

Latvijas Universitāte
Bioloģijas fakultāte



Gita Krieviņa

**NIERU SĪNUSU TAUKAUDU ASIMETRISKAS
UZKRĀŠANĀS SAISTĪBA AR AGRĪNU NIERU
BOJĀJUMU BIOMARKĶIERU LĪMENI SERUMĀ**

Promocijas darbs

Darba vadītājs: Dr. biol., Prof. Pēteris Tretjakovs

Rīga, 2018

Promocijas darbs izstrādāts Latvijas Universitātes
Bioloģijas fakultātē Cilvēka un dzīvnieku fizioloģijas katedrā
Eksperimentālās un klīniskās medicīnas institūtā (LU EKMI)
laika posmā no 2011. gada līdz 2015. gadam



Eiropas Sociālā fonda projekts „Atbalsts doktora
studijām Latvijas Universitātē ” Nr.2009/0138/
1DP/1.1.2.1.2./ 09/IPIA/ VIAA/004.

Disertācijas apjoms ir 136 lpp., tajā ir 5 daļas, 24 attēli, 40 tabulas, 1 pielikums;
citēti 264 literatūras avoti.

Darba forma: disertācija bioloģijas nozarē, cilvēka un dzīvnieku fizioloģijas apakšnozarē

Darba zinātniskais vadītājs: Dr. biol. Prof. Pēteris Tretjakovs

Darba recenzenti:

- 1) *Zbignęvs Marcinkęvięs, Dr.biol. asoc. Prof. Latvijas Universitāte*
- 2) *Ilze Konrāde, Dr.med. asoc. Prof. Rīgas Stradiņa Universitāte*
- 3) *Edgaras Stankevičius, Dr.med. asoc. Prof. Lithuanian University of Health Sciences*

Promocijas darba aizstāvēšana notiks 2018. gada 2. oktobrī

Latvijas Universitātes Bioloģijas nozares promocijas padomes atklātā sēdē,
Rīgā, Jelgavas ielā 1.

Ar promocijas darbu un tā kopsavilkumu var iepazīties Latvijas Universitātes Bibliotēkā
Rīgā, Kalpaka bulvārī 4.

LU Bioloģijas zinātņu nozares promocijas padomes

Priekšsēdētājs: Prof. Ģederts Ieviņš

Sekretāre: Daina Eze

© Latvijas Universitāte, 2018

© Gita Krieviņa, 2018

ANOTĀCIJA

Pētījuma mērķis bija noteikt nieru sīnusu un abdominālo taukaudu tilpumus, to saistību ar agrīnu nieru bojājuma un taukaudus raksturojošu biomarkieru koncentrācijām serumā asimptomātiskām, vidēja vecuma pieaugušām personām. Šķērsriezuma pētījumā iekļāva 280 personas. Abdominālie un nieru sīnusu taukaudi kvantificēti, izmantojot datortomogrāfijas attēldiagnostiku, savukārt, asins bioķīmiskie un imunoloģiskie marķieri analizēti, izmantojot standarta laboratorijas procedūras. 40 personas no šķērsriezuma pētījuma iekļautas vienu gadu ilgā prospektīvā pētījumā.

Šķērsriezuma pētījuma rezultāti liecina, ka neatkarīgi no dzimuma un nieru izmēra, būtiski lielāks taukaudu tilpums uzkrājas kreisās nieres sīnūsā. Nieru sīnusu un abdominālo taukaudu daudzums uzrāda pozitīvu saistību. Taukaudu daudzums nieru sīnusus tieši saistās ar nieru bojājuma molekulas 1 (KIM-1) un fibroblastu augšanas faktora 21 (FGF-21) koncentrācijas pieaugumu serumā. KIM-1 līmeņa pozitīvā saistība ar taukaudu masu nieru sīnusus apliecina, ka primāri nieru sīnusu taukaudu depo ir lokāls efekts uz nefronu proksimālo izlocīto kanāliņu epitēlija šūnām. FGF-21 pozitīvi saistās ar taukaudu daudzumu nieru sīnusus un vienlaicīgi uzrāda apgrieztu saistību ar glomerulu filtrācijas ātrumu, apliecinot nieru sīnusu taukaudu ietekmi uz glomerulu filtrācijas ātrumu nefronā. Taukaudu pastiprināta uzkrāšanās nieru sīnusus uzrāda "labvēlīgus" sistēmiskos metabolos efektus - seruma lipoproteīnu holesterolu līmeņu normalizēšanu. Pretrunīgie efekti varētu liecināt par brūno taukaudu uzkrāšanos nieru sīnusus, kas vienlaicīgi spēj fiziski kompresēt nieres serdes zonu, gan arī uzrādīt minētos "labvēlīgus" metabolos efektus. Prospektīvā pētījuma rezultāti liecina, ka taukaudu uzkrāšanās nieru sīnusus saistās ar viscerālo taukaudu daudzuma pieaugumu, apstiprinot šo taukaudu depo ilgtermiņa mijiedarbību. Turpretī, taukaudu zudums nieru sīnusus nav proporcionāls kopējo viscerālo taukaudu samazinājumam, apstiprinot, ka svara zudums nekoriģē taukaudu daudzumu nieru sīnusus. Prospektīvais pētījums apstiprina KIM-1 un FGF-21 pozitīvos saistību ar taukaudu daudzumu nieru sīnusus. Kopumā nieru sīnusu taukaudi neuzrāda saistību ar cirkulējošo iekaisuma citokīnu, adhēzijas molekulu un adipokīnu līmeņiem. Visticamāk, nieru sīnusu taukaudu depo ir tik mazs, ka neietekmē cirkulējošo rādītāju līmeni.

Analizējot nieru sīnusu taukaudus primāra uzmanība jāpievērš kreisās nieres sīnusa taukaudiem. Tā kā kreisās nieres sīnuss uzkrāj būtiski lielāku taukaudu masu, agrīnās izmaiņas varētu novērot kreisajā nierē. Taukaudu uzkrāšanās nieru sīnusus ir saistīta ar viscerālo taukaudu daudzumu, kā arī KIM-1 un FGF-21 koncentrācijas pieaugumu asinīs. Nieru sīnusu taukaudus var saistīt ar nefronu proksimālo izlocīto kanāliņu epitēlija šūnu bojājumiem.

Atslēgas vārdi: Nieres sīnusa taukaudi; Aptaukošanās; KIM-1; FGF-21; Viscerālie taukaudi

ANNOTATION

The aim of the study was to quantify renal sinus and abdominal adipose tissue volumes, their association with early kidney damage and adipose tissue characterising biomarkers in the serum in asymptomatic middle-aged adults. In the cross-sectional study, 280 participants were recruited. Abdominal and renal sinus adipose tissue were quantified by computed tomography but blood chemistries and immunological parameters were measured by standard procedures. 40 subjects from the cross-sectional study group were prospectively followed over one year period.

The cross-sectional study results show that adipose tissue preferentially accumulates in the left renal sinus and is related to abdominal adipose tissue measurements. Renal sinus adipose tissue directly correlates with the serum kidney injury marker (KIM) - 1 and fibroblast growth factor (FGF) - 21. A positive association between serum KIM-1 level and amount of the renal sinus adipose tissue confirms that primary this adipose tissue depot has a local effect on proximal convoluted tubule epithelial cells. FGF-21 inversely correlates with glomerular filtration rate, but directly - with the amount of RS adipose tissue, suggesting a link between renal sinus adipose tissue accumulation and renal dysfunction. Additionally, increased accumulation of adipose tissue in the renal sinus produces “favourable” systemic metabolic effects - normalization of serum lipoprotein cholesterol levels. Contradictory effects could be a sign of the brown adipose tissue accumulation in renal sinus, which at the same time is able to physically compress renal medullary zone, as well as produce metabolically “favourable” effects. Follow-up studies show that accumulation of adipose tissue in the renal sinus is associated with increased visceral adipose tissue volume, supporting their long-term interaction. Reduction in visceral adipose tissue volume is not accompanied by reductions in renal sinus adiposity, suggesting that weight loss may not correct adipose tissue accumulation in the renal sinus. The follow-up study confirms that serum KIM-1 and FGF-21 are positively associated with renal sinus adipose tissue amount. Neither left nor right renal sinus adipose tissue shows significant association with the inflammatory cytokine, adhesion molecules, and adipokines levels. It is possible that smaller adipose tissue compartments, like the renal sinus adipose tissue one, could be devoid of systemic effects.

Regardless of gender, the left renal sinus accumulates a significantly higher amount of adipose tissue. Thus, primarily renal sinus adipose tissue effects should be assessed on the left kidney. Accumulation of adipose tissue in the renal sinus is related with the visceral adipose amount, KIM-1 and FGF-21 concentration increase in the serum, and imply that renal sinus adipose tissue may be associated with an increased risk for proximal convoluted tubule epithelial cells damage

Keywords: Renal sinus adipose tissue; Obesity; KIM-1; FGF-21; Visceral adipose tissue

SATURS

1. IEVADS	8
2. LITERATŪRAS PĀRSKATS	11
2.1. ĶERMEŅA TAUKAUDU KLASIFIKĀCIJA.....	11
2.2. EKTOPISKIE TAUKAUDI UN NIERE.....	14
2.2.1. Nieres sīnusa taukaudi.....	15
2.2.2. Iespējamā brūno taukaudu uzkrāšanās nieru sīnosos.....	16
2.3. VISCERĀLO TAUKAUDU IEROSINĀTAS IZMAIŅAS NIERU FUNKCIONĀLOS MEHĀNISMOS.....	18
2.3.1. Simpātiskās nervu sistēmas aktivitātes izmaiņas viscerālo taukaudu ietekmē.....	19
2.3.2. Simpātiskās nervu sistēmas aktivitātes izmaiņas nieres sīnusa taukaudu ietekmē.....	21
2.3.3. Viscerālo taukaudu izraisīta nieru fizikāli - mehāniska kompresija.....	22
2.3.4. Nieres sīnusa taukaudu izraisīta nieru fizikāli - mehāniska kompresija.....	25
2.3.5. Viscerālo taukaudu efekts uz renīna – angiotenzīna – aldosterona sistēmas aktivitāti.....	27
2.4. AGRĪNU NIERU BOJĀJUMU RAKSTUROJOŠI CIRKULĒJOŠIE BIOMARĶIERI.....	28
2.4.1. Adipokīnu loma agrīnu nieru bojājumu izcelsmē.....	29
2.4.2. Adhēzijas molekulu loma agrīnu nieru bojājumu izcelsmē.....	32
2.4.3. Agrīni nieru bojājuma biomarķieri.....	33
2.5. SPIRĀLISKĀ DATORTOMOGRĀFIJA.....	39
3. METODES	41
3.1. PĒTĪJUMA DIZAINS.....	41
3.2. PĒTĪJUMA DALĪBNIEKI, TO IEKĻAUŠANAS UN IZSLĒGŠANAS KRITĒRIJI.....	42
3.2.1. Šķērsriezuma pētījuma dalībnieku iekļaušanas un izslēgšanas kritēriji.....	42
3.3. ANTROPOMETRISKIE MĒRĪJUMI.....	44
3.4. ASINS BIOĶĪMISKĀS ANALĪZES.....	44
3.4.1. Renīna noteikšana seruma paraugos.....	44
3.5. GLOMERULU FILTRĀCIJAS ĀTRUMA APRĒĶINĀŠANA.....	45
3.6. SERUMA IMUNOLOĢISKO MARĶIERU ANALĪZE.....	46
3.6.1. Nieru bojājuma molekulas (KIM) - 1 noteikšana seruma paraugos.....	46
3.7. DATORTOMOGRĀFIJAS ATTĒLU APSTRĀDE UN ANALĪZE.....	47
3.7.1. Abdominālo taukaudu segmentēšana un 3D rekonstrukcija.....	48
3.7.2. Nieru sīnosu taukaudu segmentēšana un 3D rekonstrukcija.....	51
3.7.3. Nieru segmentēšana un 3D rekonstrukcija.....	52
3.8. PROSPEKTĪVĀ PĒTĪJUMĀ VEIKTIE IZMEKLĒJUMI UN MĒRĪJUMI.....	54
3.9. DATU STATISTISKĀ ANALĪZE.....	54
3.9.1. Šķērsriezuma pētījuma parametru gupēšana.....	54
3.9.2. Prospektīvā pētījuma parametru grupēšana.....	55
3.9.3. Grupu salīdzināšana šķērsriezuma un prospektīvā pētījumā.....	56
3.9.4. Korelāciju analīze šķērsriezuma un prospektīvā pētījumā.....	56
3.9.5. Lineārā daudzfaktoru regresijas analīze šķērsriezuma pētījumā.....	57
3.9.6. Datu transformācija.....	58
3.9.7. Mērījumu precizitātes un atkārtojamības noteikšana.....	58
4. REZULTĀTI	59
4.1. ŠĶĒRSGRIEZUMA PĒTĪJUMA DALĪBNIEKU KOPĒJAIS RAKSTUROJUMS.....	59
4.2. TAUKAUDU UN NIERU SEGMENTĒŠANAS PROTOKOLU APROBĀCIJA.....	61
4.2.1. Abdominālo taukaudu mērījumi.....	61
4.2.2. Abdominālo taukaudu mērījumu atkārtojamība.....	62
4.2.3. Nieru izmēra mērījumi.....	63

