DOI 10.29254/2077-4214-2025-3-178-136-145
UDC 612.398+616-002+616.008.9+616.61+616-056.52

Gubina N. V., Kupnovytska I. G.

ASSESSMENT OF THE EFFECT OF RESISTIN ON INFLAMMATION AND METABOLIC DISORDERS IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE RELATED TO OBESITY

Ivano-Frankivsk National Medical University (Ivano-Frankivsk, Ukraine)
natali.gubina1974@gmail.com

Chronic kidney disease (CKD) and obesity are serious public health problems worldwide. Currently, the role of resistin in the pathogenesis of systemic metabolic disorders and the development of associated early stages of CKD remains poorly understood. Aim of the study: research of the level of resistin, its relationship with metabolic and inflammation indicators in patients in the early stages of obesity-related CKD. 300 patients with CKD were examined. The patients were divided into 4 groups: group 1 (70) – patients with stage I CKD with normal body weight, group 2 (72) – patients with stage 2 CKD with normal body weight; group 3 (70) – patients with stage 1 CKD and obesity, group 4 (88) – patients with stage II CKD and obesity. The control group consisted of 30 practically healthy individuals. All patients had their BMI and waist-to-hip ratio (WHR) measured, and their glomerular filtration rate (GFR) was calculated using CRD-EPI formulas based on creatinine, cystatin C, and their combination (CRD-EPIcysC/cr) (ml/min/1.73 m2). The level of cystatin C (mg/l) in blood serum was determined by immunoenzymatic analysis. The level of resistin (ng/ml) in blood serum, C-reactive protein (μg/ml), and tumour necrosis factor-alpha (TNF-α) (pg/ml) were determined using enzyme-linked immunosorbent assay. The HOMA-IR index was calculated using the formula. In patients with early stages of chronic kidney disease, an additional factor in pathogenesis may be changes in the level of resistin, an adipokine of adipose tissue, the content of which increases as kidney function progresses. These changes in resistin also increase insulin resistance and activate indicators of low-grade inflammation.

Key words: *chronic kidney disease, obesity, resistin, cystatin C, insulin resistance.*

Connection of the publication with planned research works.

The work is a fragment of the research work of the Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy on the topic “The role of neurohumoral regulation and the endocrine system in the occurrence of structural and functional changes in the heart, blood vessels and kidneys,” state registration number 0121U110066.

Introduction.

Chronic kidney disease (CKD) is a pressing medical issue worldwide, with rapidly increasing incidence, especially in patients with diabetes mellitus and hypertension, leading to accelerated development of nephrosclerosis (focal and segmental) in these patients [1]. According to the World Health Organisation (WHO), obesity is considered a somatic disease [2]. Between 1975 and 2016, the number of people who were overweight increased by more than 30% and those who were obese by more than 10% [3]. The increase in obesity is reflected in an increase in the number of associated diseases, such as cancer, cardiovascular disease, diabetes mellitus and CKD [4]. According to Martínez-Montoro, J.I.; Morales, E.; Cornejo-Pareja et al., obesity can alter renal haemodynamics through two pathogenic mechanisms: glomerular hyperperfusion and hyperfiltration [5]. Ectopic lipid accumulation, together with fat accumulation in the renal sinuses, can lead to the development of glomerular hypertension and increased glomerular permeability caused by hyperfiltration and associated with damage to the glomerular filtration barrier [6]. This causes glomerulomegaly and focal glomerulosclerosis, contributes to proteinuria, activation of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), release of transforming growth factor-β (TGF-β), and leads to nephron loss [7]. In obese adults, the risk of albuminuria increases by 70% compared to individuals with a normal body mass index (BMI) [8]. In addition, excessive fat accumulation in renal tissue contributes to increased intrarenal pressure, and as a result, impaired natriuresis and the development of hypertension [9].

Initially, adipose tissue was considered only a passive reservoir for energy storage, and its role in the regulation of thermogenesis was also evaluated. However, adipose tissue secretes various bioactive peptides, known as “adipocytokines,” which are involved in both autocrine/paracrine and endocrine activity [10]. These biologically active molecules regulate energy homeostasis and metabolism in general, as well as contribute to the effects of insulin in muscles, liver and blood vessels, and can be considered as mediators of metabolic disorders [11]. The involvement of some of them, in particular leptin, adiponectin, tumour necrosis factor (TNF-α) and others, is better known, while the role of other adipokines, in particular resistin, has not been sufficiently studied.

Resistin was identified in 2001. It is a hormone consisting of 108 amino acids with a crystalline structure and belongs to a family of cysteine-rich proteins known as resistin-like molecules (RELMs), characterised by the presence of 10-11 cysteine groups [12]. It is secreted mainly by preadipocytes and, to a lesser extent, by mature adipocytes of abdominal localisation, monocytes, macrophages, cardiomyocytes and bone marrow cells [13]. Resistin is also involved in the immune system and is a recognised pro-inflammatory adipokine [14]. According to Jankowski J., Floege J., Fliser D. et al., elevated blood resistin levels are an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality [15]. Today, there are assumptions about the pro-inflammatory activity of resistin in chronic kidney disease [16]. According to Zhang, H., Li, X. et al., resistin levels are higher in the blood of patients with CKD compared to healthy individuals, and its values above 127 ng/ml are an independent risk factor for death in patients on haemodialysis and in elderly patients with non-diabetic CKD [17].

The role of resistin in the pathogenesis of insulin resistance is also widely discussed. Various studies have

found that this hormone may be a trigger for metabolic disorders associated with diabetes mellitus and obesity [18]. Another study has shown that resistin can inhibit insulin-mediated glucose uptake by target tissues, i.e. it is an insulin antagonist [19]. According to Yang H.M. et al., resistin levels correlate with markers of inflammation in both diabetic and non-diabetic patients [20]. However, at present, the role of resistin in the pathogenetic links of systemic metabolic disorders and the development of associated early stages of CKD remains poorly understood.

The aim of the study.

To study the level of resistin, its relationship with metabolic and inflammation indicators in patients with the early stages of obesity-related CKD.

Object and research methods.

300 patients with chronic kidney disease were examined, including 134 women and 166 men, who were hospitalized in the arterial hypertension department of the Communal non-commercial enterprise "Ivano-Frankivsk Regional Clinical Cardiology Centre of Ivano-Frankivsk Regional Council", the urology and cardiology departments of the Communal non-commercial enterprise "Central City Clinical Hospital of Ivano-Frankivsk City Council" in Ivano-Frankivsk City (Ukraine). The average age of the subjects was 55.36±2.02 years in women and 47.45±2.66 years in men.

Stage 1 CKD was diagnosed in 140 patients (61 women and 79 men) (mean age 46.43±3.77 years), and stage 2 – in 160 patients (76 women and 84 men) (mean age 53.07±2.61 years). Patients were divided into 4 groups: group 1 consisted of 70 patients with stage 1 CKD with normal body weight, group 2 consisted of 72 patients with stage 2 CKD with normal body weight; group 3 consisted of 70 patients with stage 1 CKD and obesity, and group 4 consisted of 88 patients with stage 2 CKD and obesity. The control group consisted of 30 practically healthy individuals (13 women and 17 men), whose average age was 36.7±8.6 years.

The causes of CKD development include upper urinary tract infections in 11.8%, urolithiasis in 19.89%, glomerulonephritis with symptomatic renoparenchymal arterial hypertension in anamnesis in 15.76%, anomalies of the genitourinary system development in 6.9%, essential arterial hypertension in 29.1%, ischemic heart disease with heart failure in 18.89%. The duration of CKD was on average 7.1±2.3 years. The exclusion criteria were diabetes mellitus, hypothalamic and endocrine obesity, acute myocardial infarction, congestive heart failure, stage 3-4 according to NYHA, liver failure, stages 3-4-5 CKD.

