

Ocena funkcji nerek z uwzględnieniem stężeń lipokaliny neutrofilowej i cystatyny C u nastolatków otyłych z nadciśnieniem tętniczym indukowanym otyłością lub bez niego

An assessment of renal function by neutrophil lipocalin and cystatin C in obese adolescents with or without obesity-induced hypertension

Wydział Nauk o Zdrowiu w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Katowice, Polska

Adres do korespondencji: Aleksandra Radosz, Oddział Kliniczny Pediatrii w Bytomiu, Szpital Specjalistyczny nr 2, ul. Batorego 15, 41-902 Bytom, e-mail: aradosz@sum.edu.pl

ORCID iD

1. Aleksandra Radosz <https://orcid.org/0000-0003-4668-5992>

2. Anna Obuchowicz <https://orcid.org/0000-0002-8725-5406>

Streszczenie

Wstęp: Otyłość i nadciśnienie tętnicze powodują powikłania narządowe, w tym nerkowe. Należy poszukiwać metod ich wczesnego wykrywania. **Cel:** Celem pracy było określenie funkcji nerek nastolatków otyłych przy wykorzystaniu stężeń lipokaliny 2 i cystatyny C w odniesieniu do stężenia kreatyniny i szacunkowego wskaźnika przesączania kłębuszkowego oraz do stężeń leptyny. **Materiał i metody:** Do badania zakwalifikowano 76 dzieci w wieku 11–17 lat, otyłych lub otyłych z nadciśnieniem tętniczym indukowanym otyłością lub normostenicznymi z rozpoznaniem napięciowych bólów głowy (grupa kontrolna). Czynność nerek oceniano na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy, szacunkowego wskaźnika przesączania kłębuszkowego obliczonego wg wzoru Schwartza. Metodą ELISA oznaczono stężenia lipokaliny 2 w osoczu i w moczu oraz cystatyny C i leptyny w surowicy. **Wyniki:** Funkcja nerek oceniona na podstawie stężenia kreatyniny i szacunkowego wskaźnika przesączania kłębuszkowego była prawidłowa u wszystkich badanych, ale średnie stężenia kreatyniny były znamienne wyższe, a wartości szacunkowego wskaźnika przesączania kłębuszkowego znamienne niższe w grupach badanych niż w grupie kontrolnej. Różnice stężeń lipokaliny 2 w osoczu i w moczu były nieznamienne. Średnie stężenie cystatyny C było znamienne wyższe w grupie dzieci otyłych. Wykazano słabe korelacje stężeń lipokaliny 2 w osoczu: dodatnie ze stężeniem kreatyniny i ujemne z szacunkowym wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego oraz dodatnią korelację stężeń leptyny i cystatyny C w grupie dzieci otyłych. **Wniosek:** Znaczenie badania stężeń lipokaliny 2 w osoczu i w moczu oraz cystatyny C w surowicy w ocenie funkcji nerek nastolatków otyłych z nadciśnieniem tętniczym indukowanym otyłością lub bez niego nie jest jednoznaczne. Dalszych badań wymagają też zależności stężeń cystatyny C i leptyny u dzieci otyłych.

Słowa kluczowe: otyłość, lipokalina 2, cystatyna C, funkcja nerek, nastolatki

Abstract

Introduction: Obesity and hypertension are associated with organ complications, including kidney diseases. It is necessary to search for the methods of early detection of these complications. **Aim:** The aim of the study was to assess renal function in obese adolescents, based on lipocalin-2 and cystatin C levels in relation to creatinine, estimated glomerular filtration rate and leptin levels. **Materials and methods:** The study included 76 children aged 11–17 years, with obesity or with obesity and obesity-induced hypertension or normosthenic children with tension headaches (control group). Renal function was assessed based on serum creatinine and estimated glomerular filtration rate (Schwartz equation). Plasma and urine lipocalin-2, serum cystatin C and leptin levels were determined by ELISA. **Results:** Renal function assessed by creatinine level and estimated glomerular filtration rate was normal in all patients, but mean creatinine levels were significantly higher and estimated glomerular filtration rate was significantly lower in the study groups compared to controls. No significant differences were found in plasma and urine lipocalin-2 levels. Mean cystatin C level was significantly higher in the obese group. We have found a weak positive correlation between plasma lipocalin-2 and creatinine levels and its weak negative correlation with estimated glomerular filtration rate, as well as a positive correlation for leptin and cystatin C levels in the obese group. **Conclusion:** The role of plasma and urine lipocalin-2 and serum cystatin C in the assessment of renal function in obese adolescents with or without obesity-induced hypertension is ambiguous. The relationship between cystatin C and leptin levels in obese children also requires further research.