4.2.4. Nieru sīnusu taukaudu mērījumi	64
4.2.5. Nieru sīnusu taukaudu mērījumu atkārtotamība.....	65
4.3. ŠĶĒRSGRIEZUMA PĒTĪJUMA REZULTĀTI.....	67
4.3.1. Nieru sīnusu un abdominālo taukaudu saistība	67
4.3.2. Nieru sīnusu taukaudu un antropometrisko rādītāju saistība	68
4.3.3. Nieru sīnusu taukaudu un seruma lipidoloģisko rādītāju saistība.....	72
4.3.4. Nieru sīnusu taukaudu un seruma nieru bioķīmisko rādītāju saistība	74
4.3.5. Nieru sīnusu taukaudu un seruma adipokīnu saistība.....	79
4.3.6. Nieru sīnusu taukaudu un seruma iekaisuma rādītāju saistība	81
4.3.7. Nieru sīnusu taukaudu un seruma adhēzijas molekulu saistība.....	82
4.3.8. Šķērsriezuma pētījuma parametru savstarpējās saistības	84
4.4. PROSPEKTĪVĀ PĒTĪJUMA REZULTĀTI	88
4.4.1. Viscerālo un nieru sīnusu taukaudu saistība.....	89
4.4.2. Nieru sīnusu taukaudu, seruma KIM-1 un FGF-21 saistība	89
4.4.3. Nieru sīnusu taukaudu, seruma augsta un zema blīvuma lipoproteīna holesterīnu līmeņu saistība	91
4.4.4. Nieru sīnusu taukaudu un gurnu apkārtmēra saistība	92
4.5. KOPSAVILKUMS PAR ŠĶĒRSGRIEZUMA UN PROSPEKTĪVĀ PĒTĪJUMĀ IEGŪTAJEM REZULTĀTIEM....	92
5. DISKUSIJA.....	94
5.1. ABDOMINĀLO UN NIERU SĪNUSU TAUKAUDU SAISTĪBA	95
5.2. ANTROPOMETRISKO PARAMETRU UN NIERU SĪNUSU TAUKAUDU SAISTĪBA.....	97
5.3. NIERU SĪNUSU TAUKAUDU SAISTĪBA AR ARTERIĀLĀ ASINSSPIEDIENA IZMAIŅĀM	98
5.4. NIERU SĪNUSU TAUKAUDU ASIMETRISKA DEPOZĪCIJA	99
5.5. NIERU SĪNUSU TAUKAUDU UN SERUMA NIERU BIOĶĪMISKO RĀDĪTĀJU SAISTĪBA	102
5.5.1. Nieru sīnusu taukaudu saistība ar seruma KIM-1 līmeni	104
5.5.2. Nieru sīnusu taukaudu saistība ar seruma FGF-21 līmeni	106
5.5.3. Nieru sīnusu taukaudu saistība ar seruma cistatīna C līmeni	110
5.6. NIERU SĪNUSU TAUKAUDU SAISTĪBA AR SERUMA ADIPOKĪNIEM, IEKAISUMA RĀDĪTĀJIEM UN ADHĒZIJAS MOLEKULĀM	111
5.6.1. Nieru sīnusu taukaudu saistība ar seruma adipokīniem.....	111
5.6.2. Nieru sīnusu taukaudu saistība ar seruma iekaisuma rādītājiem	112
5.6.3. Nieru sīnusu taukaudu saistība ar seruma adhēzijas molekulām.....	113
5.7. PĒTĪJUMA IEROBEŽOJUMI	113
5.8. PĒTĪJUMA STIPRĀS PUSES	114
5.9. NOSLĒGUMA PIEZĪMES UN NĀKOTNES PERSPEKTĪVAS	114
SECINĀJUMI.....	117
TĒZES	119
REZULTĀTU APROBĀCIJA	120
PATEICĪBAS.....	121
LITERATŪRAS ATSAUCES	122
PIELIKUMI.....	136

SAĪSINĀJUMI

ABL-H – Augsta blīvuma lipoproteīna holesterols
CRO – C reaktīvā olbaltumviela
CI – Ticamības intervāls
DAS – Diastoliskais asinsspiediens
DT - Datortomogrāfija
eGFA – Aprēķinātais glomerulu filtrācijas ātrums
FGF-21 – Fibroblastu augšanas faktors - 21
GFA - Glomerulu filtrācijas ātrums
HV - Haunsfilda vienība
ICAM-1 – Intracelulārā adhēzijas molekula - 1
IL-10 – Interleikīns - 10
IL-6 – Interleikīns - 6
IP – Intraperitoneālie
KH – Kopējais holesterols
KIM-1 – Nieru bojājumu molekula - 1
ĶMI – Ķermeņa masas indekss
MAP – Mitogēna aktivētā proteīnkināze
MC3 - Melanokortīna 3 receptors
MC4 - Melanokortīna 4 receptors
MCP-1 – Monocītu hemoatraktanta proteīns - 1
MR - Magnētiskā rezonanse
NO – Slāpekļa oksīds
NSTA – Nieres sīnusa taukaidu attiecība
POMC - Proopiomelanokortīns
RAAS - Renīna angiotenzīna aldosterona sistēma
RAS - Renīna angiotenzīna sistēma
RP – Retroperitoneālie
SC – Subkutānie/Zemādas
SNS - Simpātiskā nervu sistēma
SAS – Sistoliskais asinsspiediens
Sqrt - kvadrātsaknes transformācija
TGFβ - Transformējošais augšanas faktors beta
TNFα – Tumor nekrozes factors α
UPC – 1 - Mitohondriālais atjūdzējproteīns - 1
VCAM-1 – Vaskulārā adhēzijas molekula - 1
ZBL-H – Zema blīvuma lipoproteīna holesterols

1. IEVADS

Liekā svara un aptaukošanās problemātika saistās ar tās eksponenciālo pieaugumu pēdējās desmitgadēs. Statistikas dati liecina, kad laika posmā no 1980. - 2013. gadam personu skaits, kuru ķermeņa masas indekss (KMI) ir augstāks par 25 kg/m² pieaudzis vīriešiem no 28,8 % līdz 36,9 % un sievietēm no 29,8 % līdz 38,0 % (Fleming *et al.*, 2014). Pasaules Veselības organizācija to atzinusi par globālu epidēmiju un vispasaules sabiedrības veselības krīzi, (Finucane *et al.*, 2011) un ieviesusi jaunu terminu “*Globesity*”, tādējādi cenšoties raksturot aptaukošanās problēmas globālumu (Alicic *et al.*, 2013). Aptaukošanās saistīta ne tikai ar lieku taukaidu masas uzkrāšanos, bet arī hronisku, zemas pakāpes iekaisuma stāvokli, kam raksturīgs paaugstināts iekaisuma marķieru līmenis asinīs (Catalan *et al.*, 2015). Kopumā šie faktori iesaistīti tādu hronisku deģeneratīvu saslimšanu etioloģijā, kā 2 tipa cukura diabēts, osteoartrīts, sirds un asinsvadu (hipertensijas, aterosklerozes, u.c.), cerebrovaskulārās (insults u.c.), kā arī onkoloģiskās saslimšanas (Taghizadeh *et al.*, 2015, Kaplan *et al.*, 2003).

Aptaukošanos mūsdienās uzskata par heterogēnu stāvokli, kad indivīdi ar līdzīgu KMI ir predisponēti dažādām metabolisma vai sirds un asinsvadu saslimšanām (Balagopal *et al.*, 2011). Pētījumi liecina, ka tieši taukaidu uzkrāšanās vieta organismā, nevis kopējā ķermeņa aptaukošanās, saistās ar sirds un asinsvadu saslimšanu riska pieaugumu (Fox *et al.*, 2007). Nieru sīnusu (dobumu) taukaidus izdala, kā vienu no ektopisko^{1*} taukaidu depo. Literatūrā atrodami detalizēti aprakstīti nieru funkcionālie mehānismi. Tā pat milzīgs informācijas apjoms veltīts aptaukošanās cēloņu un seku analīzei. Tomēr pašu nieru sīnusu taukaidu izpētei veltīti vien nedaudzi, salīdzinoši nesen publicēti pētījumi (Foster *et al.*, 2011b, Chughtai *et al.*, 2010). Līdz šim ir vienots pieņēmums, ka nieru sīnusu taukaidu masas palielināšanās var saistīties ar hipertensijas attīstību. Tomēr nav aprakstīti precīzi mehānismi, kādā veidā nieru sīnusu taukaidu daudzums varētu ietekmēt asinsspiedienu. Viens no iemesliem, kādēļ šis taukaidu depo ir maz izpētīts, saistās ar faktu, ka tam ir grūti piekļūt. Cilvēku gadījumā attēldiagnostikas metodes, kas spēj vizualizēt nieru sīnusu taukaidus ir datortomogrāfija (DT) un magnētiskā rezonanse (MR). Publicētajiem nieru sīnusu taukaidu pētījumiem vērojami būtiski trūkumi. Tā kā objektu segmentēšana un 3D orgānu rekonstrukcija ir darbietilpīga un, arīdzan, ļoti laikietilpīga, bieži vien izvēlas stratēģiju mērījumus veikt vienā DT vai MR skanējumā noteiktā anatomiskā līmenī. Šādā veidā iespējams būtiski optimizēt datu apstrādes laiku, tomēr mērījumiem zūd kvalitāte. Taktiku mērījumus veikt tikai vienā MR skanējumā nieru vārtu atvēruma līmenī, izvēlēties arī viens no

^{1*}Ektopiskie taukaudi – taukaudi, kas uzkrājas pārmērīgi vai arī uzkrājas evolucionāri un anatomiski tiem nepiemērotās organisma vietās.

nieru sīnusu taukaudu pētījumu aizsācējiem Chughtai et al. (Chughtai *et al.*, 2010). Balstoties uz promocijas darbā iegūtiem rezultātiem var teikt, ka nieru sīnusu taukaudu depo ir difūzs objekts, kas “pilienveidā” izvietojas starp nieru lielajām un mazajām piltuvēm. Tāpēc mērījums nieru vārtu atvēruma līmenī ne vienmēr var precīzi raksturot kopējo taukaudu daudzumu nieru sīnusus. Tā pat jāņem vērā, ka normā katram cilvēkam ir divas nieres un līdz ar to arī divu nieru sīnusi. Tā kā cilvēks nav bilaterāli simetrisks un nierēm aprakstīta gan funkcionāla (Van Onna *et al.*, 2002, Oh *et al.*, 2006), gan anatomiska asimetrija (Tanriover *et al.*, 2015), tad būtiski analizēt abu nieru sīnusus. Jāuzsver, ka otra nieru sīnusu taukaudu pētnieku grupa publicējusi rezultātus, kas iegūti mērot tikai labās nieres sīnusa taukaudus (Foster *et al.*, 2011b). Literatūrā pilnībā iztrūkst informācija par to, kāda histoloģiskā tipa taukaudi uzkrājas nieru sīnusus. Vairāki autori savās publikācijās apraksta, ka perirenālie taukaudi lielāka vai mazākā daudzumā satur brūnos adipocītus. Tā kā nieres iegūlas perirenālos taukaudos, tad nevar izslēgt, ka nieru sīnusi uzkrāj brūnos taukaudus, kuriem metaboliski ir labvēlīga loma. Līdzīgi, nav informācijas par to, vai nieru sīnusu taukaudiem piemīt, kāds specifisks endokrīns raksturs. Atbildes uz šiem jautājumiem palīdzētu izprast nieru sīnusu taukaudu lomu fizioloģiskos un patofizioloģiskos organisma procesos.

Darba mērķis: Noteikt nieru sīnusu un abdominālo taukaudu tilpumus, to saistību ar agrīnu nieru bojājuma un taukaudus raksturojošu biomarkieru koncentrācijām serumā asimptomātiskām, vidēja vecuma pieaugušām personām.