All patients underwent general clinical examinations, determination of body mass index (BMI) (according to the Quetelet formula (kg/m^2): BMI=body mass, kg/(height), m^2), determination of waist circumference (WC), hip circumference (HC) and their ratio. Glomerular filtration rate was calculated according to the CKD-EPI formula based on the level of creatinine, cystatin C and their combination (CKD-EPICysC/cr) (ml/min/1.73 m^2) using the calculator of the National Kidney Foundation of the USA [21]. Serum cystatin C levels (normal range in healthy individuals: 0.79-2.15 mg/L) were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using the 'Human Cystatin C ELISA' kit (Czech Republic) on the STAT FAX analyzer (No. 7898). Serum resistin levels (ng/mL) were measured 14 hours after the last meal using a sandwich ELISA method with the "Mediagnost ELISA E50 Resistin" kit (Germany) on the STAT FAX analyzer (No. 7898). Quantitative determination of C-reactive protein (normal range in healthy individuals: 0.07-2.5 μg/ml) in blood serum was determined by the enzyme immunoassay method using the "Accu-Bind ELISA Microwells" kit (USA) on the STAT FAX analyzer. The concentration of tumour necrosis factor-alpha (TNF-α) in blood serum (normal range in healthy individuals: 0.02-2.3 pg/ml) was determined by the solid-phase enzyme immunoassay method using the "Vector BEST" kit on the STAT FAX analyzer. To assess insulin resistance, the HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) index was used, calculated as follows:

HOMA-IR = fasting insulin (immunochemiluminescent method) (μU/ml) x fasting glucose (mmol/l) / 22.5 (reference values: 0-2.7)

The study protocol was approved by the Ethics Committee of the State Higher Educational Institution 'Ivano-Frankivsk National Medical University', protocol No. 97/17 of 19 October 2017. All patients gave informed consent to participate in it. The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki of the World Medical Association's "Ethical Principles of Medical Research Involving Human Subjects" of 1 October 2008, No. 900_005.

Statistical analysis of the obtained results was performed using the Statistica 10.0 statistical analysis program. For quantitative variables, the arithmetic mean (M) and standard deviation (SD) were calculated in the case of normally distributed data, or the median with lower and upper quartiles (Me [LQ; UQ] in the case of non-normally distributed data. For qualitative variables, absolute frequencies (number of examined subjects), relative frequencies in % or 95% confidence intervals (CI) were calculated. The analysis of the type of data distribution was carried out using the Shapiro-Wilk and Kolmogorov-Smirnov criteria. Statistical analysis was carried out using non-parametric methods (Kruskal-Wallis test), since most characteristics had a data distribution different from normal. To assess correlations, the determination of the Spearman rank correlation coefficient was used. The difference in results at $p<0.05$ was considered statistically significant.

Research results and their discussion.

According to the results of our studies, the resistin level in patients of groups 1 and 2 practically did not differ from the level of healthy individuals and from each other **(table)**. In patients of group 3, the resistin level slightly increased compared to group 1 by 1.2 times, and in patients of group 4 – compared to group 2 by 1.48 times ($p<0.05$). Correlation analysis revealed no statistically significant association between resistin and the WC/HC ratio in groups 1 and 2. In patients of groups 3 and 4, a direct moderate correlation between resistin and the WC/HC ratio was observed – $r_3=0.33$, $r_4=0.46$ ($p_{3,4} < 0.05$). A direct weak correlation was also found between the level of resistin and BMI in groups with obesity ($r_3=0.23$, $r_4=0.36$).

The relationship between resistin and indicators characterizing kidney function in obesity was also analyzed. In particular, a tendency towards a relationship between the level of resistin and cystatin C was observed in groups without obesity, whereas in patients of groups 3 and 4 – a moderate correlation was found ($r_3=0.48$, $r_4=0.51$, $p_{3,4}<0.05$) between these indicators **(fig. 1)**.

The serum resistin content increased with a decrease in GFR in groups 2 and 4. A significant average inverse cor-

Table – Characteristics of laboratory parameters in the examined patients

Indicator	Healthy individuals, n=30	Group 1, n=70	Group 2, n=72	Group 3, n=70	Group 4, n=88
BMI, kg/m^2	21.67 [21.00; 22.60]	24.94 [21.70; 25.00]	22.13 [21.40; 23.20]	34.03 [32.60; 35.50]	37.52 [36.10; 38.60]
WC/HC	0.78 [0.69; 0.78]	0.77 [0.76; 0.78]	0.80 [0.76; 0.88]	0.88 [0.86; 0.90]	0.91 [0.90; 0.99]
GFR, ml/min/1.73m^2 CKD-EPIcysC/cr	109.62 [101.00; 118.00]	94.27 * [90.00; 99.00]	78.03* ° [76.00; 81.00]	94.04 * [90.40; 99.00]	70.54 *Δ [62.00; 78.00]
Cystatin C, mg/l	0.78 [0.70; 0.81]	1.44 * [1.20; 1.80]	2.11 *° [1.99; 2.30]	2.22 *▫ [2.00; 2.60]	2.97 *× [2.87; 3.10]
Creatinine, µmol/l	78. 27 [76.00; 87.20]	83. 82 [79.80; 88.00]	94. 60 * [88.00; 100.00]	103. 97 *▫ [90.50; 116.00]	106. 19 * [96.00; 116.10]
Albuminuria, mg/day	19.50 [18.00; 22.00]	68.21 * [49.00; 84.00]	81.60 *° [76.50; 88.00]	118.55 * [100.00; 134.00]	169.72 *Δ× [156.00; 189.00]
Total cholesterol, mmol/l	4.41 [4.10; 4.80]	6.33 * [5.50; 7.30]	6.31 * [5.50; 7.10]	6.49 * [5.40; 7.80]	6.80 * [5.70; 7.88]
Resistin, ng/ml	5.60 [4.70; 6.20]	6.00 [5.20; 6.80]	6.12 [5.88; 6.80]	7.10 *▫ [6.00; 8.10]	9.10 *Δ× [8.00; 10.30]
Glucose, mmol/l	4.4 [4.20; 4.50]	4.6 [4.40; 4.80]	5.0 [4.80; 5.10]	5.0 [4.80; 5.30]	5.8 [5.50; 6.00]
HOMA-IR	1.44 [1.43; 1.50]	1.44 [1.42; 1.53]	1.56 [1.54; 1.67]	4.3 *▫ [3.60; 4.87]	5.68 *Δ× [5.10; 6.10]
TNF-α. pg/ml	0.85[0.50; 1.00]	1.78[1.70; 1.85]	1.74[1.68; 1.84]	2.99[2.68; 3.10] *▫	4.80[4.20; 5.10] *Δ×
C-reactive protein, mcg/ml	1.19[0.90; 1.60]	2.17[1.80; 2.40]	4.00[3.86; 4.20]	7.99[7.20; 8.40] *▫	12.60[11.90; 14.00] *Δ×

Notes: *– statistically significant difference in indicators compared to the healthy group; ° – statistically significant difference in indicators compared to groups 1 and 2; Δ – statistically significant difference in indicators compared to groups 3 and 4; ▫ – statistically significant difference in indicators compared to groups 1 and 3; × – statistically significant difference in indicators compared to groups 2 and 4.

relation was found between resistin and GFR, calculated using the formula CKD – EPIcysC/cr, in groups 3 (r_3= -0.53, p_3<0.05) and 4 (r_4= -0.57, p_4<0.05).

When analysing metabolic indicators, a statistically significant positive correlation was found between resistin levels and fasting serum glucose in patients in group 4 – r_4=0.51, p_4<0.05, while in other groups this correlation was insignificant. The HOMA-IR index was statistically different in patients in groups 3 and 4 compared to groups 1 and 2 ($p_{3,4}$<0.05). A positive correlation was also found between resistin levels and the HOMA-IR index in patients in groups 3 and 4 (r_3=0.5, p_3<0.05, r_4=0.52, p_4<0.05) **(fig. 2)**.

The content of TNF-α in the blood of patients in group 3 increased 2.8 times compared to those in group 1 (p<0.05) and 3.6 times compared to healthy individuals (p<0.001). In patients of group 4, the level of TNF-α was 2.5 times higher compared to patients of group 2 (p<0.05) and 5.8 times higher compared to healthy individuals (p<0.001). We found that serum resistin levels correlated significantly with TNF-α levels in groups 3 and 4 (r_3=0.5, t_3=3.7, r_4=0.58, t_4=3.1 ($p_{3,4}$<0.01) **(fig. 3)**. The CRP level was also higher in patients in groups 3 and 4. Thus, in patients in group 3, its level increased 3.7 times compared to group 1 (p<0.001) and 5.9 times compared to healthy individuals (p<0.001). In patients in group 4, the CRP level was 3.5 times higher than in group 2 (p<0.001) and 9.8 times higher than in healthy individuals (p<0.001). The level of resistin in the blood also correlated with the level of CRP in patients in groups 3 and 4 (r_3=0.51, t_3=3.1, r_4=0.59, t_4=3.2) ($p_{3,4}$<0.01).

Chronic kidney disease is a pressing medical problem worldwide, with its incidence and prevalence steadily in-

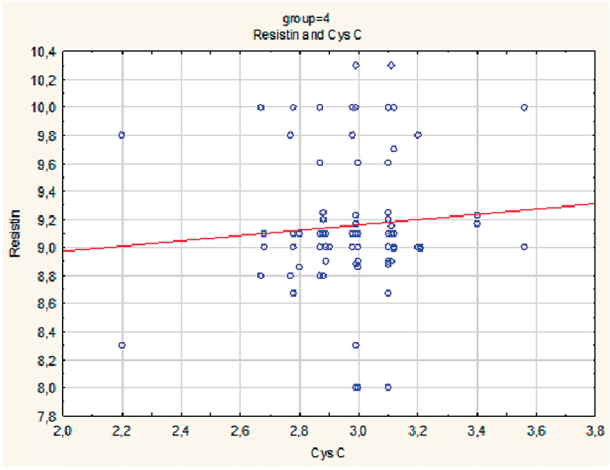

Figure 1 – Correlation between resistin levels (ng/ml) and cystatin C levels (mg/l) in patients in group 4.