Keywords: obesity, lipocalin-2, cystatin C, kidney function, adolescents

WSTĘP

Nadciśnienie tętnicze (NT), nadwaga i otyłość, a nawet zespół metaboliczny stanowią problem medycyny dotyczący coraz większego odsetka populacji wieku rozwojowego. W Polsce nadmierną masę ciała ma ponad 20% dzieci w okresie dojrzewania i ponad 10% dzieci w wieku przedszkolnym⁽¹⁾. Powikłania otyłości: stłuszczenie wątroby, NT, cukrzyca typu 2, nowotwory zaliczają się do istotnych przyczyn śmiertelności osób dorosłych. Jako że wiele niepełnoletnich osób otyłych będzie się cechować otyłością w wieku dorosłym, wczesne wykrywanie powikłań narządowych otyłości, w tym nerkowych, należy do ważnych celów współczesnej pediatrii. Udowodniono bowiem, że długotrwała otyłość jest istotnym czynnikiem ryzyka schyłkowego uszkodzenia nerek⁽²⁾. Bardzo częste wśród osób dorosłych NT w wielu przypadkach ma swój początek w okresie dorastania. U około 30% osób otyłych występuje NT indukowane otyłością. Występujące u osób z otyłością hiperleptyniemia i hiperinsulinizm aktywują układ współczulny, pobudzają też układ renina–angiotensyna–aldosteron, z retencją sodu. Dochodzi do uszkodzenia naczyń i dysfunkcji śródbłonna, ze wzrostem oporu naczyniowego. Efektem jest rozwój NT⁽¹⁾. Lipokalina 2 związana z żelatynazą neutrofilii (*neutrophil gelatinase-associated lipocalin*, NGAL) jest glikoproteiną o masie 25 kDa, należącą do białek ostrej fazy. Jest wydzielana między innymi przez neutrofile, komórki cewek nerkowych, szpiku i tkankę tłuszczową. Odgrywa rolę w procesie apoptozy komórek, w transporcie kwasów tłuszczowych, w procesach zapalnych⁽³⁾. W patogenezie otyłości i jej powikłań istotne znaczenie ma przewlekły stan zapalny, za który odpowiadają liczne cytokiny prozapalne, stymulowane przez stres metaboliczny. W badaniach na zwierzętach wykazano, że ekspresja genów dla NGAL ulega zwiększeniu pod wpływem czynnika martwicy nowotworów alfa (*tumour necrosis factor alpha*, TNF- α), interferonu gamma (INF- γ) czy insuliny⁽³⁾. W stanach przebiegających z ostrym uszkodzeniem nerek stężenie NGAL w moczu wzrasta szybko i wczesnie, dlatego od kilku lat stężenie to jest uznawane za marker funkcji nerek w tych stanach⁽⁴⁾. Istnieją doniesienia wskazujące na związek stężenia NGAL z otyłością i jej powikłaniami metabolicznymi u osób dorosłych⁽⁵⁾. Rozważenia wymaga również możliwe powiązanie działania innych adipokina z NGAL. Wydaje się, że takich zależności można się spodziewać w przypadku leptyny. Poza tym, że odgrywa ona istotną rolę w regulacji łaknienia, jest to białko o wielokierunkowym działaniu, zaangażowane w reakcje metaboliczne. Efektem działania leptyny jest m.in. przewlekły stan zapalny. Aktywuje ona jądrowy czynnik transkrypcyjny (*nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*, NF- κ B) i TNF- α , które są istotne dla stymulacji syntezy NGAL. Receptory dla leptyny są obecne między innymi na komórkach układu immunologicznego⁽⁶⁾. Leptyna ma także udział w regulacji ciśnienia tętniczego⁽⁷⁾. Podstawowe wskaźniki funkcji nerek w praktyce lekarskiej to stężenie kreatyniny w surowicy i obliczany – u dzieci wg wzoru Schwartz – wskaźnik przesączania kłębuszkowego

