

Улога на метаболичниот синдром во развој и прогресија на хроничната бубрежна слабост

Татјана Бајрактарова Прошева^{1*}, Лилјана Тозија²

¹Клиничка болница Штип, Штип, Република Македонија; ²Универзитетска клиника за нефрологија, Медицински факултет, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ – Скопје, Скопје, Република Македонија

Извадок

Цитирање: Бајрактарова Прошева Т, Тозија Л. Улога на метаболичниот синдром во развој и прогресија на хроничната бубрежна слабост. Макед Мед Електр С. 2015 Јул 11; 2015; 50005:9.
http://dx.doi.org/10.3889/mmej.2015.50005

Клучни зборови: Метаболички синдром; хронична бубрежна болест; обезност; инсулинска резистенција; хипертензија; дислипидемија.

Кореспонденција: Д-р Татјана Бајрактарова Прошева. Клиничка болница Штип, Штип, Република Македонија. E-mail: tproseva@yahoo.com

Примено: 06-Фев-2015; **Ревидирано:** 10-Фев-2015; **Прифатено:** 14-Мар-2015; **Објавено:** 11-Јул-2015

Печатарски права: © 2015 Татјана Бајрактарова Прошева, Лилјана Тозија. Оваа статија е со отворен пристап дистрибуирана под условите на Нелокализирана лиценца (CC BY 3.0), која овозможува неограничена употреба, дистрибуција и репродукција на било кој медиум, доколку се цитираат оригиналните(ите) автор(и) и изворот.

Конкурентски интереси: Авторот изјавува дека нема конкурентски интереси.

Метаболичкиот синдром станува се поголем здравствен проблем во светот, како во земјите во развој така и во високо развиените земји. Познато е дека компонентите на метаболичкиот синдром (обезност, хипертензија, хиперлипидемија и инсулинска резистенција) ја зголемуваат инциденцата, а со тоа и морбидитетот и морталитетот на кардиоваскуларните заболувања. Постојат студии кои укажуваат и на асоцијација на метаболичкиот синдром со развојот и прогресијата на хроничната бубрежна болест. Корелацијата на поединечните ентитети на метаболичкиот синдром како што е хипертензијата и инсулинската резистенција со последователен развој на тип 2 дијабетес мелитус, со развојот на хроничната бубрежна слабост е добро позната, но сеуште има дилеми и се дискутира за ефектот на метаболичкиот синдром како целина врз нарушувањето на бубрежната функција. Во можните механизми кои ја оштетуваат бубрежната функција се вбројуваат инсулинската резистенција и оксидативниот стрес, микроваскуларното оштетување и исхемија на бубрезите.

Целта на овој прегледен труд е да се систематизираат податоците добиени од студиите кои укажуваат на поврзаност на овие две патолошки состојби за подобро да се разбере како компонентите на метаболичкиот синдром влијаат на прогресијата на хроничната бубрежна болест, намалувањето на гломеруларната филтрациона рата и патофизиолошките промени на бубрезите асоцирани со метаболички синдром.

Во трудот се опфатени понови сознанија и наоди и нивна примена во третманот на метаболичкиот синдром асоциран со ХББ што вклучува редукција на телесна тежина, промена на животниот стил со соодветно модифицирана диета и физичка активност.

The Role of Metabolic Syndrome in the Development and Progression of Chronic Renal Failure

Tatjana Bajraktarova Proseva^{1*}, Liljana Tozija²

¹Clinical Hospital Shtip, Shtip, Republic of Macedonia; ²University Clinic of Nephrology, Faculty of Medicine, Ss Cyril and Methodius University of Skopje, Skopje, Republic of Macedonia

Abstract

Citation: Bajraktarova Proseva T, Tozija L. [The Role of Metabolic Syndrome in the Development and Progression of Chronic Renal Failure]. Maced Med Electr J. 2015 Jul 11; 2015;50005:9. [Macedonian]
http://dx.doi.org/10.3889/mmej.2015.50005

Key words: Metabolic syndrome; chronic renal disease; obesity; insulin resistance; hypertension; dyslipidemia.

Correspondence: Dr. Tatjana Bajraktarova Proseva. Clinical Hospital Shtip, Shtip, Republic of Macedonia. E-mail: tproseva@yahoo.com

Received: 06-Feb-2015; **Revised:** 10-Feb-2015; **Accepted:** 14-Mar-2015; **Published:** 11-Jul-2015

Copyright: © 2015 Tatjana Bajraktarova Proseva, Liljana Tozija. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY 3.0), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited.

Competing Interests: The authors have declared that no competing interests exist.

The metabolic syndrome has become an increasing health problem in the world, both, in developing and in developed countries. It is well known that the metabolic syndrome components (obesity, hypertension, hyperlipidemia and insulin resistance) increases the incidence and therefore the morbidity and mortality caused by cardiovascular diseases. There are studies that also suggest the association between the metabolic syndrome and the development and progression of chronic renal disease. The correlation between the single entities of the metabolic syndrome such as hypertension and insulin resistance in the development of chronic renal failure is well known, but there are still dilemmas and discussions about the effect of the complete metabolic syndrome in the renal function impairment. The possible renal function damaging mechanisms includes insulin resistance, oxidative stress, microvascular damage and ischemia of the kidneys.

The aim of this article is to systematize the data collected from studies that suggest association of these two pathological conditions, to better understanding how the components of the metabolic syndrome affect the progression of chronic renal disease, the reduction in the glomerular filtration rate and the renal pathophysiological changes.

The present article comprises recent information and findings and their application in the treatment of metabolic syndrome associated with CKD including reduction of body weight, lifestyle change with a modified diet and adequate physical activity.