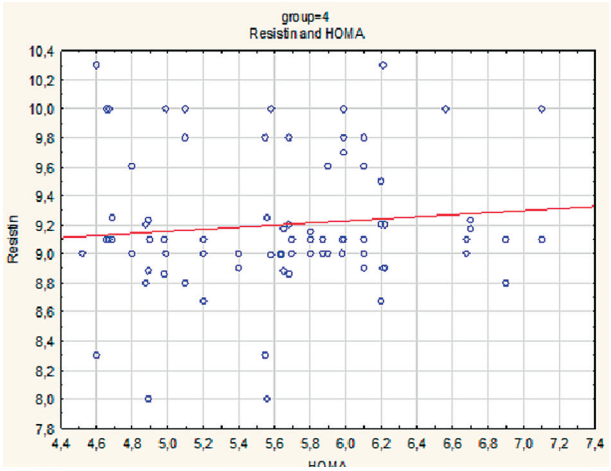

Figure 2 – Correlation between resistin level (ng/ml) and HOMA-IR index in patients of group 4.

creasing [22]. In recent years, there has been widespread discussion of metabolic homeostasis disorders, which create a certain pathophysiological basis for the development of pathological processes, clinical manifestations, and the progression of kidney damage [23]. The adverse effects of obesity on the kidneys are associated with both existing comorbidities and the direct impact of adipose tissue on the kidneys, which is related to the endocrine activity of substances produced by adipocytes, among which adiponectin, resistin and leptin play an important role [24]. Recently, there has been increasing evidence that elevated resistin concentrations may also accelerate the decline in kidney function [25]. A study by Norman G. et al. reported a negative effect of high resistin levels on glomerular filtration rate, similar to the effect on systolic blood pressure, which was stronger than that of conventional risk factors such as metabolic syndrome [26]. The higher levels of resistin we found with increasing stages of CKD on the background of obesity are to some extent consistent with the studies by Asgary S., Samsamshariat S.Z.A., Sakhaei F. et al., which showed that resistin levels increase with declining kidney function, probably due to a decrease in its elimination by the kidneys [27].

Studies of resistin have shown that it can be a trigger for metabolic disorders, not exclusively associated with obesity [28]. Experimental studies have shown that the administration of recombinant resistin led to impaired glucose tolerance, while immunoneutralisation with endogenous resistin antibodies improved insulin sensitivity [29]. Our data are consistent with the results of studies by Su K., Li Y., Zhang D., Yuan J. et al., which showed impaired insulin action and insulin-sensitive cell response to it, which does not depend on the degree of obesity but correlates with the amount of fat in the body and is associated with visceral obesity in adults and children [30]. A slight increase in blood glucose levels or impaired cell sensitivity to it contributes to the glycosylation of cellular proteins and can initiate a series of autoacid reactions, which are subsequently accompanied by the formation and accumulation of end products of glycosylation in the renal parenchyma, leading to the development of glomerulopathy [31].

In conditions of insulin resistance, there is a characteristic increase in the synthesis of pro-inflammatory factors, such as C-reactive protein, tumour necrosis factor-α, fibrinogen, and type 1 plasminogen activator inhibitor. According to Iacobini C., Pugliese G., Fantauzzi C.B. et al., the inflammatory cytokines secreted by macrophages alter the metabolic and secretory activity of adipocytes, contributing to fat metabolism disorders and the activation of adipose tissue inflammation [32]. Kadatane, S.P.; Satariano, M.; Massey, M et al. proved that in CKD, the sustained release of pro-inflammatory cytokines can cause arteriolar fibrosis and exacerbate further kidney damage, as we have established [33]. And TNF-α, secreted by macrophages, also contributes to low-grade inflammation and, in conditions of existing insulin resistance, can subsequently cause fibrotic changes in renal tissue and contribute to the progression of CKD.

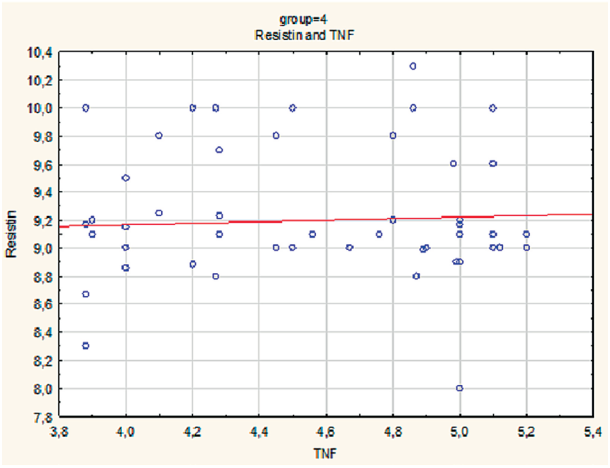

Figure 3 – Correlation between resistin levels (ng/ml) and TNF-α (pg/ml) in patients in group 4.

Conclusions.

1. Decreased GFR and increased cystatin C levels correlated with increased resistin levels in patients with early stages of CKD with obesity.

2. Increased HOMA index was associated with increased resistin levels in patients with early stages of CKD with obesity.

3. Serum resistin levels also correlated with markers of chronic inflammation (TNF-α and CRP levels) in patients with stage 1 and 2 CKD against a background of obesity.

4. The identified changes complement the pathogenetic mechanisms of renal dysfunction in the context of obesity.

Prospects for further research.

Studying the role of resistin in atherogenesis and its association with cardiovascular risk in patients with chronic kidney disease associated with obesity, and substantiating approaches to the treatment of such comorbid pathology.

DOI 10.29254/2077-4214-2025-3-178-136-145
УДК 612.398+616-002+616.008.9+616.61+616-056.52

Губіна Н. В., Купновицька І. Г.

ОЦІНКА ВПЛИВУ РЕЗИСТИНУ НА ПОКАЗНИКИ ЗАПАЛЕННЯ ТА МЕТАБОЛІЧНИХ РОЗЛАДІВ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК, АСОЦІЙОВАНУ З ОЖИРІННЯМ

Івано-Франківський національний медичний університет (м. Івано-Франківськ, Україна)
natali.gubina1974@gmail.com

Хронічна хвороба нирок (ХХН) і ожиріння є серйозними проблемами громадського здоров'я у всьому світі. На даний час роль резистину у патогенетичних ланках системних метаболічних порушень та розвитку асоційованими з ними початкових стадіях ХХН залишається мало вивченою. Мета дослідження: визначення рівня резистину, його зв'язку з метаболічними показниками та показниками запалення у пацієнтів на ранніх стадіях ХХН, пов'язаної з ожирінням. Обстежено 300 хворих на хронічну хворобу нирок.

Хворих було поділено на 4 групи: I (70) – хворі з ХХН I ст. з нормальною масою тіла, II (72) – хворі з ХХН II ст з нормальною масою тіла; III (70) – хворі з ХХН I ст. та ожирінням, IV (88) – хворі з ХХН II ст. та ожирінням. Контрольну групу склали 30 практично здорових осіб. Усім хворим визначали ІМТ, співвідношення об'єм талії/об'єм стегон (ОТ/ОС), розраховували швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) за формулами CRD-EPI на основі рівня креатиніну, цистатину С та їх поєднання (CRD-EPIcysC/cr) (мл/хв/ 1,73 м2). Рівень цистатину С (мг/л), резистину (нг/мл), С-реактивного білка (мкг/мл), фактору некрозу пухлин-альфа (ФНП-α) (пг/мл) у сироватці крові визначали методами імуноферментного аналізу. Індекс HOMA-IR розраховували за формулою. У пацієнтів з початковими стадіями хронічної хвороби нирок додатковим фактором патогенезу можуть виступати зміни рівня резистину, як адипокіну жирової тканини, вміст якого зростає в міру прогресування порушення функції нирок. Ці зміни резистину також підсилюють інсулінорезистентність, активують показники низькоінтенсивного запалення.

Ключові слова: *хронічна хвороба нирок, ожиріння, резистин, цистатин С, інсулінорезистентність.*

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.

Робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації на тему «Роль нейро-гуморальної регуляції та ендокринної системи у виникненні структурно-функціональних змін у серці, судинах і нирках», номер державної реєстрації 0121U110066.

Вступ.