(*estimated glomerular filtration rate*, eGFR). Do oceny eGFR są wykorzystywane również pomiary stężenia cystatyny C w surowicy, ponieważ stanowi ono wypadkową syntezy tego białka i szybkości jego wydalania przez nerki. Cystatyna C jest inhibitorem proteaz produkowanym we wszystkich ludzkich komórkach. Jest przesączana w całości w kłębuszkach nerkowych i nieabsorbowana. W przeciwieństwie do kreatyniny na stężenie cystatyny C nie wpływa dieta⁽⁸⁾. U nastolatków otyłość nie powoduje takich zmian w nerkach, które spełniałyby kryteria ostrego uszkodzenia nerek lub przewlekłej choroby nerek. Możliwość wskazania biomarkerów wczesnej fazy dysfunkcji nerek byłaby istotna ze względów zarówno poznawczych, jak i klinicznych. Dane z piśmiennictwa wskazują, że takim biomarkerem może być m.in. stężenie NGAL⁽⁹⁾. Celem pracy była ocena funkcji nerek otyłych nastolatków z NT indukowanym otyłością lub bez niego na podstawie stężeń w surowicy kreatyniny i cystatyny C, wartości eGFR oraz stężeń NGAL w osoczu i w moczu, a także określenie związku wysokości tych stężeń ze stężeniem leptyny w surowicy.

MATERIAŁ I METODY

Badania przeprowadzono po uzyskaniu zgody Komisji Bioetycznej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego (uchwała nr KNW/0022/KB1/15/12 z dnia 07.02.2012 r.). Analizą objęto pacjentów Oddziału Klinicznego Pediatrii w wieku 11–17 lat, u których stwierdzono otyłość (grupa OB: 19 dzieci – 3 chłopców i 16 dziewczynek) lub otyłość z NT indukowanym otyłością (grupa OB-HT: 30 dzieci – 18 chłopców i 12 dziewczynek). Równowiekową grupę kontrolną (27 dzieci – 7 chłopców i 20 dziewczynek) stanowili pacjenci wskazanego Oddziału cechujący się prawidłowymi parametrami somatycznymi, bez NT, hospitalizowani z powodu napięciowych bólów głowy (na tle emocjonalnym lub związanych z nieprawidłową pozycją ciała przy długotrwałym korzystaniu ze sprzętu elektronicznego). Świadomą pisemną zgodę na udział w badaniu wyrazili rodzice i uczestnicy badania w wieku powyżej 13 lat. Przeprowadzono diagnostykę, która w grupach badanych pozwoliła wykluczyć otyłość wtórną i inne przyczyny NT niż indukowane otyłością, a w grupie kontrolnej pozwoliła rozpoznać napięciowe bóle głowy. U wszystkich pacjentów wykluczono inne choroby ostre i przewlekłe poza wymienionymi. Średnia wieku badanych wyniosła: w grupie I $14,9 \pm 1,99$ roku, w grupie II $14,5 \pm 2,44$ roku, w grupie kontrolnej $13,9 \pm 1,93$ roku. Wśród wszystkich dzieci otyłych dziewczynki stanowiły 57%, a chłopcy 43%, natomiast w grupie kontrolnej dziewczynki stanowiły 74%, a chłopcy 26%. W grupie OB w porównaniu z grupą OB-HT przeważały dziewczynki (84% vs 40%). U wszystkich badanych po przezwyciężeniu nocnej w jedzeniu poza badaniami związanymi z hospitalizacją oznaczono metodą immunoenzymatyczną (*enzyme-linked immunosorbent assay*, ELISA) stężenia cystatyny C i leptyny w surowicy, NGAL w osoczu i w moczu (odczynniki firmy BioVendor, Czechy). W analizie wykorzystano ponadto stężenia kreatyniny w surowicy (aparat Cobas Integra) oraz wartości szacunkowego wskaźnika przesączania kłębuszkowego (eGFR) wg wzoru Schwartz ($0,413 \times \text{wzrost [cm]} / \text{stężenie kreatyniny}$