Вовед

Метаболичкиот синдром, претходно познат како Syndrome X, е комбинација од метаболички абнормалности кои за прв пат ги опишал Reaven во 1988 година [1] и ги претставил како ризик фактор за развој на кардиоваскуларни заболувања (КВС), иако поединечните патолошки состојби како тип 2 дијабетес мелитус, артериска хипертензија, дислипидемија и обезност се обсервирани и следени многу години наназад. Во 1989 година Каплан за прв пат го опишува патофизиолошкиот механизам, објаснувајќи дека во основа на метаболичкиот синдром лежи инсулинската резистенција и го воведува терминот синдром на инсулинска резистенција [2].

До денес постојат неколку дефиниции за метаболички синдром. Последните четири дефиниции се претставени на табела 1.

Најприфатена и најкористена дефиниција за метаболичкиот синдром е дефиницијата донесена од NCEP-ATPIII (National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III) во 2001 година. Според неа Метаболичкиот синдром постои ако се исполнети три или повеќе од следните ризик фактори:

1. Абдоминална обезност (циркумференција на струк за мажи > 102 cm, за жени > 88 cm);
2. Триглицериди > 1.7 mmol/l (> 150 mg/dl)
3. Намален high-density lipoprotein (HDL) за мажи < 1.03 mmol/l (< 40 mg/dl) и за жени < 1.3 mmol/l (< 50 mg/dl);
4. Артериски крвен притисок > 130 mmHg за дијастолен и > 85 mmHg за систолен крвен притисок или на третман со антихипертензивни лекови;
5. Гликемија на гладно > 5.6 mmol/l (>100 mg/dl) или на третман со лекови за хипергликемија [3-5].

Според Светската Здравствена Организација (СЗО) обезноста се дефинира како состојба со индекс на телесна маса (ИТМ, англ. Body Mass Index, BMI) поголем од 30.0 за мажи и поголем од 28.6 за жени [6].

Постојат голем број студии кои покажуваат дека метаболичкиот синдром повеќекратно го зголемува ризикот за развој на КВС заболувања кај општата популација, кои се манифестираат со миокарден инфаркт, мозочен инфаркт [7, 8] може да води до развој на Дијабетес мелитус тип 2 [9], неалкохолна стеатоза на хепарот [10], хиперурикемија и гихт [11], полицистичен оваријален синдром и sleep apnea синдром.

Според податоците добиени од NHANES III (Third National and Nutrition Examination Survey) собрани меѓу 1999 год. и 2002 год. преваленцата на метаболичкиот синдром во САД изнесува 34.5% за популацијата над 20 годишна возраст, од кои 50% се мажи и жени со над 50 годишна возраст [12, 13, 15].

Преваленцата на метаболичкиот синдром во светот варира и се менува во зависност од економскиот развој, етничката група, а кај некои етнички групи зависи и од полот [13].

Во последно време се повеќе привлекува внимание и се дискутира за поврзаноста на Метаболичкиот синдром со развојот и прогресијата на хроничната бубрежна болест (ХББ), која исто така претставува ризик фактор за КВС заболувања [14].

Хроничната бубрежна болест се дефинира како состојба кога гломеруларната филтрационата рата (GFR) ќе се намали под 60 ml/min/1.73 m² во тек на 3 и повеќе месеци независно од тоа дали има или нема бубрежно оштетување. Класификацијата на ХББ е направена според вредностите на ГФР, присуството на албуминурија и причината за болеста. Стадиумите според ГФР се прикажани на табела 2, а класификацијата според албуминуријата на табела 3 [16].

Неколку обсервациони студии покажуваат јасна, сигнификантна статистичка поврзаност помеѓу метаболичкиот синдром и микроалбуминуријата, протеинуријата и ХББ [17]. Иако како главни причини се сметаат дијабетесот и хипертензијата, за развојот на ХББ и ЕСРД (End stage renal disease) од голема важност се и обезноста и дислипидемијата. Во тек на програмата за рано откривање на бубрежна болест (KEEP – Kidney Early Evaluation Program), најдено е дека од вкупно 6071 скринирани пациенти 44% биле обезни, а 16% од нив имале намалена ГФР [18]. Дека обезноста претставува важен предиктор за развој на ХББ покажуваат и податоците од две големи студии кои опфатиле околу 17000 пациенти [19, 20], а податоците добиени од NHANES II (Second National Health and Nutrition Examination Survey), истражување направено во САД, покажаа сигнификантно зголемен ризик од ХББ кај пациенти кои биле морбидно обезни [21].

Со овој труд ќе се обидеме да одговориме на прашањата во која мера метаболичкиот синдром претставува ризик фактор за намалување на ГФР < 60 ml/min/1.73 m² и појава на протеинурија, дали ризикот за ХББ прогресивно се зголемува со присуство на поголем број на компоненти на метаболичкиот синдром и дали метаболичкиот синдром всушност претставува дел од етиологијата на ХББ или двете состојби се комплетно независни ентитети.

Табела 1: Критериуми за дефиниција на метаболичен синдром [3-6]