У всьому світі хронічна хвороба нирок (ХХН) є актуальною медичною проблемою, захворюваність на яку швидко зростає, особливо у пацієнтів з цукровим діабетом та гіпертензією, що призводить до прискореного розвитку нефросклерозу у цих пацієнтів (фокального та сегментарного) [1]. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), ожиріння вважається соматичною хворобою [2]. У період між 1975 і 2016 роками було виявлено, що кількість людей з надмірною вагою зросла понад 30% та ожиріння – понад 10% [3]. Зростання рівня ожиріння проявляється збільшенням кількості супутніх захворювань, таких як онкологічні, серцево-судинні, цукровий діабет та ХХН [4]. За даними Martínez-Montoro, J.I.; Morales, E.; Cornejo-Pareja et al., ожиріння може змінювати ниркову гемодинаміку через два патогенні механізми: клубочкову гіперперфузію та гіперфільтрацію [5]. Ектопічне накопичення ліпідів разом із накопиченням жиру в ниркових синусах може призвести до розвитку клубочкової гіпертензії та підвищення клубочкової проникності, спричиненої гіперфільтрацією, і пов'язаною з пошкодженням клубочкового фільтраційного бар'єру [6]. Це спричиняє гломеруломегалію та фокальний гломерулосклероз, сприяє протеїнурії, активації регін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), вивільненню трансформуючого фактору росту-β (TGF-β) і спричинить загибель нефронів [7]. У дорослих з ожирінням ризик альбумінурії збільшується на 70% у порівнянні з особами з нормальним індексом маси тіла (ІМТ) [8]. Окрім того, надлишкове накопичення жиру в нирковій тканині сприяє підвищенню внутрішньониркового тиску, і як наслідок порушенню натрійурезу та розвитку гіпертензії [9].

Спочатку жирову тканину вважали лише пасивним резервуаром для зберігання енергії, а також оцінювали її роль у регуляції термогенезу. Однак жирова тканина секретує різні біоактивні пептиди, так звані «адипоцитокіни», що беруть участь як в аутокринній/паракринній, так і в ендокринній активності [10]. Ці біологічно активні молекули регулюють енергетичний гомеостаз і метаболізм в цілому, а також сприяють реалізації ефектів інсуліну в м'язах, печінці і судинах, і їх можна розглядати в якості медіаторів метаболічних порушень [11]. Участь деяких з них, зокрема, лептину, адипонектину, фактору некрозу пухлин (TNF-α) та інших, більш відома, в той час як роль інших адипокінів, зокрема резистину, вивчена недостатньо.

Резистин був виділений у 2001 році. Він представляє собою гормон, який складається зі 108 амінокислот з кристалічною структурою, і належить до сімейства білків, багатих на цистеїн, і відомих як резистиноподібні молекули (RELM), що характеризуються наявністю 10-11 цистеїнових груп [12]. Він секретується переважно преадипоцитами, в меншій мірі зрілими адипоцитами абдомінальної локалізації, моноцитами, макрофагами, кардіоміоцитами та клітинами кісткового мозку [13]. Резистин також є учасником імунної системи, і визнаним прозапальним адипокіном [14]. За даними Jankowski J, Floege J, Fliser D. Et al., підвищений рівень резистину в крові є незалежним предиктором загальної та серцево-судинної смертності [15]. На сьогодні висловлюються припущення щодо прозапальної активності резистину при хронічній хворобі нирок [16]. За даними Zhang, H., Li, X. et al., рівень резистину є вищим у крові хворих на ХХН у порівнянні зі здоровими, а значення його більше 127 нг/мл є незалежним фактором ризику смерті хворих на гемодіалізі і при недібетичній ХХН у літніх пацієнтів [17].

Також широко обговорюється роль резистину в патогенезі інсулінорезистентності. За даними різних досліджень було виявлено, що цей гормон може бути пусковим фактором виникнення метаболічних порушень, пов'язаних з цукровим діабетом та ожирінням [18]. В іншому дослідженні доведено, що резистин може пригнічувати інсулін-опосередковане захоплення глюкози тканинами-мішенями, тобто є антагоністом інсуліну [19]. За даними Yang HM. et al., рівень резистину корелює з маркерами запалення, як у пацієнтів з діабетом, так і без нього [20]. Однак, на даний час, роль резистину у патогенетичних ланках системних метаболічних порушень та розвитку асоційованими з ними початкових стадіях ХХН залишається мало вивченою.

Мета дослідження.

Визначення рівня резистину, його зв'язку з метаболічними показниками та показниками запалення у пацієнтів на ранніх стадіях ХХН, пов'язаної з ожирінням.

Об'єкт і методи дослідження.

Обстежено 300 хворих на хронічну хворобу нирок, 134 – жінки та 166 чоловіків, які були госпіталізовані у відділення артеріальної гіпертензії КНП «ІФ ОККЦ ІФОР», урологічне та кардіологічне відділення КНП «ЦМКЛ ІФМР» м. Івано-Франківська (Україна). Серед-

ній вік обстежуваних становив 55,36±2,02 років – у жінок і 47,45±2,66 років – у чоловіків.

Першу (I) стадію ХХН діагностовано у 140 пацієнтів (61 жінка, 79 чоловіків) (середній вік яких 46,43±3,77 року), а II стадію – у 160 (76 жінок, 84 чоловіки) пацієнтів (середній вік – 53,07±2,61 року). Хворих було поділено на 4 групи: I-а (70) – хворі з ХХН I ст. і нормальною масою тіла, II-а (72) - хворі з ХХН II ст і нормальною масою тіла; III-я (70) – хворі з ХХН I ст. та ожирінням, IV – а (88) – хворі з ХХН II ст. та ожирінням. Контрольну групу склали 30 практично здорових осіб (13 жінок та 17 чоловіків), середній вік яких дорівнював 36,7±8,6 років.

Серед причин розвитку ХХН: інфекції верхніх відділів сечо-видільної системи були у 11,8%, сечо-кам'яна хвороба – у 19,89%, перенесений гломерулонефрит з симптоматичною ренопаренхіматозною артеріальною гіпертензією – у 15,76%, аномалії розвитку сечо-статевої системи – у 6,9%, есенціальна артеріальна гіпертензія – у 29,1%, ішемічна хвороба серця із серцевою недостатністю – у 18,89%. Тривалість ХХН складала в середньому 7,1±2,3 року. Критеріями виключення були цукровий діабет, гіпоталамічне та ендокринне ожиріння, гострий інфаркт міокарда, застійна серцева недостатність III-IV за NYHA, печінкова недостатність, ХХН III-IV-V ст.

Усім пацієнтам проведені загальноклінічні обстеження, визначення індексу маси тіла (ІМТ) (за формулою Кетле (кг/м^2): ІМТ=маса тіла, кг/(зріст), м^2), визначення окружності талії (ОТ), окружності стегон (ОС) та їх співвідношення. Швидкість клубочкової фільтрації розраховували за формулою CKD-EPI на основі рівня креатиніну, цистатину С та їх поєднання (CKD-EPIcysC/cr) (мл/хв/ 1,73 м^2) за допомогою калькулятора Національного ниркового фонду США [21]. Рівень цистатину С в сироватці крові (у здорових – 0,79-2,15 мг/л) досліджували методом імуноферментного аналізу за допомогою набору «Human Cystatin C ELISA» (Чехія) на аналізаторі STAT FAX (№ 7898). Рівень резистину (нг/мл) визначали «сендвіч» імуноферментним методом в сироватці крові через 14 год. після останнього прийому їжі за допомогою набору «Mediagnost ELISA E50 Resistin» (Німеччина) на аналізаторі STAT FAX (№ 7898). Кількісне визначення С-реактивного білка (у здорових 0,07-2,5 мкг/мл) у сироватці крові визначали методом імуноферментного аналізу за допомогою набору «Accu-Bind ELISA Microwells» (USA) на аналізаторі STAT FAX. Концентрацію фактору некрозу пухлин-альфа (ФНП-α) у сироватці крові (у здорових – 0,02-2,3 пг/мл) визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу за допомогою набору «Вектор БЕСТ» на аналізаторі STAT FAX. Для оцінки інсулінорезистентності був використаний індекс HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance), який розраховували за формулою:

HOMA-IR = інсулін (імунохемілюмінесцентним методом) натще (мкОД/мл) х глюкоза натще (ммоль/л) / 22,5 (референтні значення 0-2,7).