Promocijas darba pētījuma mērķa sasniegšanai izvirzīti šādi galvenie uzdevumi:

1. Realizēt šķērsriezuma un prospektīva dizaina pētījumus:
 - a. Novērojuma tipa - šķērsriezuma pētījums; n = 280 personas;
 - b. Prospektīvais pētījums – vienu gadu ilgs pētījums, kurā dinamikā izvērtē nieres sīnusa taukaudu daudzuma izmaiņas saistību ar citiem pētījuma parametriem; n = 40 personas.
2. Izstrādāt DT attēlu segmentēšanas protokolus šādiem anatomiskiem objektiem:
 - a. Labās un kreisās nieres sīnusa taukaudiem;
 - b. Abdomināliem taukaudiem (Subkutāniem (zemādas; SC) un viscerāliem (intraperitoneāliem (IP) un retroperitoneāliem (RP))) taukaudiem;
 - c. Labajai un kreisajai nierei.
3. Abdominālo taukaudu segmentēšanas protokolu optimizācija – mērījumu veikšana abu nieru līmenī un trīs skanējumos kreisās nieres vārtu līmenī.

4. Veidot orgānu – audu 3D rekonstrukcijas un mērīt to tilpumus.
5. Aprobēt iegūtos attēlapstrādes protokolus: atkārtotu nejaušinātu (randomizētu) mērījumu veikšanu vienai personai:
 - a. Viena pētnieka ietvaros (*intra reader*);
 - b. Divu neatkarīgi pētnieku ietvaros (*inter reader*).
6. Veikt antropometriskos mērījumus pētījuma dalībniekiem un, pielietojot netiešās metodes, noteikt to saistību ar taukaidu daudzumu nieru sīnosos.
7. Pielietojot xMAP un ELISA imunoloģiskās metodes, pētījuma dalībniekiem analizēt dažādu marķieru (nieru funkcionālo, adipokīnu, iekaisuma, adhēzijas molekulu u.c.) koncentrācijas asins serumā un, pielietojot netiešās metodes, noteikt to saistību ar taukaidu daudzumu nieru sīnosos.
8. Pielietojot lineāro daudzfaktoru regresijas analīzi, analizēt pētījuma parametru specifisko saistību ar taukaidu daudzumu nieru sīnosos, izslēdzot abdominālo taukaidu ietekmi.

Darba hipotēze: Nieru sīnosu taukaidu daudzums pozitīvi saistās ar asinīs cirkulējošiem agrīniem nieru bojājuma un taukaidus raksturojošiem biomarķieriem, neatkarīgi no tādiem faktoriem, kā dažādi abdominālo taukaidu segmenti (RP, SC, IP).

2. LITERATŪRAS PĀRSKATS

2.1. Ķermeņa taukaudu klasifikācija

Balstoties uz taukaudu uzkrāšanās vietu ķermenī, tos var iedalīt divās grupās (Britton&Fox, 2011):

1. Taukaudi, kas uzkrājas ķermeņa vietās, kurās **evolucionāri tiem ir paredzēts** uzkrāties (piemēram, zemādas taukaudi);
2. Taukaudi, kas uzkrājas ķermeņa vietās, kurās **evolucionāri tiem nav paredzēts** uzkrāties (piemēram, viscerālie taukaudi, taukaudi viscerālos orgānos, intramuskulārie taukaudi u.c.). Šādus taukaudus mēdz saukt par ektopiskiem taukaudiem.

Parasti ektopisko taukaudu uzkrāšanās saistās ar nelabvēlīgiem efektiem. Piemēram, viscerālo taukaudu uzkrāšanās saistās ar nelabvēlīgu metabolo profilu (Fox *et al.*, 2007). Savukārt, gluteofemorālā reģiona zemādas taukaudu daudzums saistās ar labvēlīgu metabolo profilu un samazinātu sirds - asinsvadu slimību risku (Manolopoulos *et al.*, 2010).

Aprakstītas vairākas hipotēzes un potenciālie mehānismi, kādēļ taukaudi organismā uzkrājas tiem neparedzētās vietās. Viena no hipotēzēm liecina, ka primāri brīvās taukskābes akumulējas zemādas taukaudos. Tomēr, kad zemādas taukaudu kapacitāte akumulēt brīvās taukskābes ir izsmelta, tās sāk akumulēties viscerālos taukaudos (Despres *et al.*, 2008, Heilbronn *et al.*, 2004). Procesa manifestācija var rezultēties ar lipodistrofiju, kā rezultātā zemādas taukaudu daudzums sāk samazināties. Savukārt, iespējama lipodistrofijas cēlonis varētu būt saistīts ar zemādas adipocītu proliferācijas un diferenciācijas traucējumiem, kas rezultējas ar adipocītu hipertrofiju (esošo adipocītu izmēra palielināšanos) (Heilbronn *et al.*, 2004, Weyer *et al.*, 2000). Tā pat pētījumu rezultāti liecina, ka zemādas taukaudi ir labāk apasiņoti, salīdzinot ar viscerāliem taukaudiem (Gealekman *et al.*, 2011), tāpēc šajos taukaudos var notikt efektīvi vielmaiņas procesi.

Pielietojot attēldiagnostikas metodes - DT un MR – kā arī balstoties uz anatomiskiem marķieriem, abdominālos taukaudus iedala aizvien mazākos un specifiskākos segmentos, lai tādējādi precīzāk izprastu taukaudu lomu un efektus organismā (skat. 1. Attēls). Virspusējos un dziļos zemādas taukaudus atdala, vadoties pēc virspusējās fascijas (*Fascia superficialis*) (Lundbom *et al.*, 2013, Shen *et al.*, 2003). Viscerālos taukaudus var iedalīt pēc to uzkrāšanās orgānos un topogrāfiskās lokalizācijas vēdera dobumā. Kopumā viscerālos taukaudus var iedalīt – intratorakālos taukaudos, kas sevī ietver intrakardiālos un perikardiālos taukaudus, un intraabdomino-pelvikālos taukaudos. Intraabdomino-pelvikālie taukaudu sevī ietver visus taukaudu depo, kuri lokalizēti vēdera dobumā un iegurnī (De Vries *et al.*, 2014). Tālākā klasifikācija atdala IP taukaudus (taukplēves (*omentum*) un apzarņa (*mesenterium*) taukaudus) no

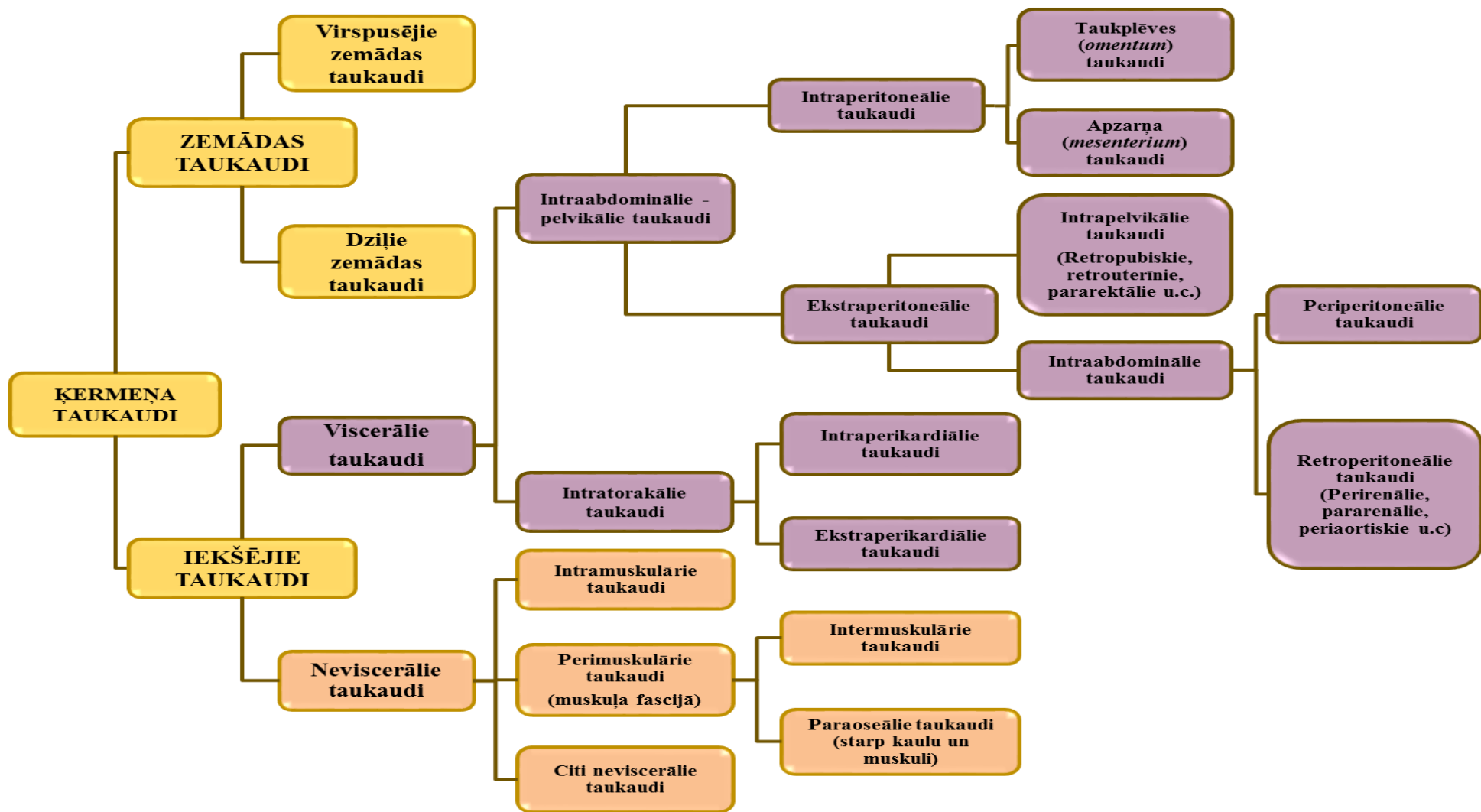
RP taukaudiem (skat.1. Attēls). Jāatzīmē, ka, pielietojot DT un MR attēldiagnostikas metodes, nav iespējams noteikt precīzu robežu starp IP un RP taukaudu segmentiem. Pamatā šie divu taukaudu segmenti atdalīti, izmantojot anatomiskos marķierus: nieru virsmu, apakšējo dobo vēnu un aortu (Chughtai *et al.*, 2010). RP taukaudu masa ir salīdzinoši neliela daļa no viscerālo taukaudu kopējās masas ($\approx \frac{1}{4}$ no IP taukaudu masas). Līķu sekcijas rezultāti liecina, ka vidēji no kopējās viscerālo taukaudu masas, IP taukaudi sastāda 61 - 71 %, bet RP taukaudi – 29 - 33% (Abate *et al.*, 1994).

Iemesls, kādēļ būtiski izdalīt IP un RP taukaudus, saistās ar teoriju par aknu vārtu vēnas cirkulācijas sistēmu (Klein, 2004). Uzskata, ka tieši taukplēves (mazākā mērā apzarņa) taukaudu triglicerīdu lipolīzes rezultātā, brīvās taukskābes nonāk aknu vārtu vēnā un tiešā veidā tiek transportētas uz aknām. Tādēļ šiem viscerāliem taukaudiem organismā ir īpaši nelabvēlīga loma (Klein, 2004, Mogensen, 2003). RP taukaudu segments nav saistīts ar aknu vārtu vēnas sistēmu, tāpēc, iespējams, šajā reģionā lokalizētiem taukaudiem ir atšķirīga loma (Lamacchia *et al.*, 2011).

Pēdējā laikā aizvien vairāk uzmanība pievērsta taukaudu depozicijai dažādos orgānos. Konceptuāli taukaudus cenšas iedalīt divās grupās (Lim&Meigs, 2013):

1. Taukaudu depo, kuriem ir **lokāla ietekme** (perivaskulārie, perikardiālie, nieres sīnusa taukaudi u.c.)
2. Taukaudu depo, kuriem ir **sistēmiska ietekme** (viscerālie taukaudi, kā arī taukaudi aknās, muskuļos, kakla reģionā u.c.)