1. World Health Organization (1998)	
Инсулинска резистенција	Тип 2 ДМ, нарушена гликозна толеранција или нарушена гликемија на гладно (> 5.6 mmol/l)
Плус 2 од следните:	
Абдоминална обезност	Однос струк/копк >0,9 кај мажи и > 0,85 кај жени, или BMI > 30 kg/m ²
Триглицериди или HDL холестерол	> 150 mg/dL (1.7 mmol/L); < 35 mg/dL (0.9 mmol/L) кај мажи и < 39 mg/dL (1.0 mmol/L) кај жени
Крвен притисок	≥ 140 mmHg систолен; ≥ 90 mmHg дијастолен
Микроалбинурија	Албумини во урина ≥ 20 μg/min или albumin/creatinine однос ≥ 30 mg/g
2. American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute (2004)	
Било кои 3 критериуми од следните:	
Обем на струк	> 102 cm кај мажи и > 88 cm кај жени
Триглицериди	≥ 150 mg/dL (1.7 mmol/L)
HDL холестерол	< 40 mg/dL (1.03 mmol/L) кај мажи и < 50 mg/dL (1.29 mmol/L) кај жени
Крвен притисок	≥ 130 mmHg систолен; ≥ 85 mmHg дијастолен
Гликемија на гладно	≥ 100 mg/dL (5.6 mmol/L)
3. International Diabetes Federation (2005)	
Централна обезност според припадност на етничка група	Обем на струк за жители на Европа > 94 cm за мажи и 80 cm за жени; Азијци, Кинези и Јапоници > 90 cm за мажи и > 80 cm за жени; За етнички Јужно и Средно Американци се користат податоците за Азијците; За Африканци, Медитеранци и Среден Исток (Арапи) се користат податоците за Европа.
	Со претпоставка дека BMI > 30 kg/m ²
Плус 2 критериуми од следните:	
Триглицериди	≥ 150 mg/dL (1.7 mmol/L)
HDL Холестерол	< 40 mg/dL (1.03 mmol/L) за мажи и < 50 mg/dL (1.29 mmol/L) за жени
Крвен притисок	≥ 130 mmHg систола; ≥ 85 mmHg дијастола; лекување на претходно дијагностицирана хипертензија
Гликемија на гладно	≥ 100 mg/dL (5.6 mmol/L), во случаи каде е препорачан ОГТТ
4. Harmonized (Consensus) Definition incorporating IDF and AHA/NHLBI definitions (2009)	
Било кои 3 критериуми од следните:	
Обем на струк	Според специфичностите на населението за одредена земја
Триглицериди	≥ 150 mg/dL (1.7 mmol/L)
HDL Холестерол	< 40 mg/dL (1.03 mmol/L) за мажи и < 50 mg/dL (1.29 mmol/L) за жени
Крвен притисок	≥ 130 mmHg систола; ≥ 85 mmHg дијастола
Гликемија на гладно	≥ 100 mg/dL (5.6 mmol/L) или на терапија за хипергликемија

IDF: International Diabetes Federation; AHA/NHLBI: American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute.

Материјал и методи

Беше направено пребарување во базите на податоци со отворен пристап Pub Med и Pub Med Central, Google Scholar и High Wire Press. Пребарувањето беше направено според клучните зборови метаболички синдром, хронична бубрежна болест, обезност, инсулинска резистенција, хипертензија, дислипидемија. Пребарувањето беше ограничено на студии кои ги исполнуваа следните вклучувачки критериуми: возрасни индивидуи над 18 години; GFR < 60 ml/min/1.73m²; пациенти кои исполнуваа најмалку три од петте критериуми за метаболички синдром, пациенти од сите етички групи. Исклучувачки критериуми: Студии на детска популација и студии кои вклучуваа експериментални животни, студии кои не беа на англиски јазик. Во прегледот беа вклучени проспективни, пресечни и ретроспективни студии кои беа достапни во целосен текст. Беше направен и преглед на референтните листи од студиите кои беа вклучени во овој ревиски труд за добивање на додатни релевантни податоци.

Механизми на поврзаноста помеѓу метаболичкиот синдром и ХББ

Точниот механизам кој ги поврзува меѓу себе метаболичкиот синдром и хроничното

бубрежно оштетување сеуште не е комплетно разјаснет. Патофизиолошките промени кои водат до ренално заболување кај пациентите со метаболички синдром се комплексни и вклучуваат повеќе компоненти: инсулинска резистенција, активност на адипоцитокините, ендотелна дисфункција, активација на системот на ренин-ангиотензин-алдостерон (РААС) и оксидативен стрес [14, 22].

Инсулинска резистенција

Инсулинската резистенција (ИР) е патофизиолошка состојба која укажува на присуство на нарушен биолошки одговор на клетките кон ендогено излучениот или егзогено дадениот инсулин. Нема ефективно искористување на инсулинот заради намалениот инсулински стимулиран транспорт на гликоза во адипоцитите и во клетките на скелетната мускулатура, што води до хипергликемија, а бета клетките на панкреасот ја зголемуваат продукцијата на инсулин и настанува хиперинсулинемија [23, 24]. Се пресметува преку формулата за HOMA IR (homeostatic model assessment –insulin resistance) прикажана на слика 1 [26]. Голем број епидемиолошки студии покажуваат дека постои директна врска на обезноста со ИР, посебно со централната, абдоминална адипозност [27]. Која е причината централната обезност да е посилено поврзана со ИР, нарушувањето на метаболизмот на гликозата, хиперинсулинемијата, зголеменото ниво на ЛДЛ, вкупниот холестерол и

триглицеридите, како и со намаленото ниво на ХДЛ, отколку вкупната адипозност не е потполно разјаснета [28].

Табела 2: Класификација на ХББ според ГФР

GFR Категорија	GFR (mL/min/1.732 m ²)	Степен на ГФР
G1	≥90	Нормална
G2	60–89	Лесно намалена
G3a	45–59	Лесно до уметено намалена
G3b	30–44	Умерено до силно намалена
G4	15–29	Силно намалена
G5	<15	Бубрежна слабост

Дека постои сигнификантна поврзаност на ИР со развојот на ХББ покажуваат повеќе студии. Главно како патофизиолошки механизам е наведена микроалбуминуријата. Според пресечната студија направена во склоп на Inter-Tribal Heart Project кај пациенти со ИР но без манифестен дијабетес, најдено е дека кај пациентите со ИР има два пати поголема преваленца за микроалбуминурија [29]. Во студијата направена на 6453 возрасни испитаници во САД, Чен и неговите соработници нашле дека има значителен пораст на преваленцата на ХББ како што се намалувала гликозната толеранција. Така, групата пациенти кои имале гликемија на гладно помеѓу 5.0-5.6 ммол/л имале преваленца на ХББ 1.2%, додека кај групата пациенти кои имале гликемија на гладно > 5.7 mmol/l, намалувањето на ГФР и прогресијата на ХББ значително била зголемена на 4% [30].