Протокол дослідження був схвалений комісією з етики ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», протокол № 97/17 від 19.10. 2017 р. Усі пацієнти дали інформовану згоду на участь у ньому. Дослідження проводилося згідно принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини в якості об'єкта дослідження» від 01.10.2008 р., № 900_005.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програми статистичного аналізу Statistica 10,0. Для кількісних ознак були розраховані середні арифметичні значення (M) та стандартне відхилення (SD) при нормальному розподілі даних або медіана з нижнім і верхнім квартилем (Me [LQ; UQ] при розподілі, відмінному від нормального. Для якісних ознак були розраховані абсолютна частота проявів ознаки (кількість обстежених), частота появи ознаки у % або 95% довірчий інтервал (ДІ). Аналіз типу розподілу даних проведений з використанням критерія Шапіро-Уілка і Колмогорова-Смірнова. Статистичний аналіз проводили з застосуванням непараметричних методів (тест Краскела-Уолліса), оскільки більшість ознак мали розподіл даних, відмінний від нормального. Для оцінки кореляційних зв'язків застосовували визначення коефіцієнта рангової кореляції Спірмена. Статистично значимою вважали розбіжність результатів при $p<0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення.

За результатами наших досліджень, рівень резистину у пацієнтів I та II груп практично не відрізнявся від рівня здорових та між собою **(таблиця)**. У пацієнтів III групи рівень резистину дещо зростав у порівнянні з I групою в 1,2 рази, а у пацієнтів IV групи – в порівнянні з обстеженими II групи – в 1,48 рази ($p<0,05$). За результатами кореляційного аналізу у хворих I та II груп не було виявлено статистично значимого взаємозв'язку резистину з показником ОТ/ОС. У пацієнтів III та IV груп був виявлений прямий середньої сили кореляційний зв'язок між резистином та показником ОТ/ОС – $r_3=0,33$, $r_4=0,46$ ($p_{3,4}<0,05$). Також виявлено прямий слабкий кореляційний зв'язок між рівнем резистину та ІМТ в групах з ожирінням ($r_3=0,23$, $r_4=0,36$).

Проаналізовано також взаємозв'язок резистину та показниками, що характеризують функцію нирок на тлі ожиріння. Зокрема, спостерігалась тенденція до зв'язку між рівнем резистину і цистатину С в групах без ожиріння, а у хворих III та IV груп – виявлений середньої сили кореляційний зв'язок ($r_3=0,48$, $r_4=0,51$, $p_{3,4}<0,05$) між цими показниками **(рис. 1)**.

Вміст резистину в сироватці зростав зі зниженням ШКФ в II та IV групах. Виявлено достовірний середній зворотній кореляційний зв'язок між резистином та рівнем ШКФ, розрахованим по формулі CKD – EPIcysC/cr в III ($r_3= -0,53$, $p_3<0,05$) та IV ($r_4= -0,57$, $p_4<0,05$) групах.

Аналізуючи метаболічні показники, було отримано статистично значимий позитивний кореляційний зв'язок між рівнем резистину та глюкозою натще у сироватці крові у пацієнтів IV групи – $r_4=0,51$, $p_4<0,05$, у той час як в інших групах цей зв'язок був незначним. Індекс HOMA-IR статистично відрізнявся у пацієнтів III та IV груп у порівнянні з I та II ($p_{3,4}<0,05$). Також виявлений позитивний кореляційний зв'язок між рівнем резистину та індексом HOMA-IR у пацієнтів III та IV груп ($r_3=0,5$, $p_3<0,05$. $r_4=0,52$, $p_4<0,05$) **(рис. 2)**.

Вміст ФНП-α в крові у пацієнтів III групи зростав в 2,8 разу в порівнянні з обстеженими I групи ($p<0,05$) та в 3.6 разу – у порівнянні зі здоровими ($p<0,001$). У пацієнтів IV групи рівень ФНП-α був вищим у 2,5 рази у порівнянні з хворими II групи ($p<0,05$) та в 5,8 рази – у порівнянні зі здоровими ($p<0,001$). Нами виявлено, що рівень резистину в сироватці крові достовірно

Таблиця – Характеристика лабораторних показників у обстежуваних пацієнтів

Показники	Здорові, n=30	I група, n=70	II група, n=72	III група, n=70	IV група, n=88
ІМТ, кг/м^2	21.67 [21.00; 22.60]	24.94 [21.70; 25.00]	22.13 [21.40; 23.20]	34.03 [32.60; 35.50]	37.52 [36.10; 38.60]
ОТ/ОС	0.78 [0.69; 0.78]	0.77 [0.76; 0.78]	0.80 [0.76; 0.88]	0.88 [0.86; 0.90]	0.91 [0.90; 0.99]
ШКФ, мл/хв/1,73 м^2 CKD-EPIcysC/cr	109.62 [101.00; 118.00]	94.27 * [90.00; 99.00]	78.03* ° [76.00; 81.00]	94.04 * [90.40; 99.00]	70.54 *Δ [62.00; 78.00]
Цистатин С, мг/л	0.78 [0.70; 0.81]	1.44 * [1.20; 1.80]	2.11 *° [1.99; 2.30]	2.22 *▫ [2.00; 2.60]	2.97 *× [2.87; 3.10]
Креатинін, мкмоль/л	78. 27 [76.00; 87.20]	83. 82 [79.80; 88.00]	94. 60 * [88.00; 100.00]	103. 97 *▫ [90.50; 116.00]	106. 19 * [96.00; 116.10]
Альбумінурія, мг/добу	19.50 [18.00; 22.00]	68.21 * [49.00; 84.00]	81.60 *° [76.50; 88.00]	118.55 * [100.00; 134.00]	169.72 *Δ× [156.00; 189.00]
Загальний холестерин, ммоль/л	4.41 [4.10; 4.80]	6.33 * [5.50; 7.30]	6.31 * [5.50; 7.10]	6.49 * [5.40; 7.80]	6.80 * [5.70; 7.88]
Резистин, нг/мл	5.60 [4.70; 6.20]	6.00 [5.20; 6.80]	6.12 [5.88; 6.80]	7.10 *▫ [6.00; 8.10]	9.10 *Δ× [8.00; 10.30]
Глюкоза, ммоль/л	4.4 [4.20; 4.50]	4.6 [4.40; 4.80]	5.0 [4.80; 5.10]	5.0 [4.80; 5.30]	5.8 [5.50; 6.00]
HOMA-IR	1.44 [1.43; 1.50]	1.44 [1.42; 1.53]	1.56 [1.54; 1.67]	4.3 *▫ [3.60; 4.87]	5.68 *Δ× [5.10; 6.10]
ФНП-α, пг/мл	0.85[0.50; 1.00]	1.78[1.70; 1.85]	1.74[1.68; 1.84]	2.99[2.68; 3.10] *▫	4.80[4.20; 5.10] *Δ×
СРБ, мкг/мл	1.19[0.90; 1.60]	2.17[1.80; 2.40]	4.00[3.86; 4.20]	7.99[7.20; 8.40] *▫	12.60[11.90; 14.00] *Δ×

Примітки: * – статистично значима різниця показників у порівнянні з групою здорових; ° – статистично значима різниця показників у порівнянні I та II груп; Δ – статистично значима різниця показників у порівнянні III та IV груп; ▫ – статистично значима різниця показників у порівнянні I та III груп; × – статистично значима різниця показників у порівнянні II та IV груп.

корелює з показниками ФНП-α в III та IV групах (r_3=0,5, t_3=3,7, r_4=0,58, t_4=3,1 ($p_{3,4}$<0,01) **(рис. 3)**. Рівень СРБ також був вищим у пацієнтів III та IV груп. Так, у пацієнтів III групи його рівень зростав у 3,7 рази в порівнянні з I групою (p<0,001) та в 5,9 рази – у порівнянні зі здоровими (p<0,001). У пацієнтів IV групи рівень СРБ був вищим в 3,5 рази у порівнянні з II групою (p<0,001) та в 9,8 рази – у порівнянні зі здоровими (p<0,001). Рівень резистину в крові також корелював з рівнем СРБ у пацієнтів III та IV груп (r_3=0,51, t_3=3,1, r_4=0,59, t_4=3,2) ($p_{3,4}$<0,01).