we krwi [mg/dl]). Wartości masy i wysokości ciała oraz wskaźnika masy ciała (*body mass index*, BMI) odniesiono do polskich norm dla płci i wieku⁽¹⁰⁾. Wartości BMI przekraczały 97. centyl u badanych z grup OB i OB-HT, a u osób w grupie kontrolnej mieściły się między 10. a 85. centylem. Ciśnienie tętnicze mierzono codziennie w godzinach porannych przy użyciu sfigmomanometru z odpowiednio dobranym mankietem do wielkości ramienia pacjenta. U dzieci z podejrzeniem NT dokonano całodobowego pomiaru ciśnienia tętniczego z użyciem aparatu Oscar2 ABPM (SunTech) (w ciągu dnia pomiary wykonywane co 20 minut, w nocy co 30 minut). NT stwierdzano, korzystając z norm ciśnienia tętniczego dla dzieci polskich⁽¹¹⁾ i rekomendacji Polskiego Towarzystwa Nefrologii Dziecięcej⁽¹²⁾. NT rozpoznano u wszystkich badanych z grupy OB-HT. Analizę statystyczną wyników przeprowadzono za pomocą języka R ver. 4.2.1 w środowisku RStudio. Zgodność rozkładu danych z rozkładem normalnym sprawdzono za pomocą testu W Shapiro–Wilka, a ponieważ nie był zgodny, w analizie statystycznej wykorzystano testy nieparametryczne: test Kruskala–Wallisa z analizą *post hoc* oraz test korelacji rang Spearmana – wyników w poszczególnych grupach oraz w grupach połączonych, dla zwiększenia mocy testu statystycznego. Metodą regresji liniowej wielorakiej oceniono równoczesne oddziaływanie wszystkich badanych zmiennych niezależnych (wiek, płeć, BMI, stężenie leptyny) na zmienne zależne (stężenia NGAL w moczu, NGAL w osoczu, cystatyny C, kreatyniny oraz wartość eGFR). Obliczono współczynniki determinacji. Jako istotne statystycznie przyjęto w pracy wartości $p < 0,05$. W badanym materiale różnice stężeń kreatyniny i wartości eGFR między chłopcami i dziewczynkami były nieznamiennie. Również różnice stężeń NGAL w moczu i osoczu oraz cystatyny C między dziewczynkami i chłopcami w poszczególnych grupach były nieznamiennie. Na tej podstawie wyniki w grupach rozpatrywano łącznie, bez uwzględniania płci.

WYNIKI

Wartości średnie stężeń oznaczanych związków oraz eGFR w poszczególnych grupach wraz z porównaniem statystycznym wyników zestawiono w tab. 1.

Funkcja nerek oceniona na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy i wartości eGFR mieściła się w zakresie ogólnie przyjętych norm u wszystkich badanych. Porównanie statystyczne wykazało jednak znamienne różnice średnich stężeń kreatyniny i wartości eGFR w grupach OB i OB-HT w porównaniu z grupą kontrolną – na niekorzyść grup badanych. Znamienne wyższe były średnie stężenie cystatyny C w surowicy badanych z grupy OB względem grupy kontrolnej oraz stężenia leptyny w obu grupach badanych względem grupy kontrolnej i w grupie OB względem OB-HT. Dla stężeń NGAL analiza statystyczna nie wykazała znamienych różnic (tab. 1). Stwierdzono znamienne korelacje dodatnie stężeń leptyny i cystatyny C przy rozpatrywaniu wyników wszystkich grup dzieci łącznie ($r = 0,44$; $p = 0,0001$) oraz dzieci z grupy OB ($r = 0,55$; $p = 0,0016$). Pozostałe korelacje stężeń leptyny i wskaźników funkcji nerek były nieistotne. Odnotowano słabe korelacje dodatnie stężenia NGAL w osoczu ze stężeniem kreatyniny ($r = 0,26$; $p = 0,024$) oraz ujemne stężenia NGAL w osoczu z eGFR przy rozpatrywaniu wszystkich grup dzieci łącznie ($r = -0,23$; $p = 0,044$). Analiza regresji liniowej wielorakiej wskazała na najważniejsze predyktory dla badanych czynników zależnych w poszczególnych grupach. W grupie OB dla stężenia NGAL w osoczu było to stężenie leptyny ($R^2 = 0,43$; *feature importance* 1,08), a dla stężenia cystatyny C był to BMI ($R^2 = 0,5$; *feature importance* 1,75). W grupie OB-HT współczynniki determinacji były niższe. Najważniejszymi predyktorami dla stężenia NGAL w osoczu były wiek ($R^2 = 0,2$; *feature importance* 0,37) oraz stężenie leptyny ($R^2 = 0,2$; *feature importance* 0,33).