Табела 3: Класификација според албуминурија

Категорија	Однос албумин/креатинин (mg/g)	Степен на албуминурија
A1	<30	Нормална до лесно зголемена
A2	30–300	Умерено зголемена
A3	>300	Силно зголемена

Во студијата направена во Кина на 2696 ворасни испитаници на возраст од 40-71 години, кои се следени 7 години, најдено е дека субјектите со метаболички синдром спаѓаат во групата на оние со зголемен ризик за намалување на ГФР за >5 ml/min/1.73m² годишно, но само кај повозрасните испитаници и оние кои имале хипертензија, дијабетес мелитус и хиперхолесетеролемија. Кај испитаниците кои имале само ИР не е најдена корелација со намалувањето на ГФР [31]. Сепак повеќето студии до сега направени, упатуваат на значајна поврзаност на ИР и ХББ.

Од друга страна пак се поставува прашањето дали помеѓу ИР и метаболичкиот синдром постои бидирекционен однос. Студиите направени во тој правец покажуваат дека кај пациентите кои имаат веќе било кој степен на ХББ, развиваат ИР и хиперинсулинемија [32]. Прв кој покажал дека ХББ има влијание во развојот на ИР бил Де Фронзо со своите соработници, кои во својата студија нашле дека супресијата на хепаталната продукција на гликоза не е засегната

со уремијата, и искористувањето на гликоза во хепарот е нормална кај уремичните пациенти, а дека постои намалена ткивна осетливост кон инсулиноот и дека тоа е главна причина за ИР кај уремијата [33]. Студијата направена од Kobayashi и соработниците на 29 пациенти со различен степен на ХББ покажала дека ИР прогресивно и линеарно расте со намалување на реналната функција [34].

НОМА-IR = Гликоза x инсулин/22.5	НОМА-IR = Гликоза x инсулин/405
НОМА-b = 20 x инсулин / гликоза – 3.5 (%)	НОМА-b = 360 x инсулин / гликоза – 63 (%)
Гликоза во моларни единици, ммол/л	Гликоза во единици маса, мг/дЛ

НОМА – IR: инсулинска резистенција; НОМА – β: функција на бета клетката на панкреасот; Вредности на НОМА-IR: < 3 нормална ИР; 3-5 умерена ИР; > 5 тешка ИР.

Слика 1: Класификација на НОМА според количеството на инсулин и гликоза

Улога на адипоцитокините

Адипозното ткиво преставува комплексен и многу активен метаболен и ендокрин орган кој е составен од адипоцити, стромоваскуларни и имуни клетки, фибробласти, матрикс, нервно и сврзно ткиво. Адипоцитите се клетки кои имаат функција да секретираат бројни фактори кои имаат важни ендокрини функции во регулацијата на метаболизмот на липидите и гликозата [35] и истите можат да придонесат за развој на ренални и кардиоваскуларни компликации [36]. Како најзначајни адипоцитокини ке ги споменеме лептинот, резистинот, адипонектинот, компонентите на комплементот, инхибитор на плазминоген активаторот 1, протеините на ренин-ангиотензин системот.

Лептинот претставува мал пептиден хормон кој главно се создава во масното ткиво и неговата концентracија во циркулацијата директно ја рефлектира количината на масното ткиво во организмот. Главната функција на лептинот е да го регулира апетитот и потрошувачката на енергија врзувајќи се за рецепторите во хипоталамусот. Кога лептинот ке се врзе за неуропептид Y невроните во nucleus arcuatus, ја намалува активноста на неуроните со што се пренесува сигнал до хипоталамусот за чувство на ситост [38]. Од друга страна пак, отсуството на лептин или неговиот рецептор води до неконтролирана глад и резултира со морбидна обезност. Гладувањето или држењето на нискокалорична диета го намалува нивото на лептин во циркулацијата. Идентифицирани се шест типови на рецептори за кои се врзува лептинот (Ob-Ra–Ob-Rf или LepRa–LepRf) кои се кодирани од страна на генот LEPR (синоними: OBR; OB-R; CD295), локализиран на 7 от хромозом. Кога лептинот ке се врзе за долгиот рецептор Ob-Rb во хипоталамусот, кој е единствениот рецептор кој го пренесува сигналот интрацелуларно во хипоталамичните нуклеуси

овозможува регулирање на внесувањето на храна преку ослободување на трансмитери.

Покрај централниот ефект преку рецепторите во хипоталамусот, лептинот има и периферен ефект. Најдени се лептински рецептори на повеќе типови клетки во периферните ткива преку кои лептинот делува како модулатор на енергетската потрошувачка, делува на модификација на инсулинската активност, предизвикува индукција на ангиогенеза и модулација на имуниот систем, претставува активатор на имуните клетки и бета клетките од Лангерхансовите островца, и влегува во интеракција со хормонот на раст и гликокортикоидите [40]. Главен орган за елиминација на лептинот се бубрезите, каде што има и бројни ефекти. Концентрацијата на серумскиот лептин е најдено дека е зголемена кај пациенти со ХББ и пациенти подложени на хроничен хемодијализен програм (ХХДП). Се уште со сигурност не е потврдено дали хиперлептинемията кај пациентите со ХББ е поврзана со некои уремични манифестации како што се анорексијата и намалената телесна тежина за што се потребни додатни иследувања. Во клетките на бубрегот се присутни голем број на лептински рецептори од типот на краток изоформен Ob-Ra рецептор, а само мал број од долгиот Ob-Rb рецептор, типичен за хипоталамусот. Преку рецепторот Ob-Ra, лептинот делува на гломеруларните ендотелни клетки така што предизвикува стимулација на клеточна пролиферација, синтеза на трансформиращки фактор на раст бета 1 (TGF- β 1; фиброген медијатор активен кај многу ренални заболувања) и продукција на тип 1 колаген. Спротивно на тоа, во мезангијалните клетки ја регулира синтезата на TGF- β рецепторот II, но не и TGF- β 1, се стимулира гликозниот транспорт и продукцијата на колаген 1, преку сигнална трансдукција со помош на ензимот фосфатидилинозитол-3-киназа. Ова упатува дека лептинот тригерира паракрина интеракција која предизвикува гломеруларните ендотелијални клетки да секретираат TGF- β , на што сензибилизираните мезангијални клетки соодветно одговараат. Како одговор на дејството на лептинот и двата типа на бубрежни клетки покажуваат зголемена експресија врз екстрацелуларниот матрикс што понатаму може да доведе до фокална гломерулосклероза и протеинурија [37]. Покрај тоа лептинот предизвикува и натриуреза, зголемена симпатичка активност како и зголемен оксидативен стрес во ендотелијалните клетки [41]. Сумирани, овие наоди укажуваат дека бубрегот не само што е место на метаболизам и екскреција на лептинот, туку и таргет орган каде што се одвиваат патофизиолошки промени предизвикани од лептинската активност.