Sistēmiskas ietekmes taukaudu depo, piemēram, taukaudi aknās (Speliotes *et al.*, 2010) un muskuļos (Virkamaki *et al.*, 2001), saistās ar insulīna rezistenci, un nelabvēlīgu metabolo fenotipu, neatkarīgi no kopējās aptaukošanās pakāpes. Lokālas ietekmes taukaudu depo primāri lokalizēti iekšējo orgānu tuvumā. Taukaudu efekts uz tuvumā esošiem orgāniem izpaužas gan tieši - caur lipotoksicitāti, gan netieši - caur adipocītu endokrīno un parakrīno efektu (Rajala&Scherer, 2003, Lim&Meigs, 2013). Adipocīti spēj citoplazmas lipīdu ieslēgumos triglicerīdu veidā uzglabāt un mobilizēt salīdzinoši lielu daudzumu brīvās taukskābes. Šūnām, kas nav adipocīti, šīs iespējas ir limitētas. Kad brīvo taukskābju pieļaujamā koncentrācija tiek pārsniegta, novērojami dažādi nelabvēlīgi efekti (metaboliskie traucējumi, šūnas disfunkcija/apoptoze) atbilstošajā orgānā, ko dēvē par lipotoksicitāti (Unger, 1995, Goldberg *et al.*, 2012). Perivaskulārie taukaudi spēj sekretēt vazoaktīvas vielas, kas regulē asinsvada diametru (Lee *et al.*, 2011). Pārmērīga perivaskulāro taukaudu uzkrāšanās, sekmē tādu vazoaktīvu vielu sekrēciju, kas ierosina vazokonstrikciju. Perikardiālie taukaudi, neatkarīgi no kopējās aptaukošanās un viscerālo taukaudu uzkrāšanās pakāpes, saistās ar koronāro aterosklerozi (Rosito *et al.*, 2008). Aizvien mazizpētīts ektopisko taukaudu depo ir nieru sīnusu taukaudi, kas varētu būt iesaistīti hronisku nieru saslimšanu un hipertensijas etioloģijā (Chughtai *et al.*, 2010, Foster *et al.*, 2011b, Montani *et al.*, 2004).

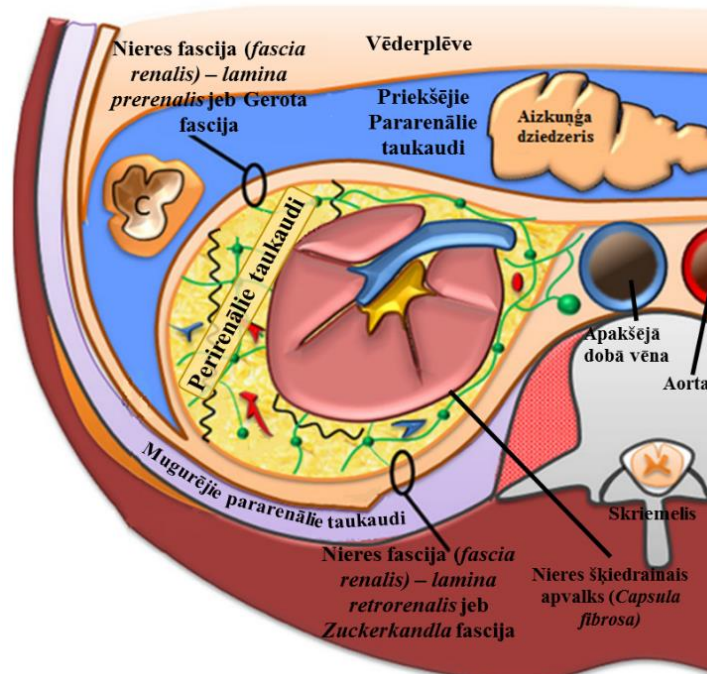


1. Attēls. Ķermeņa taukaudu klasifikācija attēldiagnostikā (Shen et al., 2003)

2.2. Ektopiskie taukaudi un niere

Paralēli aptaukošanās izplatības pieaugumam, vērojama arī hronisku nieru slimību skaita palielināšanās. Aptaukošanās, kā neatkarīgs riska faktors hronisku nieru slimību gadījumā, demonstrēta daudzos novērojuma pētījumos (Cohen&Cohen, 2015, Johansen&Lee, 2015). Tomēr nereti šādos pētījumos, kā aptaukošanos raksturojošos rādītājus izmanto ĶMI vai vidukļa apkārtmēru (Goncalves Torres *et al.*, 2009, Soto *et al.*, 2012). Balstoties uz Pasaules Veselības Organizācijas datiem, virssvaru raksturo ar ĶMI robežās no 25.0 – 29.9 kg/m², bet aptaukošanos - ĶMI > 30.0 kg/m². Uzskata, ka ĶMI atspoguļo kopējo virssvara vai aptaukošanās pakāpi, savukārt, viscerālās aptaukošanās raksturošanai, izmanto vidukļa apkārtmēru. Pieņemts, ka sievietēm viscerālā aptaukošanās ir gadījumā, ja vidukļa apkārtmērs > 88 cm, bet vīriešiem > 102 cm (Hall *et al.*, 2014). Tomēr antropometriskie rādītāji nevar precīzi atspoguļot to, kādi efekti organismā ir atsevišķiem taukaudu depo. Tāpēc būtiski ir pētījumi, kuros analizē atsevišķu taukaudu segmentu ietekmi uz nieru morfoloģiju un funkcionalitāti.

Nieres attiecībā pret vēderplēvi atrodas retroperitoneālā vai, precīzāk, perirenālā telpā un to garenasis konverģē kraniālā virzienā. No vēdera dobuma puses tās apņem RP taukaudi, kas sastāv no perirenāliem un pararenāliem taukaudiem (skat. 2. Attēls) (Heller *et al.*, 2012). No nieres sīnusa puses, nieri izklāj nieres sīnusa taukaudi (Rha *et al.*, 2004).

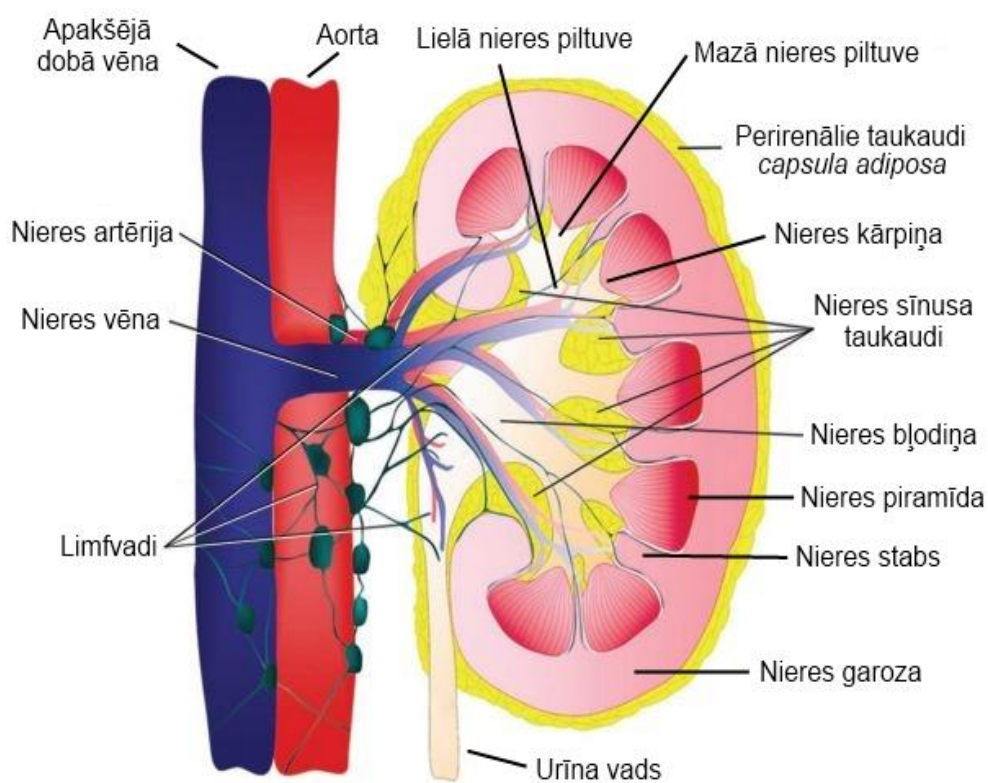


2. Attēls. Perirenālās telpas anatomija

*Nieres perirenālos (Capsula adiposa) taukaudus no priekšējiem un mugurējiem pararenāliem taukaudiem norobežo nieres fascija, kuru veido divas lapiņas. Mugurējā lapiņa, ejot mediāli, beidzas pieaugot pie mugurkaula. Virs nieres priekšējā un mugurējā lapiņa savienojas. Virzienā uz leju, lapiņas iet šķirti un iegurņa rajonā pāriet retroperitoneālos audos. Kopumā perirenālā telpa sevī iekļauj nieres, virsnieru dziedzerus, urīnvadus, taukaudus, saistaudu septas, artērijas, vēnas un limfvadus (Heller *et al.*, 2012)*

2.2.1. Nieres sīnusa taukaudi

Nieru vārti (*Hilum renale*) abās pusēs atveras ventrāli mediālā virzienā un anatomiski tie atrodas uz nieres mediālās malas (*Margo medialis*). Nieres vārtus norobežo nieres priekšējā lūpa (*Labium anterius*) un mugurējā lūpa (*Labium posterius*). Nieres sīnuss ventrāli atveras nieru vārtu rajonā, bet laterāli to norobežo nieres parenhīmas iekšējā serdes daļa. Kopumā nieres sīnusa izvietotas mazās un lielās piltuves, nieres bļodiņa, lielie nieres artērijas un vēnas zari, limfmezgli, urīnvads, autonomās nervu sistēmas nervi un taukaudi variējošā daudzumā (skat. 3. Attēls). Normāli nieres sīnusa un parenhīmas attiecība ir vidēji 1:2 (Rha *et al.*, 2004, Rosenfield *et al.*, 1979, Gayer *et al.*, 2003).



3. Attēls. Nieres anatomiskā uzbūve. Nieres sīnusa un tā taukaudu lokalizācija nierē (Rha *et al.*, 2004)

Nieres sīnuss normā satur nelielu taukaudu daudzumu, kas izoderē pārējās sīnusā esošās struktūras. Pētījumi apstiprina, ka taukaudu daudzums nieres sīnusā pieaug, palielinoties vecumam un aptaukošanās pakāpei. Medicīniski iespējams izšķirt divus patoloģiskus stāvokļus (Apicella *et al.*, 2011, Nikolaidis *et al.*, 2008):

1. Nieres sīnusa lipomatoze – asimptomātiska taukaudu proliferācija nieres sīnusā;
2. Nieres sīnusa aizvietojošā (no ang. val. *replacement*) lipomatoze – patoloģiska, visbiežāk unilaterāla taukaudu proliferācija, kuras rezultātā taukaudi infiltējās un aizvieto nieres parenhīmas audus. Rezultātā attīstās nieres parenhīmas audu deģeneratīvi atrofiski procesi ar iekaisuma komponenti.

Jāatzīmē, ka literatūrā abi augstāk minētie patoloģiskie stāvokļi dažkārt tiek aprakstīti, lietojot terminu “Taukainā niere” (no ang. val. “*Fatty kidney*”). Piemēram, abi pētnieki - Foster et al. (Foster *et al.*, 2011b) un de Vries et al. (De Vries *et al.*, 2014) – savās publikācijās apraksta taukaino nieri, tomēr katra autoru grupa analizē atšķirīgus taukaidu depo. Foster et al. izmantojot terminu “Taukainā niere” apraksta nieres sīnusa taukaidu efektus (nieres sīnusa lipomatozi), savukārt, de Vries et al. apraksta efektus, kas saistās ar taukaidu infiltrāciju nieres parenhīmā (nieres sīnusa aizvietojošā lipomatoze).

Fakts, ka taukaudi anatomiski ir nieres sīnusa komponents, ir vispārzināms un salīdzinoši sens (Faegenburg *et al.*, 1964, Rosenfield *et al.*, 1979). Tomēr tikai pēdējos gados atsevišķas pētnieku grupas šo anatomiski nelielo taukaidu segmentu izdalījušas, kā ektopisku taukaidu depo, kas varētu izsaukt lokālus un centrālus patoloģiskus efektus. Koncentrējoties uz nieres sīnusa taukaidu iespējamiem efektiem, būtu jāpievērš uzmanība diviem anatomiski – morfoloģiskiem aspektiem. Pirmkārt, nieres šķiedrainais apvalks (*Capsula fibrosa*) ir fibrozu audu plātne, kas pasargā nieres parenhīmu un savā veidā kalpo nierei kā “korsete”. Tomēr, jāņem vērā, ka šķiedrainā kapsula neizklāj nieres sīnusu, tādēļ iekšējā serdes daļa ir papildus pakļauta taukaidu nelabvēlīgai - fizikālai ietekmei (Montani *et al.*, 2004). Otrkārt, apkopojot pieejamo literatūru, ir neatbildēts jautājums: Kāda veida taukaudi – baltie vai brūnie – kopumā uzkrājas nieres sīnusā?