OMÓWIENIE

Salman i wsp. uważają, że wpływ otyłości na czynność nerek u otyłych dzieci i nastolatków nie jest dokładnie zbadany⁽¹³⁾. Jednak Vivante i wsp. na podstawie badań własnych grupy 17-latków stwierdzili, że nadwaga i otyłość były poważnymi czynnikami ryzyka schyłkowej niewydolności nerek w ciągu 25 lat obserwacji⁽²⁾. Uszkodzenie nerek w przebiegu NT i/lub otyłości wymaga zatem wczesnego wykrycia i wdrożenia skutecznego postępowania, tak aby uszkodzony na

Grupa	Kreatynina w surowicy [mg/dl] Śr. ± SD	eGFR [ml/min/1,73 m ²] Śr. ± SD	NGAL w osoczu [ng/ml] Śr. ± SD	NGAL w moczu [ng/ml] Śr. ± SD	Cystatyna C w surowicy [ng/ml] Śr. ± SD	Leptyna w surowicy [ng/dl] Śr. ± SD
OB n = 19	0,83 ± 0,15	86,19 ± 21,9	36,18 ± 33,63	16,88 ± 20,25	2691,46 ± 1262,87	37,08 ± 13,19
OB-HT n = 30	0,77 ± 0,13	92,01 ± 13,67	20,39 ± 23,55	11,44 ± 20,36	2229,6 ± 1388,64	25,44 ± 16,42
Grupa kontrolna n = 27	0,64 ± 0,11	106,21 ± 21,83	20,91 ± 26,81	26,74 ± 28,18	1905,09 ± 1297,81	8,52 ± 9,52
Porównanie statystyczne*						
OB vs OB-HT	$p = 0,165$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p = 0,0203$
OB vs grupa kontrolna	$p = 0,0001$	$p = 0,0002$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p = 0,0157$	$p = 0,0001$
OB-HT vs grupa kontrolna	$p = 0,0008$	$p = 0,0269$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p = 0,0001$
OB – obesity; dzieci z otyłością; OB-HT – obesity – hypertension, dzieci z otyłością i z nadciśnieniem tętniczym indukowanym otyłością; eGFR – estimated glomerular filtration rate, wskaźnik przesączania kłębuszkowego; NGAL – neutrophil gelatinase-associated lipocalin, lipokalina 2 związana z żelatynazą neutrofilii (neutrofilowa). * Test Kruskala–Wallisa.						

Tab. 1. Oceniane wykładniki funkcji nerek i stężenie leptyny w surowicy dzieci objętych badaniem

wczesnym etapie życia narząd zachował swoją wystarczającą funkcję przez długie lata. W ocenie ostrego uszkodzenia nerek poza stężeniem kreatyniny i wartością eGFR przydatne okazały się nowsze markery uszkodzenia nerek, takie jak stężenia cystatyny C czy NGAL⁽¹⁴⁾. Zarówno u dorosłych, jak i u dzieci potwierdzono możliwość wykorzystania NGAL w diagnostyce ostrego uszkodzenia nerek, np. u pacjentów po zabiegach, przebywających w krytycznym stanie na oddziałach intensywnej terapii⁽¹⁵⁾. Cystatyna C i NGAL są również wymieniane wśród biomarkerów choroby nerek spowodowanej otyłością^(8,16–18). Przedstawione badanie własne zaprojektowano tak, aby móc ocenić przydatność tych markerów w ocenie funkcji nerek w dwóch różnych grupach pacjentów pediatrycznych – otyłych lub otyłych z NT indukowanym otyłością. Ze względu na czas trwania otyłości, który ma znaczenie dla rozwoju powikłań narządowych, do badania zakwalifikowano grupy otyłych nastolatków. W grupie OB-HT były to ponadto dzieci z nowo rozpoznanym i jeszcze nieleczone NT indukowanym otyłością.