Слично како и лептинот, и резистинот спаѓа во групата на адипоцитокени кои придонесуваат за развој на ИР и најдено е дека кај обезните субјекти нивото на резистин е значајно покачено. Покрај тоа најдено е и покачено ниво на резистин кај пациентите со ХББ. Во студијата направена кај 60 пациенти со ХББ кои не биле обезни и немале дијабет најдена е корелација со нивото на резистин во циркулацијата.

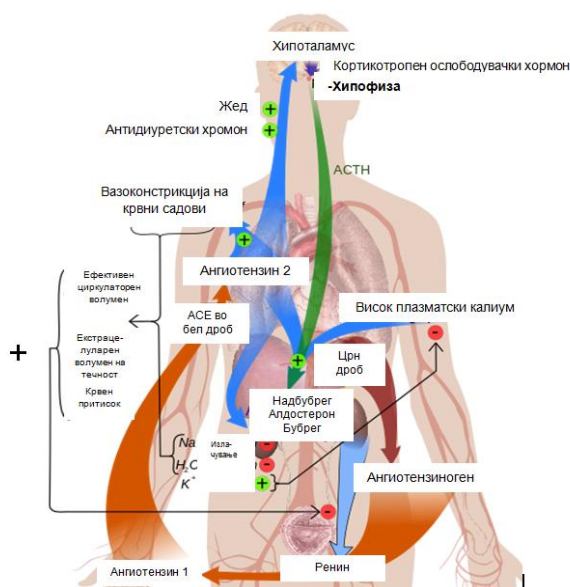
Добиените резултати покажале дека нивото на резистин, инсулин, Ц Реактивен протеин (ЦРП) и ХОМА-ИР биле значајно покачени кај пациентите со ХББ во споредба со контролната група, како и зголемување на нивото на резистин со прогресијата на бубрежното заболување. Пациентите со покачени вредности на ЦРП, како маркер на инфламаторен процес и ендотелна дисфункција, и оние со повисоки вредности на креатинин и инсулин имале повисоко ниво на резистин [42].

Адипонектинот е адипоцитокин кој се синтетизира и секретира од адипоцитите во масното ткиво. Познато е дека има силни антиинфламаторни и антиатеросклеротични својства, така да повисокото ниво на адипонектин значи намален ризик од кардиоваскуларни настани. Нивото на адипонектин има инверзна корелација со процентот на мастите во организмот, тоа значи дека во тек на калориска рестрикција постои повисока концентрација на циркулирачки адипонектин, а кај обезните пониски. Знаејќи дека се синтетизира во масното ткиво, ова сознание звучи малку изненадувачки, но најновите студии упатуваат на тоа дека масното ткиво во коскената срцевина, кое се зголемува во тек на калориска рестрикција, е извор на поголема количина на адипонектин [43, 44].

Хипоадипонектинемията покрај тоа што има корелација со обезноста, води и до развој на метаболички синдром, дијабет тип 2 [45] и албуминурија што ја објаснува порзаноста помеѓу обезноста и ХББ. Направена е проспективна студија кај 227 пациенти со лесна до умерена ХББ во која е најдено дека ниската вредност на циркулирачки адипонектин е во инверзна корелација со ИР, метаболичкиот синдром, а како нивна компликација и со кардиоваскуларните настани. Кај пациентите во почетните стадиуми на ХББ, во споредба со контролната група, најдени се значајно повисоки вредности на ХОМА-ИР и инсулинемията, како и поголем број на КВС настани во тек на студијата, врз основа на што е заклучено дека хипоадипонектемијата претставува КВ ризик фактор кај пациентите во раните стадиуми на ХББ [46] како и кај пациентите во краен стадиум на ХББ [47].

Активација на системот РААС

Системот ренин-ангиотензин-алдостерон е хормонски систем кој го регулира крвниот притисок и балансот на флуиди и електролити во организмот. Кога ќе дојде до редукција на реналниот проток, клетките на јукстагломеруларниот апарат на бубрезите го конвертираат проренинот во ренин и го секретираат во циркулацијата кој понатаму врши конверзија на ангиотензиногенот (кој во најголем дел се ствара во хепарот а во помали количини и во адипоцитите), во ангиотензин I. Ангиотензин конвертирачкиот ензим (АКЕ) понатму, ангиотензинот I го конвертира во ангиотензин II, кој е многу potentен вазоконстриктор и предизвикува покачување на крвниот притисок. Покрај тоа, стимулира и секреција на алдостерон од адреналниот кортекс кој делува на тубулите во бубрегот и предизвикува зголемена реапсорпција на натриум и вода, со што се зголемува волуменот на вода. Вазоконстрикцијата и порастот на волумен на крвта предизвикуваат хипертензија (ХТА), која понатаму може да предизвика хиперфилтрација и артериолосклероза во бубрезите. Зголемена активност на РААС е најдена и кај пациентите со висок степен на ИР [48] и метаболичин синдром. Со ова се објаснува настанувањето на ХТА како една од компонентите на метаболичкиот синдром. Ефектот на РААС на поделни органи е прикажан на слика 2.