2.2.2. Iespējamā brūno taukaidu uzkrāšanās nieru sīnosos

Taukaudi ir nenoformēto irdeno saistaudu veids, kuros ciešas adipocītu grupas apņem labi apasiņotas un inervētas irdeno saistaudu septas. Ap adipocītiem ir arī retikulārās šķiedras, kas veido daiviņu stromu. Organisma taukaudus var iedalīt baltajos un brūnajos taukajos. Baltos taukajos veido uniokulāri lipīdu ieslēgumi un lielākie balto taukaidu sakopojumi ir zemādā (vēdera, gūžu, laterālajā augšstilbu rajonā u.c.), taukplēvēs, kā arī apzarņos (Zhao *et al.*, 2008). Brūnie taukaudi, atšķirībā no baltiem taukajiem, sastāv no adipocītiem ar multiokulāriem lipīdu ieslēgumiem. Brūnie adipocīti savos ieslēgumos parasti akumulē vairāk taukskābes un fosfolipīdus, bet mazāk triglicerīdus (Zhao *et al.*, 2008). Brūno taukaidu adipocīti satur lielu daudzumu mitohondriju. (Anderson *et al.*, 2015).

Pētījumi pierādījuši, ka aukstuma stimulācija (telpas temperatūra zemāka par termoneitrālo) aktivē brūnos taukajos, kas rezultējas ar ogļhidrātu un lipīdu pastiprinātu metabolismu un siltuma producēšanu (Bartelt *et al.*, 2011). Aukstuma ekspozīcija dzīvnieku un cilvēka ķermeņos aktivē simpātisko nervu sistēmu (SNS), kā rezultātā izdalās epinefrīns, kas saistoties ar β_3 adrenoreceptoriem brūnajos taukajos, aktivē mitohondriālo atjūdzēja proteīnu -1 (UPC-1). UPC-1 atjūdz oksidatīvo fosforilāciju no ATF producēšanas, tādējādi atbrīvojot ķīmisko enerģiju

siltuma veidā (Bartelt *et al.*, 2011, Fisher *et al.*, 2012). Ilgu laiku uzskatīja, ka brūnie taukaudi pārsvarā sastopami tikai jaundzimušajiem starplāpstiņu zonā, aiz krūšu kaula, gar mugurkaulu un nieres vārtu apvidū. Tomēr salīdzinoši neseni pētījumi apstiprina brūno taukaudu klātbūtni arī pieauguša cilvēka ķermenī (Bjorndal *et al.*, 2011). Uzska, ka dzīves laikā organismā notiek nepārtraukta transformācija starp baltajiem un brūnajiem adipocītiem (Zhao *et al.*, 2008). Viena no jaunākām hipotēzēm, saistībā ar aptaukošanās izcelsmes iemesliem, saistās ar to, ka organismā brūnie adipocīti, dažādu iemeslu dēļ, transformējas baltajos adipocītos, kas varētu kalpot par iemeslu metaboliskām izmaiņām (Harms&Seale, 2013, Zhao *et al.*, 2008).

Kopumā pastāv divi brūno adipocītu tipi – klasiskie brūnie adipocīti un bēšie jeb brūni - baltie adipocīti. Klasiskie brūnie adipocīti diferencējas no *myf5* muskuļu-līdzīgo šūnu līnijas (Lepper&Fan, 2010, Harms&Seale, 2013). Kā vienu no klasisko brūno taukaudu depo organismā var minēt starplāpstiņu reģionu. Savukārt, pēc aukstuma ekspozīcijas vai β_3 adrenoreceptoru aktivizācijas, UPC-1 pozitīvas, brūniem adipocītiem līdzīgas šūnas var novērot arī vairākos balto taukaudu depo. Šos adipocītus klasificē, kā bēšos jeb brūni - baltos adipocītus un tie nediferencējas no *myf5* muskuļu-līdzīgo šūnu līnijas (Harms&Seale, 2013). Piemēram, grauzējiem bēšos adipocītus novēro zemādas un epididimālos/perigonadālos taukaudos (Bjorndal *et al.*, 2011).

Uzska, ka perirenālie taukaudi mazākā vai lielākā mērā satur brūnos adipocītus. Jau 1975. gadā brūno adipocītu klātbūtne perirenālos taukaudos apstiprināta 125 personu (vecumā no viena mēneša līdz 86 gadiem) histoloģiskos paraugos, kas iegūti nekropsijas laikā (Tanuma *et al.*, 1975). Svensson *et al.* (Svensson *et al.*, 2014), veicot 55 veseliem nieru donoriem perirenālo taukaudu biopsijas, apstiprināja UPC-1 pozitīvu brūno adipocītu klātbūtni. Pielietojot ^{18}F - fluorodeoksiglikozes pozitron-emisijas tomogrāfiju un monitorējot audu spēju utilizēt ^{18}F - fluorodeoksiglikozi, secināts, ka perirenālie taukaudi satur brūnos adipocītus (Nedergaard *et al.*, 2007). Ouellet *et al.* (Ouellet *et al.*, 2011), pielietojot ^{18}F - fluorodeoksiglikozes pozitron-emisiju un kombinējot to ar DT izmeklējumiem, secina, ka 21 % no 4842 izmeklētajām personām uzrāda brūno adipocītu klātbūtni perirenālos taukaudos. Savukārt, Li *et al.* (Li *et al.*, 2015) apstiprina, ka perirenālos, salīdzinot ar zemādas taukaudiem, ir būtiski vairāk UPC-1 pozitīvu šūnu. Turklāt, hipertensijas pacientiem pozitīvo UPC-1 šūnu daudzums ir būtiski mazāks. Tāpēc autors secina, ka UPC-1 ekspresijai perirenālos taukaudos, ir aizsargājoša loma attiecībā uz hipertensijas attīstību (Li *et al.*, 2015). Tā pat brūno adipocītu klātbūtne perirenālos taukaudos ir apstiprināta dažādos dzīvnieku modeļos (Harms&Seale, 2013). Kopumā varētu uzskatīt, ka perirenālie taukaudi ir balto un brūno adipocītu kombinācija, un atkarībā no brūno adipocītu kvantitātes, varētu būt arī novērojami pozitīvie metabolie efekti (Fisher *et al.*, 2012).

Nieres fascija ieslēdz perirenālos taukaudus, nieri un attiecīgi arī nieres sīnusu perirenālajā telpā. Tā kā nieres sīnuss caur nieres vārtiem atveras retroperitoneālajā telpā, kurā lokalizējas perirenālie taukaudi, iespējams, ka nieres sīnusā, arīdžan, uzkrājas brūnie taukaudi (skat. 2. Attēls). Literatūrā precīzu informāciju par nieres sīnusa taukaudu histoloģiju neizdevās atrast. Zhao et al. (Zhao *et al.*, 2008) pārskata rakstā izsaka minējumu, ka nieres sīnuss varētu saturēt brūnos taukaudus. Paradoksāli, bet informāciju par brūno taukaudu uzkrāšanos nieres sīnusā, var atrast dažos studentiem paredzētos metodiskos materiālos, tomēr zinātniskos pētījumos, šim apgalvojumam pamatojumu neizdevās rast. Visticamāk šādi histoloģiskie pētījumi nav veikti, jo biopsijas veikšana vesela cilvēka nieru sīnusu taukaudiem ir apgrūtināta, kā arī klīniski, vismaz pašlaik, nenozīmīga. Savukārt, taukaudu pētījumi nefrektomiju gadījumā precīzi neatspoguļotu nieru sīnusa taukaudu normālo histoloģiju, jo šada tipa invazīvas procedūras cilvēkiem veic tikai gadījumos, kad nierē notikuši neatgriezeniski patoloģiski procesi, kuru rezultātā tā zaudējusi savu funkcionalitāti.

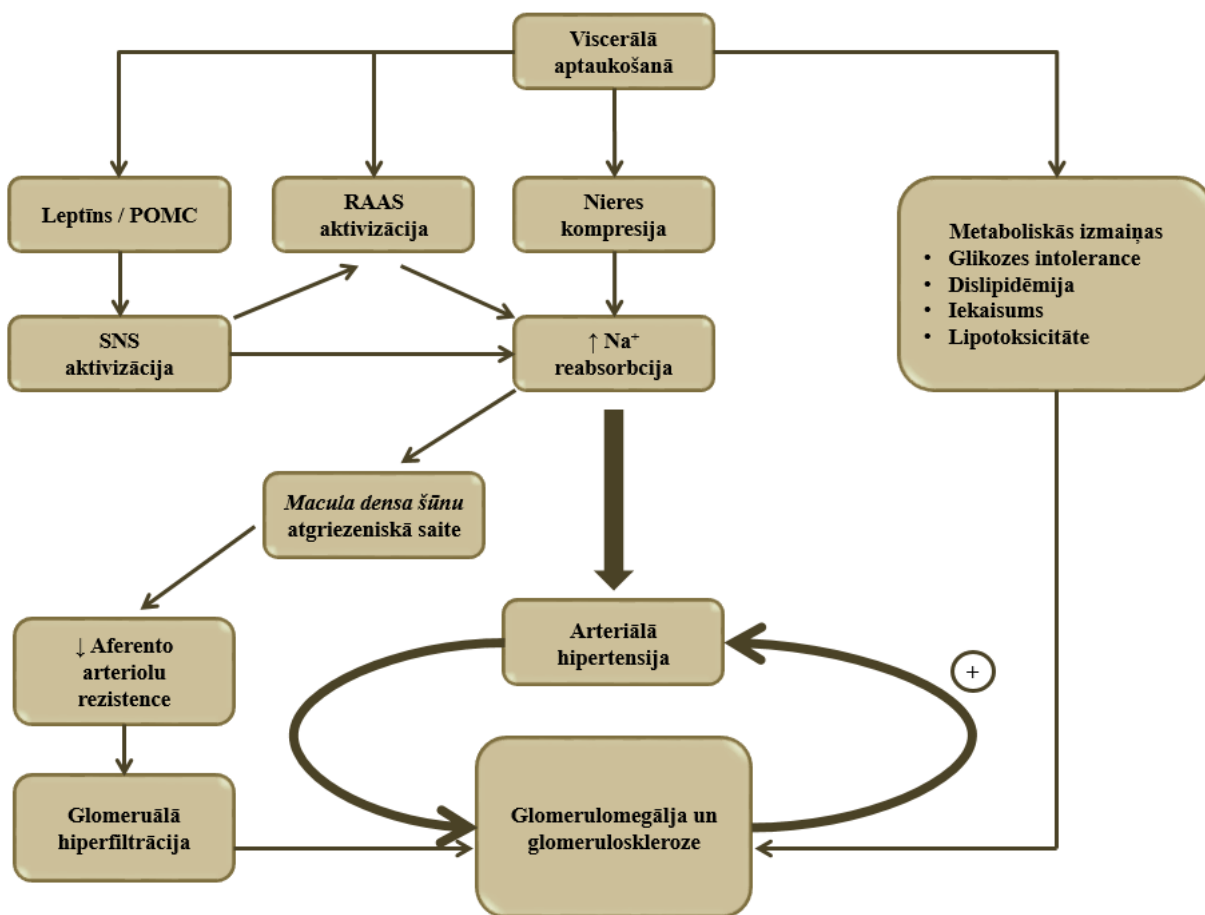
2.3. Viscerālo taukaudu ierosinātas izmaiņas nieru funkcionālos mehānismos

Balstoties uz zinātnisko literatūru, pieejama salīdzinoši apjomīga informācija par mehānismiem, kādā veidā viscerālā aptaukošanās varētu izsaukt nieru bojājumus un inducēt hipertensiju. Savukārt, aplūkojot šo jautājumu no nieru sīnusu taukaudu skatupunkta, informācijas apjoms strauji sarūk. Kopumā, aizvien ir neatbildēts jautājums par to, kāda veida taukaudi jeb precīzāk – adipocīti uzkrājas nieres sīnusā. Piemēram, zemādā un viscerāli lokalizēto adipocītu endokrinoloģiskais profils ir atšķirīgs. Nevar izslēgt, ka nieres sīnusa taukaudi varētu būt eksokrīni audi, kuri atšķiras no pārējiem endokrīniem audiem. Tomēr balstoties uz jaunākajiem publicētajiem nieres sīnusa taukaudu pētījumiem (Chughtai *et al.*, 2010, Foster *et al.*, 2011b), lielāks uzsvars tiek likts tieši uz nieres sīnusa taukaudu mehāniskās kompresijas efektu. Sekojošās apakšnodaļās aplūkosim mehānismus, kādā veidā viscerālie taukaudi ietekmē nieru funkcionalitāti, akcentējot nieru sīnusu taukaudu specifisko lomu.