Funkcja nerek wszystkich uczestników badania, określona na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy i wartości eGFR, była prawidłowa. Porównanie statystyczne wykazało jednak, że zarówno średnie stężenia kreatyniny (wyższe), jak i średnie wartości eGFR (niższe) były znamienne różnie w grupach badanych niż w grupie kontrolnej – na niekorzyść grup badanych. Może to wskazywać na negatywny trend w funkcjonowaniu nerek objętych badaniem pacjentów. W przeciwieństwie do autorek niniejszego badania Salman i wsp., badając dzieci w wieku 6–18 lat, nie stwierdzili znamiennej różnicy stężeń kreatyniny, odnotowali natomiast znamienne wyższe wartości eGFR u dzieci otyłych, co tłumaczą hiperfiltracją w początkowej fazie uszkodzenia nerek w tej grupie⁽¹³⁾. Należy wziąć pod uwagę fakt, że grupy objęte niniejszym badaniem różniły się znamienne pod względem średniego stężenia leptyny, które było najwyższe w grupie OB. W zestawieniu z wynikami publikowanych badań na temat tych zależności wynik ten przemawia za największą ilością tkanki tłuszczowej w tej grupie⁽¹⁹⁾. W badaniach, które przeprowadzili Sönmez i wsp. u dzieci w wieku 10–18 lat, średnie stężenia leptyny były znamienne niższe w grupie pacjentów otyłych z NT niż u otyłych bez NT, co autorzy tłumaczą efektem obniżania stężenia leptyny poprzez leczenie inhibitorami konwertazy angiotensyny czy antagonistami receptora angiotensyny II (*angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers, ACEI/ARB*)⁽²⁰⁾. Mimo że w niniejszym badaniu pacjenci z grupy OB-HT nie byli leczeni, uzyskano podobny rezultat. Fakt ten wymaga dalszych badań. Leptyna jest bowiem jednym z istotnych czynników w patogenezie NT⁽⁷⁾. Dla jej stężeń znaczenie może mieć też profil dobowy wartości ciśnienia tętniczego u dzieci⁽²¹⁾. Tych zależności nie analizowano w niniejszym badaniu. Hiperleptynemii wywiera bezpośrednio i pośrednio negatywny wpływ na funkcje nerek⁽²²⁾. Sugeruje się, że może być markerem ich uszkodzenia u osób w średnim i starszym wieku⁽²³⁾. Nie stwierdzono natomiast korelacji stężeń leptyny i wartości eGFR u dzieci z przewlekłą chorobą

nerek⁽²⁴⁾. W badanym materiale w grupie OB, w której stężenie leptyny było najwyższe, korelowało ono dodatnio ze stężeniem cystatyny C, co może przemawiać za opisanym wcześniej związkiem hiperleptynemii z pogorszeniem funkcji filtracyjnej nerek. Związek kształtowania się stężeń NGAL w osoczu ze stężeniem leptyny w grupie badanych dzieci otyłych sugerują wyniki analizy regresji wielorakiej. Zależność między stężeniem cystatyny C a otyłością u nastolatków nie została w pełni zbadana. Huo i wsp. stwierdzili pewne związki między jego wartością a ryzykiem otyłości u zdrowych nastolatków w wieku 14–17 lat⁽²⁵⁾. Uważa się, że stężenie to nie zależy od masy ciała. Nie określono jednak, jakie są jego związki ze stężeniem leptyny. Murai i wsp. stwierdzili u osób dorosłych z cukrzycą typu 2 silny związek stężenia cystatyny C w surowicy z powierzchnią tłuszczu trzewnego i epikardialnego, niezależnie od innych czynników, w tym funkcji nerek⁽²⁶⁾. W tym kontekście odnotowana w niniejszym badaniu korelacja stężeń cystatyny C ze stężeniem leptyny w grupie dzieci OB zasługuje na uwagę i prowadzenie dalszych badań. Roos i wsp. wskazują, że w ocenie dysfunkcji nerek u dorosłych i dzieci stężenie cystatyny C wykazuje wyższą czułość niż stężenie kreatyniny i porównywalną z nim swoistość⁽²⁷⁾. W badaniach własnych uwzględniono te wymienione związki. Cytowani już Salman i wsp. nie stwierdzili znamiennej różnicy średnich stężeń kreatyniny i cystatyny C między grupami dzieci otyłych i zdrowych⁽¹³⁾. Natomiast w niniejszym materiale średnie stężenia kreatyniny były znamienne wyższe w obu grupach badanych, a średnie stężenie cystatyny C znamienne wyższe w grupie OB w porównaniu z grupą kontrolną. Zdaniem Bostan Gayret i wsp. dobrymi markerami uszkodzenia nerek u dzieci otyłych, spośród uwzględnionych w niniejszym badaniu, są stężenia cystatyny C w surowicy oraz NGAL w moczu⁽⁸⁾. O ile różnica średnich stężeń cystatyny C w grupie OB i grupie kontrolnej była znamienna, o tyle średnie stężenie NGAL ani w moczu, ani w osoczu nie różniły się znamienne między badanymi grupami. Podobne wyniki odnośnie do stężeń NGAL w moczu uzyskali Gul i wsp. u 10–16-letnich dzieci otyłych lub z nadwagą⁽¹⁶⁾ oraz Goknar i wsp. u dzieci otyłych⁽¹⁸⁾. Natomiast Polidori i wsp. u otyłych dzieci w wieku przedpokwitaniowym stwierdzili zarówno wyższe średnie stężenia cystatyny C w surowicy, jak i NGAL w moczu⁽¹⁷⁾. W pracy dotyczącej otyłych nastolatków obniżenie eGFR korelowało ze zwiększeniem stężenia NGAL w moczu⁽²⁸⁾. W niniejszym materiale, mimo braku znamiennej różnicy średnich stężeń NGAL w osoczu, analiza korelacji przeprowadzona dla połączonych grup wykazała słabe dodatnie korelacje tych stężeń ze stężeniem kreatyniny i ujemne z wartością eGFR. Wynik ten zasługuje na uwagę. W piśmiennictwie zwraca się także uwagę na znaczenie zaburzeń metabolicznych dla kształtowania się stężeń NGAL w moczu, w tym insulinooporności⁽²⁹⁾ i dyslipidemii^(16,28). Zróżnicowany status metaboliczny dzieci otyłych badanych przez różnych autorów może się w związku z tym przyczyniać do uzyskiwania różnorodnych wyników. Bardziej przydatne wydaje się oznaczanie stężeń kreatyniny i cystatyny C, dla których w niniejszym