В усьому світі ХХН є актуальною медичною проблемою. захворюваність і поширеність якої неухильно зростає [22]. За останні роки широко обговорюється порушення метаболічного гомеостазу. що створює певний патофізіологічний базис для розвитку патологічного процесу. клінічних проявів та прогресування ураження нирок [23]. Несприятливий вплив наслідків ожиріння на нирки пов'язаний як з наявною коморбідною патологією, так і з безпосереднім впливом жирової тканини на нирки, що пов'язане з ендокринною активністю продукованих адипоцитами речовин. серед яких важлива роль належить адипонектину, резистину і лептину [24]. Останнім часом з'являється все більше доказів того, що підвищена концентрація резистину також може прискорювати зниження функції нирок [25]. У дослідженні Norman G. et al. повідомлялося про негативний вплив високого рівня резистину на швидкість клубочкової фільтрації, подібний до впливу на систолічний артеріальний тиск, який був сильнішим, ніж у звичайних факторів ризику, таких як метаболічний синдром [26]. Виявлені нами вищі рівні

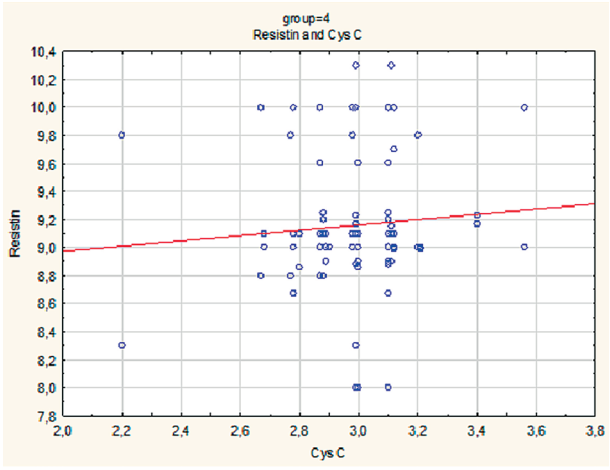

Рисунок 1 – Кореляційний зв'язок між рівнем резистину (нг/мл) та рівнем цистатину С (мг/л) у пацієнтів IV групи.

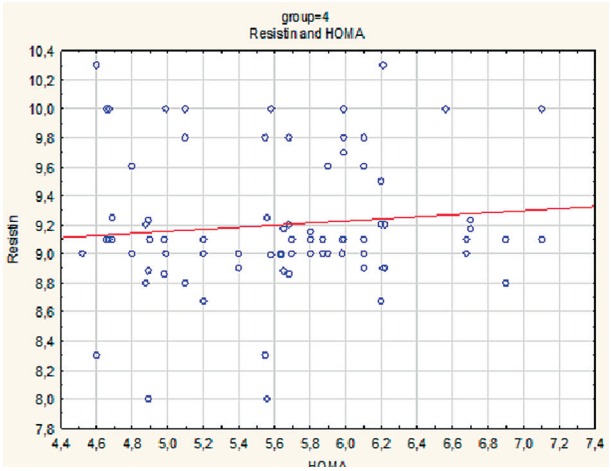

Рисунок 2 – Кореляційний зв'язок між рівнем резистину (нг/мл) та індексом HOMA-IR у пацієнтів IV групи.

резистину по мірі збільшення стадії ХХН на тлі ожиріння в певній мірі співзвучні з дослідженнями Asgary S.. Samsamshariat S.Z.A., Sakhaei F. et al., які показали, що рівень резистину зростає зі зниженням функції нирок, ймовірно, якраз через зниження його елімінації останніми [27].

При вивченні резистину було виявлено, що він може бути пусковим фактором виникнення метаболічних порушень, не виключно пов'язаних в тому числі й з ожирінням [28]. За результатами експериментальних дослідженнь було показано, що введення рекомбінантного резистину призводило до порушення толерантності до глюкози, а імунонейтралізація антитілами ендогенного резистину покращувала чутливість до інсуліну [29]. Наші дані узгоджуються з результатами досліджень Su K. Li Y. Zhang D. Yuan J.et al., які показали, що порушення дії інсуліну та реакції на нього інсулінчутливих клітин, яке не залежить від ступеня ожиріння, однак корелює з кількістю жиру в організмі і поєднується з вісцеральним ожирінням у дорослих та дітей [30]. А незначне підвищення рівня глюкози в крові або порушення чутливості клітин до неї сприяє глікозилюванню клітинних білків і може ініціювати серію аутокислих реакцій, які в подальшому супроводжуються утворенням і накопиченням кінцевих продуктів глікозилювання в паренхімі нирок, що в подальшому призводитиме до розвитку гломерулопатії [31].

В умовах інсулінорезистентності характерним є посилення синтезу прозапальних факторів – С-реактивного білка, фактору некрозу пухлин α, фібриногену, інгібітора активатора плазміногену 1-го типу. За даними Iacobini C. Pugliese G. Fantauzzi CB. et al., запальні цитокіни, які виділяються макрофагами, змінюють метаболічну і секреторну діяльність адипоцитів, що сприяє розладам жирового обміну і активації запалення жирової тканини [32]. Kadatane. S.P.; Satariano. M.; Massey. M et al., довели, що при ХХН стійке вивільнення прозапальних цитокінів може спричиняти фіброз артеріол і посилювати подальше ураження нирок, що встановлено нами [33]. А ФНП-α, що виділяється

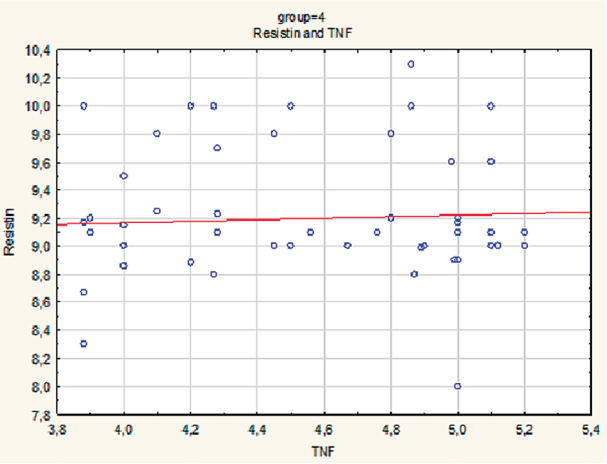

Рисунок 3 – Кореляційний зв'язок між рівнем резистину (нг/мл) та ФНП-α (пг/мл) у пацієнтів IV групи.

макрофагами. теж сприяє запаленню низького ступеня інтенсивності і в умовах наявної інсулінорезистентності в подальшому може викликати фіброзні зміни ниркової тканини й сприяти прогресуванню ХХН.

Висновки.

1. Зниження ШКФ та зростання рівня цистатину С корелювали зі збільшенням рівня резистину у пацієнтів з початковими стадіями ХХН на тлі ожиріння.
2. Підвищення індексу HOMA асоціювалось зі зростанням рівня резистину у пацієнтів з початковими стадіями ХХН на тлі ожиріння.
3. Рівень резистину в сироватці крові також корелював з маркерами хронічного запалення (показниками ФНП-α та рівнем СРБ) у пацієнтів з I і II стадіями ХХН на тлі ожиріння.
4. Виявлені зміни доповнюють патогенетичні механізми розвитку дисфункції нирок на тлі ожиріння.

Перспективи подальших досліджень.

Вивчення ролі резистину у атерогенезі та його зв'язок із серцево-судинним ризиком у хворих з хронічною хворобою нирок, асоційованою з ожирінням та обгрунтування підходів до терапії такої коморбідної патології.

References / Література

1. Timofte D, Dragoș D, Balcangiu-Stroescu AE, Tănăsescu MD, Gabriela Bălan D, Răducu L, et al. Abdominal aortic calcification in predialysis patients: Contribution of traditional and uremia-related risk factors. Exp Ther Med. 2020;20(1):97-102. DOI: 10.3892/etm.2020.8607.
2. Silva Junior GB, Bentes AC, Daher EF, Matos SM. Obesity and kidney disease. J Bras Nefrol. 2017;39(1):65-69. DOI: 10.5935/0101-2800.2017 0011.
3. Perreault L. Obesity in Adults: Prevalence, Screening and Evaluation. Uptodate. 2024. Available from: https://www.uptodate.com/contents/obesity-in-adults-prevalence-screening-and-evaluation.
4. Nittari G, Scuri S, Petrelli F, Pirillo I, di Luca NM, Grappasonni I. Fighting obesity in children from European World Health Organization member states. Epidemiological data, medical-social aspects, and prevention programs. Clin Ter. 2019;170(3):e223-e230. DOI: 10.7417/CT.2019.2137.
5. Martínez-Montoro JI, Morales E, Cornejo-Pareja I, Tinahones FJ, Fernández-García JC. Obesity-related glomerulopathy: Current approaches and future perspectives. Obes Rev. 2022;23(7):e13450. DOI: 10.1111/obr.13450.
6. Mascali A, Franzese O, Nisticò S, Campia U, Lauro D, Cardillo C, Di Daniele N, Tesauro M. Obesity and kidney disease: Beyond the hyperfiltration. Int J Immunopathol Pharmacol. 2016;29(3):354-63. DOI: 10.1177/0394632016 643550.
7. Okabayashi Y, Tsuboi N, Sasaki T, Haruhara K, Kanzaki G, Koike K, et al. Glomerulopathy Associated With Moderate Obesity. Kidney Int Rep. 2016;1(4):250-255. DOI: 10.1016/j.ekir.2016.08.006.
8. Nguyen A, Khafagy R, Gao Y, Meerasa A, Roshandel D, Anvari M, Lin B, et al. Association Between Obesity and Chronic Kidney Disease: Multivariable Mendelian Randomization Analysis and Observational Data From a Bariatric Surgery Cohort. Diabetes. 2023;72(4):496-510. DOI: 10.2337/db22-0696.
9. Cabandugama PK, Gardner MJ, Sowers JR. The Renin Angiotensin Aldosterone System in Obesity and Hypertension: Roles in the Cardiorenal Metabolic Syndrome. Med Clin North Am. 2017;101(1):129-137. DOI: 10.1016/j.mcna.2016.08.009.
10. Miricescu D, Balan DG, Tulin A, Stiru O, Vacaroiu I A, Mihai D A, Popa C C, et al. Impact of adipose tissue in chronic kidney disease development (Review). Experimental and Therapeutic Medicine. 2021;21(5):539. DOI: https://doi.org/10.3892/etm.2021.9969.
11. Xu W, Zhu Y, Wang S, Liu J, Li H. From Adipose to Ailing Kidneys: The Role of Lipid Metabolism in Obesity-Related Chronic Kidney Disease. Antioxidants (Basel). 2024;13(12):1540. DOI: 10.3390/antiox13121540.
12. Jonas MI, Kurylowicz A, Bartoszewicz Z, Lisik W, Jonas M, Domienik-Karlowicz J, et al. Adiponectin/resistin interplay in serum and in adipose tissue of obese and normal-weight individuals. Diabetol Metab Syndr. 2017;9:95. DOI: 10.1186/s13098-017-0293-2.