Aptaukošanās var radīt nieres funkcionālos traucējumus un inducēt hipertensiju caur dažādiem mehānismiem (Hall, 1997, Hall *et al.*, 1999, Hall *et al.*, 2002, Hall *et al.*, 2010, Hall *et al.*, 2015, Hall *et al.*, 2014) (skat. 4. Attēls):

1. Simpātiskās nervu sistēmas aktivitātes izmaiņas;
2. Nieru fizikāli - mehāniska kompresija;
3. Renīna – angiotenzīna – aldosterona sistēmas (RAAS) aktivācija.

Turpmākās apakšnodaļās aplūkosim uzskaitītos mehānismus, tomēr jāatzīmē, kaut arī mehānismi iedalīti trīs grupās, tie savstarpēji ir saistīti.



4. Attēls. Kopsavilkums par viscerālo taukaudu ierosinātām izmaiņām nieru funkcionālos mehānismos

POMC proopiomelanokortīns; RAAS renīna – angiotenzīna – aldosterona sistēma; SNS simpātiskā nervu sistēma; Na⁺ nātrijs

2.3.1. Simpātiskās nervu sistēmas aktivitātes izmaiņas viscerālo taukaudu ietekmē

Klīniski un eksperimentāli SNS aktivitāti var izvērtēt, nosakot norepinefrīna koncentrācijas pieaugumu asinīs un urīnā, gan arī, pielietojot mikroneirogrāfijas meto­di (Hall *et al.*, 2010). Aptaukošanās ietekmē SNS aktivitāte dažādos orgānos un audos mainās atšķirīgi. Piemēram, SNS aktivitātes pieaugums aptaukošanās ietekmē vērojams nierēs un skeleta muskuļos. Turpretī, sirds SNS aktivitātei ir tendence pat nedaudz samazināties, jo aptaukošanās ietekmē samazinās artēriju elastība, kā rezultātā baroreceptori ātrāk uztver iestiepumu asin­svadā un aktīvē vazomotorā centra depresoro daļu (Vaz *et al.*, 1997). Tomēr rodas jautājums, kā aptaukošanās inducē hipertensiju? Nieres ir orgāns, kas nodrošina asinsspiediena ilglaicīgo kontroles mehānismu realizāciju, regulējot ūdens daudzumu organismā. Normā paaugstinoties arteriālam asinsspiedienam, pieaug spiediens arī nierēs artērijā. Paaugstinātais spiediens nierēs artērijā ir stimuls, kas proksimālā izlocītā kanāliņā, ar tādu metabolītu starpniecību, kā slāpekļa oksīds un adeno­zīns, inhibē Na⁺ reabsorbciju, vienlaicīgi veicinot Na⁺ un ūdens ekskreciju (spiediena nātrijurēze), rezultātā samazinot ārpusšūnas šķidrums daudzumu organismā un pazeminot arteriālo asinsspiedienu

(Lohmeier&Iliescu, 2013). Viscerālās aptaukošanās gadījumā, SNS aktivitāte nierē paaugstinās un, neskatoties uz paaugstinātu spiedienu nierēs artērijā, stimulē Na^+ , un paralēli arī ūdens, reabsorbciju nieru proksimālos izlocītos kanāļos, tādējādi palielinot ārpusšūnas šķidrums tilpumu un arteriālo asinsspiedienu. Papildus, pastiprinātās Na^+ reabsorbcijas dēļ nieru proksimālos izlocītos kanāļos, *Macula densa* šūnas distālos nieru kanāļos saņem mazāk Na^+ , kas kalpo par signālu renīna sintēzei un RAAS aktivācijai (Hall, 1997, Vaz *et al.*, 1997, Lohmeier&Iliescu, 2013).

Uzskata, ka SNS aktivācija, un no tās izrietošā arteriālā asinsspiediena paaugstināšanās, realizējas caur nieres nervu. Šo faktu apstiprina dzīvnieku modeļi, kuriem ir aptaukošanās inducēta hipertensija. Veicot nieres nerva denervāciju, tika mazināta Na^+ reabsorbcija un pazemināts arteriālais asinsspiediens (Kassab *et al.*, 1995). Līdzīgi rezultāti iegūti pētījumos ar pacientiem, kuriem diagnosticēta ļaundabīgā hipertensija (medikamentu rezistentā hipertensija) (Esler *et al.*, 2012). Turklāt, adrenergisko receptoru farmakoloģiska blokāde efektīvāk samazina asinsspiedienu pacientiem ar lieko svaru vai aptaukošanos, salīdzinot ar pacientiem, kuriem ir normāls svars (Wofford *et al.*, 2001). Kopumā šie rezultāti liecina, ka viscerālās aptaukošanās izraisītās hipertensijas viens no mehānismiem varētu būt nieres SNS aktivitātes pieaugums.

2.3.1.1. Leptīna - melanokortīna loma simpātiskās nervu sistēmas aktivitātes regulācijā

Leptīns ir adipokīns, kuram ir būtiska loma enerģētiskās homeostāzes nodrošināšanā – regulējot apetīti un stimulējot SNS - tas nodrošina vielmaiņas regulāciju (Sainz *et al.*, 2015, Rahmouni *et al.*, 2005). Viscerālās aptaukošanās gadījumā leptīna līmenis ir būtiski paaugstināts asinīs. Pētījumi divos dažādos peļu modeļos liecina, ka mutācijas leptīna gēnā (*ob/ob* peļu modelis) (Liu *et al.*, 2015) vai mutācijas leptīna receptorā (*db/db* peļu modelis) (Ennequin *et al.*, 2015) inducē smagu aptaukošanos. Interesanti, ka mutētās leptīna ass rezultātā, šiem dzīvniekiem nenovēro hipertensiju (Do Carmo *et al.*, 2013). Līdzīgi arī pacientiem, kuriem ir mutēts leptīna gēns, novēro smagu aptaukošanos, tomēr arteriālais asinsspiediens bieži saglabājas normas robežās, turklāt SNS aktivitāte ir pazemināta (Ozata *et al.*, 1999). Turpretī, dzīvnieku modeļos ievadot leptīnu intravenozi, iespējams aktivēt SNS (Shek *et al.*, 1998, Dubinion *et al.*, 2011).

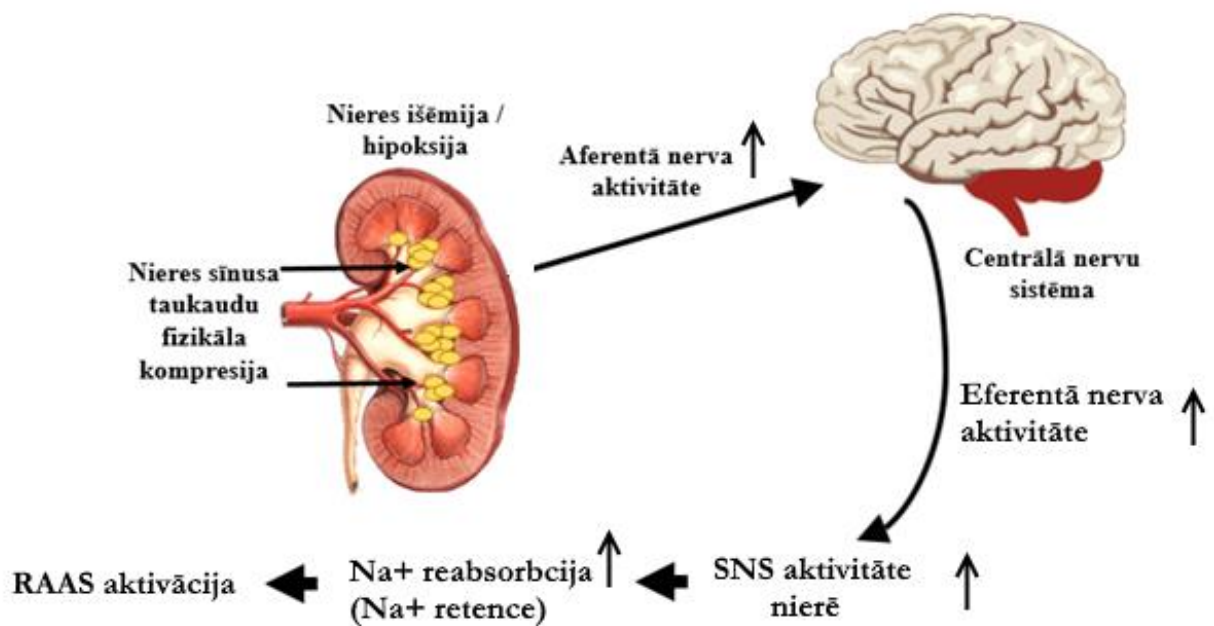
Uzskata, ka leptīna aktivējošais efekts uz SNS izpaužas caur hipotalāma proopiomelanokortīna (POMC) ceļu. POMC ceļa neironi nodod informāciju sekundāriem neironiem, kas lokalizēti paraventrikulārā kodolā un smadzeņu stumbrā. Minētās struktūrās tiek sekretēts α - melanocītu stimulējošais hormons, kas ir agonists melanokortīna 3 (MC3) un 4 (MC4) receptoriem. Kopumā, aptaukošanās un leptīna stimulējošo efektu uz SNS var inhibēt gan mutējot POMC ceļa neironu leptīna receptorus (Do Carmo *et al.*, 2011), gan arī farmakoloģiski bloķējot MC3 un MC4 receptorus smadzeņu stumbrā un paraventrikulārā kodolā (Haynes *et al.*,

1999). Pētījumi peļu modeļos liecina, ka SNS aktivācijas procesā būtiski ir tieši MC4 receptori, jo MC3 receptoru bojājumi neietekmē arteriālo asinsspiedienu (Tallam *et al.*, 2006). POMC - MC4 receptoru lomu SNS aktivācijā apstiprina gan pētījumi cilvēkos, gan dzīvnieku eksperimentālie modeļi. Dzīvniekiem un pacientiem ar POMC - MC4 ceļa mutācijām, novēro smagu aptaukošanos un metabolo sindromu (hiperinsulinēmiju, dislipidēmiju u.c.), tomēr šie dzīvnieki un pacienti neuzrāda paaugstinātu SNS aktivitāti un hipertensiju (Hall *et al.*, 2002, Hall *et al.*, 2010). Balstoties uz iepriekš minēto informāciju, leptīna – melanokortīna sistēmu uzskata par vienu no galvenajiem mehānismiem, kādā veidā viscerālā aptaukošanās varētu stimulēt SNS aktivitāti.

2.3.2. Simpātiskās nervu sistēmas aktivitātes izmaiņas nierēs sīnusa taukaudu ietekmē

Nieres sīnusa taukaudu depo, uz kopējo viscerālo taukaudu masas fona, ir salīdzinoši niecīgs. Tāpēc ir apšaubāms fakts, ka nierēs sīnusa taukaudu sekretētais leptīna daudzums (gadījumā, ja šis taukaudu depo sekretē leptīnu) varētu būtiski ietekmēt leptīna – melanokortīna sistēmu. Tādēļ lokālais nierēs sīnusa taukaudu efekts varētu izpausties caur nierēs parenhīmas serdes daļas išēmiju un tai sekojošu hipoksiju (Hall *et al.*, 2015, Hall *et al.*, 2014).