Слика 2: Синтеза и ефекти на РААС (Ренин-ангиотензин-алдостеронски систем). АСТН – адреналкортикотропен хормон; АСЕ – ангиотензин конвертирачки ензим

Познато е дека втора водечка причина за настанување на ХБИ е ХТА, која е со 2 до 3 пати поголем ризик за микроалбуминурија. Развојот на микроалбуминурија кај ХТА е асоцирана со зголемен интрагломеруларен притисок, што

резултира со оштетување на епителните клетки на гломерулите и зголемена пропустливост за албумини. Во проспективната студија што ја направил Rashidi со соработниците, во тек на 3 годишно следење, најдено е 88% поголем ризик за ХББ кај пациентите со метаболички синдром, статистичката анализа покажала дека ХТА била најјак предиктор за ХББ меѓу компонентите на метаболичкиот синдром. Кога пациентите со ХТА биле исклучени од анализата, инциденцата на ХББ не била статистички сигнификантна [49]. Оваа студија упатува дека ХТА е клучниот играч во асоцијацијата на метаболичкиот синдром со ХББ, но за конечен заклучок се потребни уште студии кои ќе го потврдат истиот резултат.

Оксидативен стрес

Оксидативниот стрес претставува нарушена рамнотежа помеѓу продукцијата на слободните радикали и способноста на организмот да го неутрализира нивниот штетен ефект со помош на антиоксиданти. Улогата на обезноста и оксидативниот стрес во развојот на бубрежно оштетување е истражувано кај експериментални животни, кај обезни Zucker стаорци, и најден е развој на тубулоинтерстициелна фиброза, инфламација и атрофија сигнификантно повеќе кај обезните стаорци во споредба со слабите. Дека оксидативниот стрес има улога во развојот на нефропатијата укажува фактот дека со третман со Ацетаминофен доаѓа до редукција на тубулоинтерстициелните лезии преку намалување на оксидативното оштетување на тубулите, се намалува апоптотичката активација и клеточната смрт, што понатаму придонесува да се намали тубуларната атрофија, клеточната инфилтрација и фиброзата на тубулоинтерстициумот [50]. Потребни се дополнителни предклинички и клинички студии за да се потврди позитивниот ефект на Ацетаминофен во превенција на ХББ кај метаболичкиот синдром.

Потенцијални терапевтски интервенции

Несомнено е дека контролата на метаболичките абнормалности, карактеристични за метаболичкиот синдром, придонесува за превенција и одложување на реналното оштетување асоцирано со една или повеќе компоненти на метаболичкиот синдром.

Една од најефикасните методи за третман е физичката активност. Ефектот на физичката активност врз реналната функција е преку значајното подобрување на метаболизмот на гликозата и липидите, а со тоа се се редуира

инфламаторниот процес и се подобрува ендотелната функција во тубулите [51]. Со анализа на податоците од NHANES III, најдена е јасна асоцијација помеѓу физичката активност и вредноста на ГФР [52].

Намалувањето на телесната тежина (ТТ) исто така може да придонесе за одложување на ХББ кај пациентите со метаболички синдром. Една од најголемите епидемиолошки студии направена на 320 000 субјекти, кои се следени 15-35 години покажала дека обезноста ($BMI > 25 \text{ kg/m}^2$) е во директна врска со прогресијата на ХББ до ЕСРД [53]. Со намалување на ТТ, било по хируршки пат или медикаментозно, доаѓа до намалување на протеинуријата, подобрување на ГФР [54] и намалување на хиперфилтрацијата предизвикана од обезноста.

Позитивниот ефект на АКЕ инхибиторите кај ХТА и протеинуријата кај дијабетес мелитус тип 2 е добро проучена иако не е посебно анализиран кај пациенти со метаболички синдром. Кога се знае дека 75% од пациентите со метаболички синдром имаат тип 2 дијабетес и ХТА, тогаш логично е да се заклучи дека со нивно регулирање ќе се пролонгира прогресијата на ХББ.

Статините исто така имаат позитивен ефект во намалувањето на протеинуријата кај пациентите со метаболички синдром. Мета анализата во која биле вклучени 13 проспективни студии и која ја анализираше ефектот на антилипемички лекови врз ГФР и протеинуријата кај пациенти со ХББ потврдила дека намалувањето на нивото на липидите го превенира намалувањето на ГФР и ја намалува протеинуријата кај овие пациенти [55]. Според препораките на KDIGO од 2013 година, кај пациентите постари од 50 години и ГФР под $60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ кои не се на хемодијализен програм, со третманот на хиперлипидемијата се намалува прогресијата на ХББ, се подобрува ГФР и се намалува протеинуријата, а со тоа и се подобрува општата здравствена состојба [56].

Дискусија

Најголем дел од студиите анализирани во овој прегледен труд покажуваат тесна поврзаност на метаболичкиот синдром и ХББ. Со зголемување на бројот на компоненти на метаболичкиот синдром, пропорционално се зголемува и јачината на оваа поврзаност што најдобро го прикажува мета анализата направена за проценка на односот помеѓу метаболичкиот синдром и ХББ, во која биле анализирани 11 проспективни обсервациони студии со вкупно 30 000 испитаници [58]. Сепак според досегашните студии од кои се гледа дека постои бидирекционен однос помеѓу метаболичкиот синдром и ХББ, не може со

сигурност да се каже што се појавува прво, метаболичкиот синдром или ХББ. Независно од тоа која состојба се појавува прво, и двете состојби, и ХББ и метаболичкиот синдром се силно поврзани со зголемен морбидитет и морталитет од КВС заболувања.

Инволвирањето на ХББ кај пациентите со метаболички синдром е толку сигнификантно што некои иницијатори дури предлагаат вклучување на ХББ во дефиницијата за метаболички синдром [59], додека други автори сугерираат дека можеби метаболичкиот синдром претставува знак, а не каузален фактор на ХББ [60]. Се смета дека ИР е еден од клучните механизми на метаболичкиот синдром и основна причина за развој на артериосклероза, со што индиректно води до ренално оштетување. Хипертензијата и хиперлипидемијата како компоненти на метаболичкиот синдром исто така претставуваат фундаментални патогенетски механизми кои водат до ренално оштетување, така да со третман на ХТА, хипергликемијата и ИР, хиперлипидемијата и обезноста може да дојде до редукција во развојот на ХББ. Упатствата на American Heart Association препорачуваат модификација на животниот стил кое вклучува редукција на ТТ, физичка активност и правилна исхрана како терапија од прва линија кај пациентите со метаболички синдром [61].