13. Acquarone E, Monacelli F, Borghi R, Nencioni A, Odetti P. Resistin: A reappraisal. Mech Ageing Dev. 2019;178:46-63. DOI: 10.1016/j.mad.2019.01.004.
14. Taouis M, Benomar Y. Is resistin the master link between inflammation and inflammation-related chronic diseases? Mol Cell Endocrinol. 2021;533:111341. DOI: 10.1016/j.mce.2021.111341.
15. Jankowski J, Floege J, Fliser D, Böhm M, Marx N. Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease: Pathophysiological Insights and Therapeutic Options. Circulation. 2021;143(11):1157-1172. DOI: 10.1161/CIRCULA TIONAHA.120.050686.
16. Tripathi D, Kant S, Pandey S, Ehtesham NZ. Entesham. Resistin in metabolism, inflammation, and disease. The FEBS Journal. 2020;287(15):3141-3149. DOI: https://doi.org/10.1111/febs.15322.
17. Zhang H, Li X, Kan Y, Yang F, Hou Y, Du Y. Analysis of the correlation between serum resistin and the variability of erythropoietin responsiveness in patients with chronic kidney disease. Exp Ther Med. 2015;10(5):1925-1930. DOI: https://doi.org/10.3892/etm.2015.2772.
18. Abudalo R, Alqudah A, Qnais E, Athamneh RY, Oqal M, Alnajjar R. Interplay of adiponectin and resistin in type 2 diabetes: Implications for insulin resistance and atherosclerosis. Pharmacia. 2024;71:1-8. DOI: https://doi.org/10.3897/pharmacia.71.e114863.
19. Su KZ, Li YR, Zhang D, Yuan JH, Zhang CS, Liu Y, et al. Relation of Circulating Resistin to Insulin Resistance in Type 2 Diabetes and Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Physiol. 2019;10:1399. DOI: 10.3389/fphys.2019.01399.
20. Yang HM, Kim J, Kim BK, Seo HJ, Kim JY, Lee JE, et al. Resistin Regulates Inflammation and Insulin Resistance in Humans via the Endocannabinoid System. Research. 2024;7:0326. DOI: https://doi.org/10.34133/research. 0326.
21. National Kidney Foundation. eGFR Calculator. New York: National Kidney Foundation. Available from: http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/ gfr_calculator.cfm.
22. Kreiner FF, Schytz PA, Heerspink HJL, von Scholten BJ, Idorn T. Obesity-Related Kidney Disease: Current Understanding and Future Perspectives. Biomedicines. 2023;11(9):2498. DOI: https://doi.org/10.3390/biomedicines 11092498.
23. Kounatidis D, Vallianou NG, Stratigou T, Voukali M, Karampela I, Dalamaga M. The Kidney in Obesity: Current Evidence, Perspectives and Controversies. Curr Obes Rep. 2024;13(4):680-702. DOI: https://doi.org/10.1007/s13679-024-00583-y.
24. Shaheen BA, Ziaur Rahman Z, Afzal M. Association of circulating resistin levels with inflammatory markers, glycemic and lipid indices in people with obesity, morbid obesity and lean pakistani subjects. Journal of Population Therapeutics and Clinical Pharmacology. 2024;31(5):434-446. DOI: https://doi.org/10.53555/jptcp.v31i5.6163.
25. Liu G, Deng Y, Sun L, Ye X, Yao P, Hu Y, et al. Elevated plasma tumor necrosis factor-α receptor 2 and resistin are associated with increased incidence of kidney function decline in Chinese adults. Endocrine. 2016;52:541-549. DOI: 10.1007/s12020-015-0807-3.
26. Norman G, Woodiwiss AJ, Peterson V, Gomes M, Sareli P, Norton GR. Impact of metabolic and inflammatory changes on glomerular function beyond conventional risk factors in an urban South Africa community with prevalent obesity. Cardiovasc J Afr. 2020;31(4):91-102. DOI: 10.5830/CVJA-2019-057.
27. Asgary S, Samsamshariat SZA, Sakhaei F, Salehizadeh L, Keshvari M. Relationship between Resistin, Endothelin-1, and Flow-Mediated Dilation in Patient with and without Metabolic Syndrome. Adv Biomed Res. 2019;8:16. DOI: 10.4103/abr.abr_126_18.
28. Sun X, Qiu WW, Wu J, Ding SL, Wu RZ. Associations between the levels of circulating inflammatory adipokines and the risk of type 2 diabetes in Chinese male individuals: A case-control study. J Clin Lab Anal. 2023;37(6):e24875. DOI: 10.1002/jcla.24875.
29. Acquarone E, Monacelli F, Borghi R, Nencioni A, Odetti P. Resistin: A reappraisal. Mech Ageing Dev. 2019;178:46-63. DOI: 10.1016/j.mad.2019.01.004.
30. Su KZ, Li YR, Zhang D, Yuan JH, Zhang CS, Liu Y, et al. Relation of Circulating Resistin to Insulin Resistance in Type 2 Diabetes and Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Physiol. 2019;10:1399. DOI: 10.3389/fphys.2019.01399.
31. Alemán JO, Almandoz JP, Frias JP, Galindo RJ. Obesity among Latinx people in the United States: A review. Obesity (Silver Spring). 2023;31(2):329-337. DOI: 10.1002/oby.23638.
32. Iacobini C, Pugliese G, Blasetti Fantauzzi C, Federici M, Menini S. Metabolically healthy versus metabolically unhealthy obesity. Metabolism. 2019;92:51-60. DOI: 10.1016/j.metabol.2018.11.009.
33. Kadatane SP, Satariano M, Massey M, Mongan K, Raina R. The Role of Inflammation in CKD. Cells. 2023 Jun 7;12(12):1581.https://doi.org/10.3390/cells12121581

ОЦІНКА ВПЛИВУ РЕЗИСТИНУ НА ПОКАЗНИКИ ЗАПАЛЕННЯ ТА МЕТАБОЛІЧНИХ РОЗЛАДІВ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК, АСОЦІЙОВАНУ З ОЖИРІННЯМ

Губіна Н. В., Купновицька І. Г.