Ir apstiprināts, ka pacientiem ar miega apnoju, nieru hipoksija kalpo par stimulu gan SNS, gan arī RAAS aktivēšanai (Goodfriend&Calhoun, 2004, Hamm&Chen, 2011, Campese *et al.*, 2011). Eksperimentālie pētījumi dzīvnieku modeļos liecina, ka viscerālā aptaukošanās ne tikai stimulē nierēs simpātiskā nerva aktivitāti, tādējādi veicinot Na⁺ reabsorbciju un retenci, bet arī pastiprina pašas nierēs atbildes reakciju uz nierēs simpātiskā nerva aktivitāti (Michaels *et al.*, 2009). Normā, paaugstināts intraabdominālais spiediens vai augstas sāļš koncentrācijas lietošana uzturā, aktivē nierēs aferento simpātisko nervu un inhibē nierēs eferentā simpātiskā nerva aktivitāti, tādējādi samazinot Na⁺ reabsorbciju un pazeminot asinsspiedienu (Reno - renālais reflekss). Tomēr nierēs išēmijas gadījumā eferentā nierēs simpātiskā nerva aktivitāte netiek inhibēta, tādējādi veicinot Na⁺ reabsorbciju un hipertensiju (Apgrieztais Reno - renālais reflekss) (Kannan *et al.*, 2014). Nieres sīnusa taukaudu gadījumā uzskata, ka taukaudu kompresijas efekts uz nierēs serdes daļu samazina asins plūsmu un veicina mērenu hipoksiju, kas, savukārt, paaugstina aferentā un eferentā nierēs simpātiskā nerva aktivitāti (Mazairac&Joles, 2010), tādējādi veicinot Na⁺ reabsorbciju nefrona proksimālos izlocītos kanāliņos un stimulējot *Macula densa* šūnas izdalīt renīnu (skat. 5. Attēls).

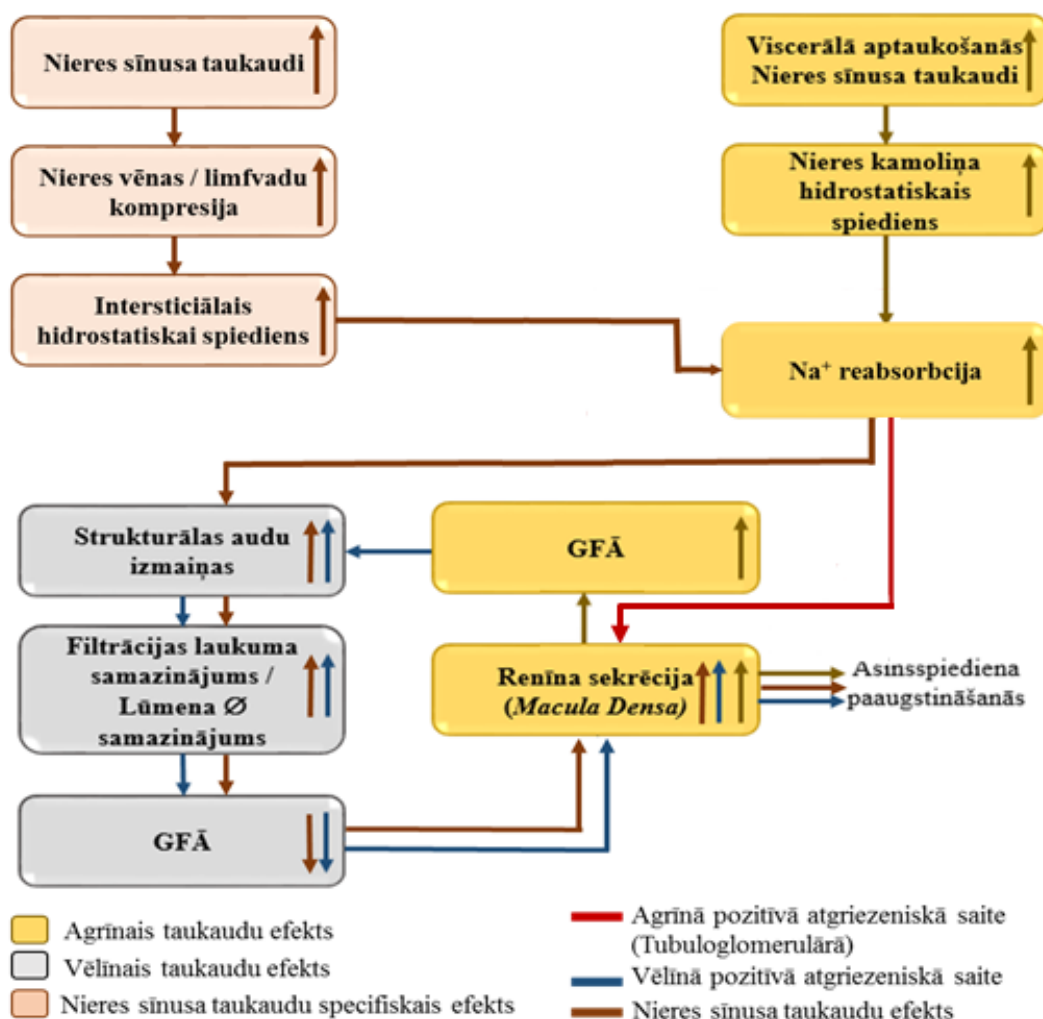


5. Attēls. Nieres sīnusa taukaidu radītās kompresijas loma simpātiskās nervu sistēmas aktivitātes regulācijā (Hall *et al.*, 2014, Schlaich *et al.*, 2009)

RAAS renīna – angiotenzīna – aldosterona sistēma; SNS simpātiskā nervu sistēma; Na⁺ nātrijs

2.3.3. Viscerālo taukaidu izraisīta nieru fizikāli - mehāniska kompresija

Nieres kamoliņa kapilāros filtrāciju nodrošina trīs spēki: nieru kamoliņa hidrostatiskais spiediens, Boumana (Bowman) kapsulas spiediens un nieru kamoliņa onkotiskais spiediens (Hall, 2010, Knox *et al.*, 1983). Nieru kamoliņu kapilāru hidrostatisko spiedienu rada arteriālais asinsspiediens, kā arī aferento un eferento arteriolu pretestība (Hall, 2010). Attiecīgi, paaugstinoties arteriālajam asinsspiedienam, paplašinot aferento vai sašaurinot eferento arteriolu, palielinās nieru kamoliņa hidrostatiskais spiediens un pieaugs glomerulu filtrācijas ātrums (GFĀ). Pētījumi pierāda, ka viscerālo taukaidu masas palielināšanās rada fizikāli - mehānisku kompresijas efektu, kas izraisa nieru kamoliņa hidrostatiskā spiediena paaugstināšanos (Hall *et al.*, 2015, Hall *et al.*, 2014). Pētījumā ar kontroles grupas suņiem un suņiem, kuriem inducēta aptaukošanās, secināts, ka aptaukošanās rezultātā būtiski paaugstinājās hidrostatiskais spiediens nieru kamoliņos (vidēji 19 mmHg aptaukojušiem suņiem, kamēr normāla svara suņiem, tas saglabājās robežās no 9 līdz 10 mmHg) (Hall, 1997). Jāatzīmē, ka šajā pētījumā analizēja efektīvo filtrācijas spiedienu, ko iegūst, ja no hidrostatiskā nieru kamoliņa spiediena atņem Boumana kapsulas spiedienu un nieru kamoliņu onkotisko spiedienu (Hall, 2010). Viscerālo un nieru sīnusu taukaidu agrīnie un vēlīnie fizikāli – mehāniski izraisītie efekti, kā arī to iespējamā loma glomerulu filtrācijas ātruma regulācijā, aplūkojami shēmā (skat. 6. Attēls).



6. Attēls. Kopsavilkums par iespējamiem taukaudu fizikāli - mehāniskas kompresijas efektiem

GFĀ glomerulu filtrācijas ātrums; Na⁺ nātrijs

2.3.3.1. Viscerālo taukaudu agrīnā ietekme uz glomerulu filtrācijas ātrumu

Eksperimentālos dzīvnieku modeļos pierādīts, ka viscerālo taukaudu ietekmē, sākotnēji palielinās Na⁺ reabsorbija proksimālos izlocītos nieru kanāliņos un Henles cilpā, kas kompensējoši ierosina nierēs kamoliņa aferentās arteriolas vazodilatāciju un GFĀ pieaugumu (Hall *et al.*, 2015, Field *et al.*, 2010). Tomēr viscerālo taukaudu ierosinātajām patoloģiskajām izmaiņām progresējot (nefronu skaita samazināšanās), novēro GFĀ samazinājumu (Hall *et al.*, 2014). Paradoksālais GFĀ pieaugums viscerālās aptaukošanās sākotnējā etapā aizvien nav pilnībā izskaidrots, tomēr uzskata, ka tas varētu būt saistīts ar *macula densa* šūnu tubuloglomerulāro atgriezenisko saiti (Hall *et al.*, 2002). Tubuloglomerulārā atgriezeniskā saite nodrošina to, ka aferento arteriolu pretestība ir atkarīga no NaCl koncentrācijas nefrona distālajā kanāliņā pie nierēs garozas nefronu *macula densa* šūnām (Greger, 1997). Viscerālo taukaudu ietekmē, veidojas kompresijas efekts uz nierēm, ko uztver nierē lokalizētie mehanoreceptori. Mehanoreceptoru uztvertā informācija paaugstina aferentā un eferentā nierēs simpātiskā nerva aktivitāti

(Mazairac&Joles, 2010) (skat. 2.3.2 apakšnodaļu). Kompensējoši tiek veicināta Na⁺ reabsorbcija nefronu proksimālos izlocītos kanāļos un Henles cilpā, tādējādi samazinot NaCl koncentrāciju, kas tiek piegādāta *macula densa* šūnām (darbojas, kā NaCl osmoreceptors). Rezultātā NaCl koncentrācijas pazemināšanās, sākotnēji aktivē renīna sekrēciju, pēc tam samazina nieru kamoliņa aferentās arteriolas rezistenci un palielina nieres asins plūsmu, kā arī paātrina GFĀ (Hall *et al.*, 2015). Pastiprināta renīna sekrēcija un paaugstināts GFĀ bieži novērots viscerālās aptaukošanās gadījumā.

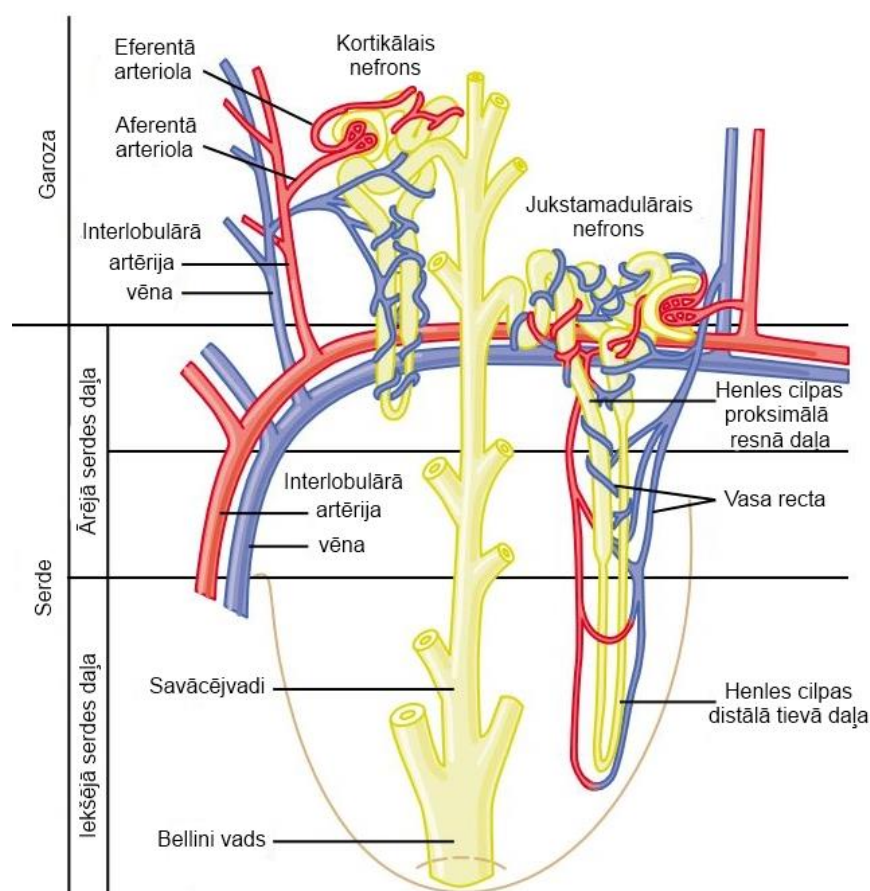
2.3.3.2. Viscerālo taukaidu vēlinā ietekme uz glomerulu filtrācijas ātrumu

Nieres kamoliņa aferentās arteriolas pretestības samazināšana un paātrinātais GFĀ ir kompensējošs mehānisms, kas cenšas paaugstināt Na⁺ koncentrāciju distālajā nefrona kanāliņā, kompensējot pastiprināto Na⁺ reabsorbciju proksimālajā izlocītajā nefrona kanāliņā un Henles cilpā. Tomēr šim kompensējošam mehānismam ir nelabvēlīgas sekvences – tiek pastiprināts nieru kamoliņu sieniņu iestiepums un attīstās glomerulārā hipertrofija. Smagākos gadījumos attīstās glomeruloskleroze, kas rezultējas ar nefronu skaita samazināšanos (Hall *et al.*, 2015, Hall *et al.*, 2014).