badaniu wykazano pewne znamienne różnice przy porównaniu grup badanych i kontrolnej.

Niniejsze badanie cechuje się pewnymi ograniczeniami. Objęte nim grupy nie są liczne, występuje też dysproporcja udziału w nich dziewczynek i chłopców. W grupie OB-HT nie jest możliwe precyzyjne ustalenie czasu trwania NT, chociaż u wszystkich pacjentów było to rozpoznanie nowe, bez włączonej farmakoterapii, co należy uznać za atut pracy. Jednocześnie jednak wielość czynników wpływających na możliwość wystąpienia i wysokość NT w przebiegu otyłości może się przyczyniać do niejednorodności grupy.

WNIOSKI

Stężenia kreatyniny i wartości eGFR u nastolatków otyłych z NT indukowanym otyłością lub bez niego mieszczą się wprawdzie w granicach normy, ale ich wartości średnie dla badanych grup wykazują niekorzystne różnice w porównaniu z dziećmi zdrowymi i powinny być okresowo monitorowane. Rola oznaczania stężeń NGAL w osoczu i w moczu oraz cystatyny C w surowicy u otyłych nastolatków w celu oceny funkcji ich nerek nie jest jednoznaczna i wymaga badań długookresowych, podobnie jak zależności stężeń cystatyny C i leptyny u dzieci otyłych.

Konflikt interesów

Autorki nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Źródło finansowania

Przy realizacji badania korzystano z grantu Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach nr PCN-2-014N/O/Z.

Podziękowania

Autorki składają podziękowania pani mgr Annie Majdzie za wykonanie badań laboratoryjnych, które stanowią podstawę niniejszej pracy.

Piśmiennictwo

1. Noczyńska A, Zubkiewicz-Kucharska A (eds.): Otyłość wieku rozwojowego. PZWL, Warszawa 2020.
2. Vivante A, Golan E, Tzur D et al.: Body mass index in 1.2 million adolescents and risk for end-stage renal disease. *Arch Intern Med* 2012; 172: 1644–1650.
3. Tong Z, Wu X, Ovcharenko D et al.: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a survival factor. *Biochem J* 2005; 391: 441–448.
4. Devarajan P: Emerging biomarkers of acute kidney injury. *Contrib Nephrol* 2007; 156: 203–212.
5. Karoli R, Gupta N, Karoli Y et al.: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a marker of renal tubular injury in metabolic syndrome patients with hyperuricemia. *J Assoc Physicians India* 2022; 69: 11–12.
6. Pérez-Pérez A, Sánchez-Jiménez F, Vilariño-García T et al.: Role of leptin in inflammation and vice versa. *Int J Mol Sci* 2020; 21: 5887.
7. Lu SC, Akanji AO: Leptin, obesity, and hypertension: a review of pathogenetic mechanisms. *Metab Syndr Relat Disord* 2020; 18: 399–405.
8. Bostan Gayret Ö, Taşdemir M, Meltem Erol M et al.: Are there any new reliable markers to detect renal injury in obese children? *Ren Fail* 2018; 40: 416–422.

