CKD as an independent factor of increasing cardiovascular risks. The purpose of the study was to assess adipocytokine levels (adiponectin, leptin) and their ratios in patients with different stages of chronic kidney disease and their relationship with manifestations of secondary hyperparathyroidism. **Materials and methods.** This cross-sectional study enrolled 160 people with CKD and 40 healthy individuals as a comparison group. **Results.** Leptin level reduction and an increase in the proportion of patients with hypoleptinemia with a decrease in the glomerular filtration rate were found, which may be an important factor determining nutritional status. Correlations were revealed between leptin level, body mass index ($p = 0.411$) and patients' age ($p = 0.189$), as well as between leptin/adiponectin and ad-

iponectin/leptin ratios ($p = 0.395$ and $p = -0.395$) and body mass index in patients with CKD persisting in subgroups by stage of renal failure. A relationship was found with sex for leptin and a decrease in its levels below normal values in both men and women. **Conclusions.** The proportion of patients with hyperadiponectinemia was significantly higher among those with end-

stage CKD compared to patients with stages 1–2. There was no statistically significant relationship between adipocytokine and parathyroid hormone levels and the presence of secondary hyperparathyroidism in patients examined.

Keywords: adiponectin; leptin; chronic kidney disease; secondary hyperparathyroidism

Карлович Н.В.¹, Мохорт Т.В.¹, Сазонова Є.Г.^{1,2}

¹Установа освіти «Білоруський державний медичний університет», м. Мінськ, Республіка Білорусь

²Державна установа «Республіканський центр медичної реабілітації та бальнеолікування», м. Мінськ, Республіка Білорусь

Лептин та адипонектин у пацієнтів із хронічною хворобою нирок та вторинним гіперпаратиреозом

Резюме. Актуальність. Результати досліджень щодо оцінки рівнів адипонектину, лептину та їх співвідношення при хронічній хворобі нирок (ХХН) суперечливі. Передбачається, що гіперлептинемія та зміна кліренсу адипонектину є наслідком зниження швидкості клубочкової фільтрації, посилюють ниркові порушення та можуть впливати на прогноз виживання через кардіоваскулярні події. Відомо, що вторинний гіперпаратиреоз є найчастішим ускладненням ХХН, що не тільки впливає на фосфорно-кальцієвий обмін і кісткову тканину, але й здійснює внесок у розвиток патологічних процесів із залученням інших гормонально-метаболічних маркерів. Найбільший інтерес становить оцінка рівня адипоцитокінів при розвитку вторинного гіперпаратиреозу (ВГПТ) на тлі ХХН як незалежного фактора збільшення серцево-судинних ризиків. **Мета дослідження:** оцінка рівнів адипоцитокінів (адипонектин, лептин) та їх співвідношень у пацієнтів із різними стадіями ХХН та їх взаємозв'язку з проявами ВГПТ. **Матеріали та методи.** До одномоментного поперечного дослідження було включено 160 осіб із хронічною нирковою недостатні-

стю та 40 здорових осіб як групу порівняння. **Результати.** Встановлено зниження рівнів лептину та збільшення частки пацієнтів із гіполептинемією при зменшенні швидкості клубочкової фільтрації, що може бути важливим фактором, який визначає нутритивний статус. Відзначено наявність кореляційних зв'язків рівнів лептину з індексом маси тіла (ІМТ) ($p = 0,411$) та віком пацієнтів ($p = 0,189$), а також співвідношень лептин/адипонектин та адипонектин/лептин ($p = 0,395$ та $p = -0,395$) у пацієнтів зі ХХН, що зберігається у підгрупах за стадіями ниркової недостатності. Виявлено взаємозв'язок із статтю для лептину та зниження його рівнів нижче нормальних значень в осіб обох статей. **Висновки.** Частка пацієнтів із гіперадипонектинемією була значно вищою в осіб із термінальною стадією ХХН порівняно з пацієнтами на стадіях 1–2. У досліджуваних пацієнтів не встановлено статистично значущого взаємозв'язку адипоцитокінів та рівнів паратгормону з наявністю ВГПТ.

Ключові слова: адипонектин; лептин; хронічна хвороба нирок; вторинний гіперпаратиреоз