Како заклучок, врската помеѓу метаболичкиот синдром и ХББ е јасна, но и комплексна во исто време. Со цел комплетно да се разберат механизмите на поврзување на метаболичкиот синдром и ХББ, потребно е да се направат повеќе студии кои би биле од голема важност во детерминирањето на тераписките режими и спроведувањето на кардиоваскуларна и ренална превенција кај овие пациенти.

Литература

1. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37:1595–1607.
2. Kaplan NM. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch Intern Med*. 1989;149(7):1514-20.
3. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106:3143–3421.
4. Grundy SM, Brewer HB, Cleeman JI, Smith SC, Lenfant C. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation*. 2004;109:433–438.
5. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet*. 2005;366:1059–1062.
6. World Health Organisation. Energy and protein requirements. Report of a joint FAO/WHO/UNU expert consultation. Geneva, Switzerland: World Health Organisation.; WHO Technical Report Series, 1985: 724.

7. Obunai K, Jani S, Dangas GD. Cardiovascular morbidity and mortality of the metabolic syndrome. *Med Clin North Am.* 2007;91(6):1169–1184.
8. Ford ES. Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: a summary of the evidence. *Diabetes Care.* 2005;28:1769–1778.
9. Resnick HE, Jones K, Ruotolo G, Jain AK, Henderson J, Lu W, Howard BV. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular disease in nondiabetic american indians: the Strong Heart Study. *Diabetes Care.* 2003;26:861–867.
10. Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, Nakagawa T, Taniguchi H, Fujii K, Omatsu T, Nakajima T, Sarui H, Shimazaki M, et al. The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Intern Med.* 2005;143:722–728.
11. Lin WY, Liu CS, Li TC, Lin T, Chen W, Chen CC, Li CI, Lin CC. In addition to insulin resistance and obesity, hyperuricemia is strongly associated with metabolic syndrome using different definitions in Chinese populations: a population-based study (Taichung Community Health Study) *Ann Rheum Dis.* 2008;67:432–433.
12. Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the US *Diabetes Care.* 2005;28:2745–2749.
13. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA.* 2002;287(3):356–359.
14. Nashar K, Egan BM. Relationship between chronic kidney disease and metabolic syndrome: current perspectives. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2014; 7:421–35.
15. Ervin RB. Prevalence of metabolic syndrome among adults 20 years of age and over, by sex, age, race and ethnicity, and body mass index: United States, 2003–2006. *Natl Health Stat Report.* 2009;13: 1–7.
16. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Supp.* 2013;3(1):1–150.
17. Kurella M, Lo JC, Chertow GM.: Metabolic syndrome and the risk for chronic kidney disease among nondiabetic adults. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16: 2134–2140.
18. Brown WW, Peters RM, Ohmit SE, et al. Early detection of kidney disease in community settings: the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *American Journal of Kidney Diseases.* 2003;42(1):22–35.
19. Gelber RP, Kurth T, Kausz AT, et al. Association between body mass index and CKD in apparently healthy men. *American Journal of Kidney Diseases.* 2005;46(5):871–880.
20. Kramer H, Luke A, Bidani A, Cao G, Cooper R, McGee D. Obesity and prevalent and incident CKD: the Hypertension Detection and Follow-Up Program. *American Journal of Kidney Diseases.* 2005;46(4):587–594.
21. Stengel B, Tarver-Carr ME, Powe NR, Eberhardt MS, Brancati FL. Lifestyle factors, obesity and the risk of chronic kidney disease. *Epidemiology.* 2003;14(4):479–487.
22. Rasouli N, Kern PA. Adipocytokines and the Metabolic Complications of Obesity. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2008;93(11 Suppl 1):S64–S73.
23. Chiu HK, Tsai EC, Juneja R, Stoeber J, Brooks-Worrell B, Goel A, Palmer JP. Equivalent insulin resistance in latent autoimmune diabetes in adults (LADA) and type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007;77(2):237–44.
24. Reaven GM. Role of Insulin Resistance in Human Disease. *Diabetes.* 1988;37:12 1595–1607.
25. Qu H-Q, Li Q, Rentfro AR, Fisher-Hoch SP, McCormick JB. The Definition of Insulin Resistance Using HOMA-IR for Americans of Mexican Descent Using Machine Learning. *PLoS ONE.* 2011;6(6):e21041.
26. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985;28(7):412–9.
27. Landin K, Krotkiewski M, Smith U. Importance of obesity for the metabolic abnormalities associated with an abdominal fat distribution. *Metabolism.* 1989;38:572–576.
28. Després JP1, Tremblay A, Pérusse L, Leblanc C, Bouchard C. Abdominal adipose tissue and serum HDL-cholesterol: association independent from obesity and serum triglyceride concentration. *Int J Obes.* 1988;12(1):1–13.
29. Hoehner CM, Greenlund KJ, Rith-Najarian S, Casper ML, McClellan WM. Association of the insulin resistance syndrome and microalbuminuria among nondiabetic native Americans. The Inter-Tribal Heart Project. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(6):1626–1634.
30. Chen J, Muntner P, Hamm LL, et al. Insulin resistance and risk of chronic kidney disease in nondiabetic US adults. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14(2):469–477.
31. Li Y, Xie D, Qin X, Tang G, Xing H, Li Z, Xu X, Xu X, Hou F. Metabolic syndrome, but not insulin resistance, is associated with an increased risk of renal function decline. *Clin Nutr.* 2015;34(2):269–75.
32. Hager SR. Insulin resistance of uremia. *Am J Kidney Dis.* 1989;14(4):272–276.
33. DeFronzo RA, Alvestrand A, Smith D, Hendler R, Hendler E, Wahren J. Insulin resistance in uremia. *J Clin Invest.* 1981;67(2):563–568.
34. Kobayashi S, Maesato K, Moriya H, Ohtake T, Ikeda T. Insulin resistance in patients with chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2005;45(2):275–280.
35. Kershaw EE, Flier JS. Adipose Tissue as an Endocrine Organ. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89(6):2548–2556.
36. Nitta K. Possible link between metabolic syndrome and chronic kidney disease in the development of cardiovascular disease. *Cardiol Res Pract.* 2011;2011:963517.
37. Wolf G, Chen S, Han DC, Ziyadeh FN. Leptin and renal disease. *Am J Kidney Dis.* 2002;39(1):1–11.
38. Williams KW, Scott MM, Elmquist JK. From observation to experimentation: leptin action in the mediobasal hypothalamus. *Am J Clin Nutr.* 2009;89(3):985S–990S.
39. Weigle DS, Duell PB, Connor WE, Steiner RA, Soules MR, Kuijper JL. Effect of fasting, refeeding, and dietary fat restriction on plasma leptin levels. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997;82(2): 561–5.
40. Margetic S, Gazzola C, Pegg GG, Hill RA. Leptin: a review of its peripheral actions and interactions. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2002;26(11): 1407–1433.
41. Kim HJ, Vaziri ND, Norris K, An WS, Quiroz Y, Rodriguez-Iturbe B. High-calorie diet with moderate protein restriction prevents cachexia and ameliorates oxidative stress, inflammation and proteinuria in experimental chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol.* 2010;14(6):536–547.
42. Abou-Youssef H, Kholoussi S, Ishak M, Kholoussi N, Zahraa Ahmed El. Estimation of resistin in chronic kidney disease. *Archive of Hellenic Medicine: ISSN 1105-3992*
43. Cawthorn WP, Scheller EL, Learman BS, Parlee SD, Simon BR, Mori H, Ning X, Bree AJ, Schell B, Broome DT, Soliman SS, DelProposto JL, Lumeng CN, Mitra A, Pandit SV, Gallagher KA, Miller JD, Krishnan V, Hui SK, Bredella MA,