Резюме. Хронічна хвороба нирок і ожиріння є серйозними проблемами громадського здоров'я у всьому світі. Резистин, відкритий два десятиліття тому, є визнаним прозапальним адипокіном, учасником імунної системи, основним джерелом якого є адипоцити, а також макрофаги, моноцити, кардіоміоцити, клітини кісткового мозку. На даний час роль резистину у патогенетичних ланках системних метаболічних порушень та розвитку асоційованими з ними початкових стадіях ХХН залишається мало вивченою. Мета дослідження: визначення рівня резистину, його зв'язку з метаболічними показниками та показниками запалення у пацієнтів на ранніх стадіях ХХН, пов'язаної з ожирінням. Обстежено 300 хворих на ХХН. Хворих було поділено на 4 групи: I (70) – хворі з ХХН I ст. з нормальною масою тіла, II (72) – хворі з ХХН II ст з нормальною масою тіла; III (70) – хворі з ХХН I ст. та ожирінням, IV (88) – хворі з ХХН II ст. та ожирінням. Контрольну групу склали 30 практично здорових осіб. Усім хворим визначали ІМТ, співвідношення об'єм талії/об'єм стегон (ОТ/ОС), розраховували швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) за формулами CRD-EPI на основі рівня креатиніну, цистатину С та їх поєднання (CRD-EPIcysC/cr) (мл/хв/ 1,73 м^2). Рівень цистатину С (мг/л) у сироватці крові визначали методами імуноферментного аналізу. Індекс HOMA-IR розраховували за формулою. Визначення рівня резистину (нг/мл) у сироватці крові, визначення С-реактивного білка (мкг/мл), фактору некрозу пухлин-альфа (ФНП-α) (пг/мл) визначали методом імуноферментного аналізу. Виявлено, що у пацієнтів III та IV груп був виявлений прямий середньої сили кореляційний зв'язок між резистином та показником ОТ/ОС – r_3=0,33, r_4=0,46 ($p_{3,4}$<0,05). Також виявлено прямий слабкий кореляційний зв'язок між рівнем резистину та ІМТ в групах з ожирінням (r_3=0,23, r_4=0,36). Спостерігалась тенденція до зв'язку між рівнем резистину і цистатину С в групах без ожиріння, а у хворих III та IV груп – виявлений середньої сили кореляційний зв'язок (r_3=0,48, r_4=0,51, $p_{3,4}$<0,05) між цими показниками. Вміст резистину в сироватці зростав зі зниженням ШКФ в II та IV групах. Виявлено достовірний середній зворотній кореляційний зв'язок між резистином та рівнем ШКФ, розрахованим по формулі СКД - EPIcysC/cr, в III (r_3= -0,53, p_3<0, 05) та IV (r_4= -0,57, p_4<0,05) групах. Індекс HOMA-IR статистично відрізнявся у пацієнтів III та IV груп у порівнянні з I та II ($p_{3,4}$<0,05). Також виявлений позитивний кореляційний зв'язок між рівнем резистину та індексом HOMA-IR у пацієнтів III та IV груп (r_3=0,5, p_3<0,05, r_4=0,52, p_4<0,05). Отримано статистично значимий позитивний кореляційний зв'язок між рівнем резистину та глюкозою натще у пацієнтів IV групи – r_4=0,51, p_4<0,05, в той час як в інших групах цей зв'язок був незначним. У пацієнтів IV

групи рівень ФНП-α був вищим в 2,5 разу у порівнянні з II групою ($p<0,05$) та в 5,8 разу – у порівнянні зі здоровими ($p<0,001$). Рівень резистину в сироватці крові достовірно корелює з показниками ФНП-α в III та IV групах ($r_3=0,5, t_3=3,7$, $r_4=0,58$, $t_4=3,1$ ($p_{3,4}<0,01$). Рівень СРБ також був вищим у пацієнтів III та IV груп. Так, у пацієнтів III групи його рівень зростав в 3,7 разу в порівнянні з I групою ($p<0,001$) та в 5,9 разу – у порівнянні зі здоровими ($p<0,001$). У пацієнтів IV групи рівень СРБ був вищим в 3,5 разу у порівнянні з II групою ($p<0,001$) та в 9,8 разу – у порівнянні зі здоровими ($p<0,001$). Рівень резистину також корелював з СРБ у пацієнтів III та IV груп ($r_3=0,51, t_3=3,1$, $r_4=0,59$, $t_4=3,2$) ($p_{3,4}<0,01$). Виявлені зміни поглиблюють уявлення про розвиток дисфункції нирок на тлі ожиріння.

Ключові слова: хронічна хвороба нирок, ожиріння, резистин, цистатин С, інсулінорезистентність.

ASSESSMENT OF THE EFFECT OF RESISTIN ON INFLAMMATION AND METABOLIC DISORDERS IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE RELATED TO OBESITY

Gubina N. V., Kupnovytska I. G.

Abstract. Chronic kidney disease and obesity are serious public health problems worldwide. Resistin, discovered two decades ago, is a recognised pro-inflammatory adipokine, a participant in the immune system, whose main source is adipocytes, as well as macrophages, monocytes, cardiomyocytes, and bone marrow cells. Currently, the role of resistin in the pathogenesis of systemic metabolic disorders and the development of associated early stages of CKD remains poorly understood. The aim of the study: research of the level of resistin, its relationship with metabolic and inflammation indicators in patients in the early stages of obesity-related CKD. 300 patients with CKD were examined. The patients were divided into 4 groups: group 1 (70) – patients with stage I CKD with normal body weight, group 2 (72) – patients with stage 2 CKD with normal body weight; group 3 (70) – patients with stage 1 CKD and obesity, group 4 (88) – patients with stage II CKD and obesity. The control group consisted of 30 practically healthy individuals. All patients had their BMI and waist-to-hip ratio (WHR) measured, and their glomerular filtration rate (GFR) was calculated using CRD-EPI formulas based on creatinine, cystatin C, and their combination (CRD-EPIcysC/cr) (ml/min/1.73 m2). The level of cystatin C (mg/l) in blood serum was determined by immunoenzymatic analysis. The HOMA-IR index was calculated using the formula. The level of resistin (ng/ml) in blood serum, C-reactive protein (μg/ml), and tumour necrosis factor-alpha (TNF-α) (pg/ml) were determined using enzyme-linked immunosorbent assay. It was found that in patients of groups 3 and 4, there was a direct correlation of moderate strength between resistin and the WHR – $r_3=0.33$, $r_4=0.46$ ($p_{3,4}<0.05$). A direct weak correlation was also found between resistin levels and BMI in groups with obesity ($r_3=0.23$, $r_4=0.36$). There was a tendency for a correlation between resistin levels and cystatin C in groups without obesity, and in patients in groups 3 and 4, a moderate correlation was found ($r_3=0.48$, $r_4=0.51$, $p_{3,4}<0.05$) between these indicators. The serum resistin content increased with a decrease in GFR in groups 2 and 4. A significant average inverse correlation was found between resistin and GFR, calculated using the CKD-EPI formula, in groups 3 ($r_3= -0.53$, $p_3<0.05$) and 4 ($r_4= -0.57$, $p_4<0.05$). The HOMA-IR index was statistically different in patients in groups 3 and 4 compared to groups 1 and 2 ($p_{3,4}<0.05$). A positive correlation was also found between resistin levels and the HOMA-IR index in patients in groups 3 and 4 ($r_3=0.5$, $p_3<0.05$, $r_4=0.52$, $p_4<0.05$). A statistically significant positive correlation was found between resistin levels and fasting glucose in patients in group 4 – $r_4=0.51$, $p_4<0.05$, while in other groups this correlation was insignificant. In patients of group 4, the level of TNF-α was 2.5 times higher than in group 2 ($p<0.05$) and 5.8 times higher than in healthy individuals ($p<0.001$). The level of resistin in blood serum significantly correlates with TNF-α levels in groups 3 and 4 ($r_3=0.5$, $t_3=3.7$, $r_4=0.58$, $t_4=3.1$ ($p_{3,4}<0.01$). The CRP level was also higher in patients in groups 3 and 4. Thus, in patients in group III, its level increased 3.7 times compared to group I ($p<0.001$) and 5.9 times compared to healthy individuals ($p<0.001$). In patients in group IV, the CRP level was 3.5 times higher than in group II ($p<0.001$) and 9.8 times higher than in healthy individuals ($p<0.001$). Resistin levels also correlated with CRP in patients in groups 3 and 4 ($r_3=0.51$, $t_3=3.1$, $r_4=0.59$, $t_4=3.2$) ($p_{3,4}<0.01$). The changes identified deepen our understanding of the development of renal dysfunction associated with obesity.

Key words: chronic kidney disease, obesity, resistin, cystatin C, insulin resistance.

ORCID and contributionship / ORCID автора та його внесок до статті:
Gubina N. V. https://orcid.org/0000-0001-6049-8865 ABCD
Kupnovytska I.H. https://orcid.org/0000-0002-6997-460X EF

Conflict of interest / Конфлікт інтересів:
The authors declare no conflict of interest / Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Corresponding author / Адреса для кореспонденції
Gubina Nataliia Vasilivna / Губіна Наталія Василівна
Ivano-Frankivsk National Medical University / Івано-Франківський національний медичний університет
Ukraine, 76010, Ivano-Frankivsk, 2 Halytska str. / Адреса: Україна, 76010, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька 2
Tel.: +380509705595 / Тел.: +380509705595
E-mail: natali.gubina1974@gmail.com

A – Work concept and design, **B** – Data collection and analysis, **C** – Responsibility for statistical analysis, **D** – Writing the article, **E** – Critical review, **F** – Final approval of the article / **A** – концепція роботи та дизайн, **B** – збір та аналіз даних, **C** – відповідальність за статичний аналіз, **D** – написання статті, **E** – критичний огляд, **F** – остаточне затвердження статті.

Received 29.04.2025 / Стаття надійшла 29.04.2025 року
Accepted 13.08.2025 / Стаття прийнята до друку 13.08.2025 року