9. Uwaezuoke SN, Ayuk AC, Muoneke V: Chronic kidney disease in children: using novel biomarkers as predictors of disease. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2018; 29: 775–784.
10. Kułaga Z, Różdżyńska-Świątkowska A, Grajda A et al.: Siatki centylowe dla oceny wzrastania i stanu odżywienia polskich dzieci i młodzieży od urodzenia do 18 roku życia. *Stand Med Pediatr* 2015; 12: 119–135.
11. Litwin M, Niemirska A, Obrycki Ł et al.: Guidelines of the Pediatric Section of the Polish Society of Hypertension on diagnosis and treatment of arterial hypertension in children and adolescents. *Arterial Hypertens* 2018; 22: 45–73.
12. Żurowska A, Zwolińska D, Roszkowska-Blaim M et al.: Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Nefrologii Dziecięcej (PTNFD) dotyczące postępowania z dzieckiem z podwyższonym ciśnieniem tętniczym. *Forum Med Rodz* 2015; 9: 349–375.
13. Salman DÖ, Şiklar Z, Çullas İlarslan EN et al.: Evaluation of renal function in obese children and adolescents using serum cystatin C levels, estimated glomerular filtration rate formulae and proteinuria: which is most useful? *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2019; 11: 46–54.
14. Wasung ME, Chawla LS, Madero M: Biomarkers of renal function, which and when? *Clin Chim Acta* 2015; 438: 350–357.
15. Kari JA, Shalaby MA, Sofyani K: Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and serum cystatin C measurements for early diagnosis of acute kidney injury in children admitted to PICU. *World J Pediatr* 2018; 14: 134–142.
16. Gul A, Yilmaz R, Ozmen ZC et al.: Assessment of renal function in obese and overweight children with NGAL and KIM-1 biomarkers. *Nutr Hosp* 2020; 34: 436–442.
17. Polidori N, Giannini C, Salvatore R et al.: Role of urinary NGAL and KIM-1 as biomarkers of early kidney injury in obese prepubertal children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2020; 33: 1183–1189.
18. Goknar N, Oktem F, Ozgen IT et al.: Determination of early urinary renal injury markers in obese children. *Pediatr Nephrol* 2015; 30: 139–144.
19. Willers SM, Brunekreef B, Abrahamse-Berkeveld M et al.: Serum visfatin and leptin in relation to childhood adiposity and body fat distribution: the PIAMA Birth Cohort Study. *Ann Nutr Metab* 2015; 66: 63–71.
20. Sönmez HE, Canpolat N, Ağbaş A et al.: The relationship between the waist circumference and increased carotid intima thickness in obese children. *Child Obes* 2019; 15: 468–475.
21. Jędzura A, Adamczyk P, Bjanid O et al.: Non-dipping status and selected adipokines concentration in children with primary arterial hypertension. *Clin Exp Hypertens* 2017; 39: 718–725.
22. Coimbra S, Rocha S, Valente MJ et al.: New insights into adiponectin and leptin roles in chronic kidney disease. *Biomedicines* 2022; 10: 2642.
23. Shih YL, Shih CC, Chen SYF et al.: Elevated serum leptin levels are associated with lower renal function among middle-aged and elderly adults in Taiwan, a community-based, cross-sectional study. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022; 13: 1047731.
24. Nehus E, Furth S, Warady B et al.: Correlates of leptin in children with chronic kidney disease. *J Pediatr* 2014; 165: 825–829.
25. Huo YX, Wei W, Liu Y et al.: Serum cystatin C levels are associated with obesity in adolescents aged 14–17 years. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022; 13: 816201.
26. Murai T, Takebe N, Nagasawa K et al.: Association of epicardial adipose tissue with serum level of cystatin C in type 2 diabetes. *PLoS One* 2017; 12: e0184723.
27. Roos JE, Doust J, Tett SE et al.: Diagnostic accuracy of cystatin C compared to serum creatinine for the estimation of renal dysfunction in adults and children – a meta-analysis. *Clin Biochem* 2007; 40: 383–391.
28. Mackowiak-Lewandowicz K, Ostalska-Nowicka D, Zaorska K et al.: Chronic kidney disease predictors in obese adolescents. *Pediatr Nephrol* 2022; 37: 2479–2488.
29. Şen S, Kızılay DÖ, Taneli F et al.: Urinary NGAL is a potential biomarker for early renal injury in insulin resistant obese non-diabetic children. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2021; 13: 400–407.