- Fazeli PK, Klibanski A, Horowitz MC, Rosen CJ, MacDougald OA. Bone marrow adipose tissue is an endocrine organ that contributes to increased circulating adiponectin during caloric restriction. *Cell Metab.* 2014;20(2):368-75.
44. Scheller EL, Rosen CJ. What's the matter with MAT? Marrow adipose tissue, metabolism, and skeletal health. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 2014;1311(1):14-30.
45. Renaldi O, Pramono B, Sinorita H, Purnomo LB, Asdie RH, Asdie AH. Hypoadiponectinemia: a risk factor for metabolic syndrome. *Acta Med Indones.* 2009;41(1): 20–4.
46. Becker B, Kronenberg F, Kielstein JT, et al. MMKD Study Group Renal insulin resistance syndrome, adiponectin and cardiovascular events in patients with kidney disease: the mild and moderate kidney disease study. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(4):1091–1098.
47. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G, et al. Adiponectin, metabolic risk factors, and cardiovascular events among patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(1):134–141.
48. Manrique C, Lastra G, Gardner M, Sowers JR. The renin angiotensin aldosterone system in hypertension: roles of insulin resistance and oxidative stress. *Med Clin North Am.* 2009;93(3):569–582.
49. Rashidi A, Ghanbarian A, Azizi F. Are patients who have metabolic syndrome without diabetes at risk for developing chronic kidney disease? Evidence based on data from a large cohort screening population. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;2(5):976–983.
50. Wang C, Blough ER, Arvapalli R, et al. Metabolic syndrome-induced tubulointerstitial injury: role of oxidative stress and preventive effects of acetaminophen. *Free Radic Biol Med.* 2013;65:1417–1426.
51. Hallan S, de Mutsert R, Carlsen S, Dekker FW, Aasarød K, Holmen J. Obesity, smoking, and physical inactivity as risk factors for CKD: are men more vulnerable? *Am J Kidney Dis.* 2006;47(3):396–405.
52. Finkelstein J, Joshi A, Hise MK. Association of physical activity and renal function in subjects with and without metabolic syndrome: a review of the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) *Am J Kidney Dis.* 2006;48(3):372–382.
53. Hsu CY, McCulloch CE, Iribarren C, Darbinian J, Go AS. Body mass index and risk for end-stage renal disease. *Ann Intern Med.* 2006;144(1):21–28.
54. Bolognani D1, Zoccali C. Effects of weight loss on renal function in obese CKD patients: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant.* 2013 Nov;28 Suppl 4:iv82-98.
55. Fried LF, Orchard TJ, Kasiske BL. Effect of lipid reduction on the progression of renal disease: a meta-analysis. *Kidney Int.* 2001;59(1):260–269.
56. Tonelli M, Wanner C. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members Lipid management in chronic kidney disease: synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2013 clinical practice guideline. *Ann Intern Med.* 2014;160(3):182.
57. Kitiyakara C, Yamwong S, Cheepudomwit S, et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in a Southeast Asian cohort. *Kidney Int.* 2007;71(7):693–700.
58. Thomas G, Sehgal AR, Kashyap SR, Srinivas TR, Kirwan JP, Navaneethan SD. Metabolic syndrome and kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(10):2364–2373.
59. Lea JP, Greene EL, Nicholas SB, Agodoa L, Norris KC. Cardiorenal metabolic syndrome in the African diaspora: rationale for including chronic kidney disease in the metabolic syndrome definition. *Ethn Dis.* 2009;19(2 Suppl 2):S2–S11.
60. Gluba A, Mikhailidis DP, Lip GY, Hannam S, Rysz J, Banach M. Metabolic syndrome and renal disease. *Int J Cardiol.* 2013;164(2):141–150.
61. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific Statement. *Circulation.* 2005;112(17):2735–2752.