Pētījumi ar suņiem liecina, ka pielietojot augstas kaloritātes diētu un inducējot dzīvniekiem aptaukošanos, strukturālas izmaiņas nierēs novērojamas pēc 7 - 9 nedēļām. Tika secināts, ka aptaukošanās izraisījusi Boumana kapsulas palielināšanos, paātrinātu nieru kamoliņu šūnu proliferāciju, mezangiocītu un ārpus šūnas matricas palielināšanos, bazālās membrānas sabiezēšanos, kā arī konstatēta paaugstināta transformējošā augšanas faktora (TGF) β ekspresija nieru kamoliņos (Henegar *et al.*, 2001). Būtiski, ka šīs strukturālās izmaiņas nierēs kopumā radīja tikai mērenu hipertensijas ainu un nebūtiskas izmaiņas asins metabolo parametru profilā. Konkrētajā pētījumā novērotās strukturālās nieru audu izmaiņas, visticamāk, liecina par sava veida aizsargmehānismu. Paaugstinātā arteriālā asinsspiediena un aferentās nieru kamoliņa arteriolas pretestības samazinājums, veicina GFĀ pieaugumu, kas, savukārt, rada papildus slodzi uz nieru kanāliņu sieniņām. Bazālās membrānas biezuma palielināšanās un fibrozo audu veidošanās, iespējams sākotnēji pasargā no kanāliņu “pārstiepšanas”, kas rodas pastiprinātās filtrācijas ietekmē. Tomēr procesam progresējot, minētās izmaiņas pakāpeniski inducē nākamo etapu - nieru kamoliņa lūmena diametra un filtrācijas laukuma samazināšanos. Tādējādi vērojama pozitīva atgriezeniskā saite, kuras rezultātā rodas papildus nieru bojājumi un paaugstināts asinsspiediens (Hall *et al.*, 2015). Šo pozitīvo atgriezenisko efektu saiti papildus var stimulēt tādi aptaukošanās efekti, kā hiperglikēmija, iekaisums, oksidatīvais stress un dislipidēmija (Morales *et al.*, 2003).

2.3.4. Nieres sīnusa taukaidu izraisīta nieru fizikāli - mehāniska kompresija

Uzskata, ka nieres sīnusa taukaidu masas palielināšanās varētu izsaukt līdzīgu efektu, kā viscerālā aptaukošanās. Tomēr, tā kā nieres sīnusa taukaudi lokalizējas nieres centrālajā daļā, tad kompresija primāri varētu skart tieši nieres serdes daļu un jukstamedulāros nefronus, un to peritubulāros kapilārus – *vasa recta* (Hall, 1997) (skat. 7. Attēls; 3. Attēls). Jau iepriekš minēts, ka nieres serdes iekšējo daļu nepārklāj nieres šķiedrainā kapsula, kas fiziski sargā salīdzinoši mīkstākos nieres parenhīmas audus. Šis fakts papildus kalpo par apstiprinājumu, ka nieres taukaudi varētu fizikāli – mehāniskā veidā kompresēt nieres serdes iekšējās daļas struktūras (Montani *et al.*, 2004) - visas zema spiediena kanālveida struktūras (vēnulas, vēnas, limfvadus, urīnvadus) (Stolarczyk&Carone, 1975).



7. Attēls. Nieres audu anatomiski - fizioloģisko pamatvienību – kortikālo un jukstamedulāro nefronu - izvietojums nieres garozas un serdes daļā (Hall, 2010)

Pētījumi liecina, ka nieres vēnas kompresija izraisa spiediena pieaugumu ārpusšūnu telpā nierēs (Ott *et al.*, 1971). Vidēji 60% ķermeņa masa veido ūdens, 2/3 no tā atrodas iekššūnu telpā un 1/3 – ārpusšūnu telpā. Iekššūnas telpas ūdens tilpums ir kritisks normālai šūnas darbībai. Normālai audu perfūzijai nepieciešams noteikts intravaskulārais tilpums, ko sauc par efektīvo cirkulējošo tilpumu. Na^+ ir galvenā osmotiskā viela ārpusšūnas telpā, kas brīvi filtrējas nieru kamoliņos. Kopumā Na^+ reabsorbēcija nieru kanāliņos sadalās šādi: ~ 65% ūdens reabsorbējas

proksimālos izlocītos kanāliņos; ~25% Henles cilpā; ~ 10% distālos izlocītos kanāliņos un savācējkanāliņos (Field *et al.*, 2010). Na⁺ koncentrācijai paaugstinoties starpšūnu audos, tiek veicināta osmotiska ūdens uzkrāšanās un, attiecīgi, paaugstinās arī nierēs hidrostatiskais spiediens ārpusšūnu telpā. Nierēs hidrostatiskā spiediena pieaugums ārpusšūnu telpā ir būtisks gadījumā, kad pieaug cirkulējošās plazmas tilpums, kas aptaukošanās procesam ir raksturīgi (Hall *et al.*, 2014). Cirkulējošās plazmas tilpuma pieaugums, savukārt, izraisa kopējā Na⁺ ekskrecijas samazinājumu (Burnett&Knox, 1980), kā rezultātā šķidrums tranzīta laiks Henles cilpā dubultoju (Burnett *et al.*, 1982). Saistībā ar šo faktu var izteikt minējumu, ka viscerālā aptaukošanās rada nelielu kompresiju uz apakšējo dobo vēnu (*Vena cava inferior*) un nierēs sīnusa taukaudi, savukārt, rada kompresijas efektu uz nierēs vēnu (*Vena renalis*), kā rezultātā spiediens asinsvados nedaudz pieaug, kas varētu skaidrot nātrija retences pieaugumu aptaukošanās ietekmē.

Papildus pētījumi liecina, ka aptaukošanās procesā hialuronskābes koncentrācija nierēs serdes iekšējās daļas saistaudos, būtiski pieaug gan suņiem (Alonso-Galicia *et al.*, 1995), gan trušiem (Dwyer *et al.*, 2000). Normā nierēs iekšējās serdes daļas ārpusšūnas telpu veido kolagēns, hialuronskābe, hondriotīnsulfāta proteoglikāni - versikāni u.c. Tā kā nierēs iekšējās serdes daļu šķērso asinsvadi un Henles cilpu starpkanāliņi, kuriem ir ļoti plāna siena, tad hialuronskābe un versikāna agregāti, piesaistot strukturizēto ūdeni, ne tikai nodrošina reabsorbēto vielu difūziju caur saistaudu pamatvielu, bet nosaka arī saistaudu turgoru. Tieši turgors palīdz saglabāt *vasa recta* un starpkanāliņu raksturīgo formu (Alonso-Galicia *et al.*, 1995, Dwyer *et al.*, 2000, Montani *et al.*, 2004). Iespējams, ka ārpusšūnas telpas saistaudu strukturālās izmaiņas saistītas ar nieru mesangiālo šūnu bojājumu. Tieši mesangiālās šūnas nodrošina ārpusšūnas telpas elementu sekrēciju, tādējādi radot nieru kamoliņiem un kapilāru cilpām strukturālo atbalstu (Sinuani *et al.*, 2013, Genovese *et al.*, 2014). Tā kā palielinoties nierēs sīnusa taukaudu daudzumam, paaugstinās arī hialuronskābes koncentrācija starpšūnu telpas audos nierēs iekšējās serdes daļā, tas varētu liecināt, par serdes daļas struktūru kompresiju. Uzskata, ka Na⁺ retences viens no galvenajiem faktoriem, ir tieši ārpusšūnas telpas strukturālās izmaiņas, kā rezultātā tiek kompresēta Henles cilpa, samazināta asins plūsma *vasa recta*, kas veicina Na⁺ reabsorbciju. Kompensējot pastiprināto Na⁺ reabsorbciju un retenci, tiek pastiprināta plazmas plūsma nierēs, pieaug GFĀ, aktivējas RAAS, kā rezultātā attīstās hipertensija (Briffa *et al.*, 2013).

Kopumā nierēs sīnusa taukaudu kompresijas efekts, uz sīnusā lokalizētām struktūrām, ir raksturojams kā mērens. Būtiski, ka nierēs sīnusa taukaudu daudzuma pieaugums pozitīvi korelē ar viscerālo aptaukošanos un intraabdominālais spiediens ir tieši saistīts ar aptaukošanās pakāpi (Sugerman *et al.*, 1997). Iespējams, ka kopējā viscerālā aptaukošanās pastiprina nierēs sīnusa taukaudu radīto kompresiju. Normā nierēs atrodas ventrāli, daļēji ieguldītas RP taukaudos.

Savukārt, aptaukošanās gadījumā, nierēs pilnībā atrodas RP taukaudos. Kaut arī nierēs šķiedrainā kapsula nieri norobežo no apkārtējiem taukaudiem, uzskata, ka palielinātais RP taukaudu daudzums un paaugstinātais intraabdominālais spiediens, varētu radīt papildus spiedienu uz nierēs sīnusa taukaudiem. Tādējādi tiek pastiprināts kompresējošais taukaudu efekts uz nierēs sīnusa lokalizētām struktūrām, kā rezultātā palielinās hidrostatiskais spiediens nierēs starpšūnu telpā (Montani *et al.*, 2004). Interesanti, ka pētījums (Dwyer *et al.*, 1995) trušu modelī, kad viscerālo aptaukošanos dzīvniekiem inducēja, tos barojot ar augstas kaloritātes barību 12 nedēļas liecina, ka dzīvniekiem, kuriem bija inducēta aptaukošanās, salīdzinot kontroles dzīvnieku grupu, nierēs sīnusa taukaudu masas palielinājās par vidēji 30%. Turklāt, nieru audu ekstrakcija apliecināja, ka taukaudi nebija infiltrējušies nierēs parenhīmas audos. Šie rezultāti apstiprina saistību starp vicerāliem un nieru sīnusu taukaudiem.

2.3.5. Viscerālo taukaudu efekts uz renīna – angiotenzīna – aldosterona sistēmas aktivitāti

Daudzi dzīvnieku eksperimenti un pētījumi ar cilvēkiem liecina, ka viscerālā aptaukošanās aktivē RAAS (Hall *et al.*, 2002). Renīna enzimatiskās funkcijas atklāja 1898. gadā (Phillips&Schmidt-Ott, 1999). Tikai pēdējo gadu laikā sāk izšķirt divas sistēmas: sistēmisko RAAS un lokālo renīna - angiotenzīna sistēmu (RAS) (Frigolet *et al.*, 2013).

2.3.5.1. Sistēmiskā renīna – angiotenzīna – aldosterona sistēma

RAAS darbības mehānisms literatūrā ir aprakstīts gana detalizēti. Nieru renīns tiek sekretēts no jukstaglomerulāro šūnu granulām, atbildes reakcijā uz samazinātu NaCl koncentrāciju *macula densa* šūnās, zemu asinsspiedienu aferentajā arteriolā vai arī SNS stimulāciju. Renīna ietekmē, asinīs esošais angiotenzinogēns (klasikā RAAS sistēmā sekretē aknas), tiek pārvērsts par angiotenzīnu I. Savukārt, plaušu kapilāru endoteliocīti ekspresē angiotenzīna konvertējošo enzīmu, kas angiotenzīnu I konvertē par angiotenzīnu II (Persson, 2003). Angiotenzīnam II saistoties ar angiotenzīna I receptoriem, tiek aktivēta aldosterona sekrēcija virsnieres dziedera garozā, kas, savukārt, nodrošina Na⁺ un ūdens reabsorbciju nierēs (Hall *et al.*, 1999). Angiotenzīns II nodrošina eferento arteriolu konstrikciju, kā rezultātā pastiprinās ne tikai peritubulārā kapilārā reabsorbcija, kas pastiprina Na⁺ reabsorbciju, bet arī paaugstinās nieru kamoliņu hidrostatiskais spiediens (Hall *et al.*, 1999). Tāpēc uzskata, ka RAAS aktivācija varētu būt viens no mehānismiem, kādā veidā aptaukošanās izraisa nieru kamoliņu bojājumus (Kunz *et al.*, 2008).

2.3.5.2. Lokālā renīna – angiotenzīna sistēma adipocītos

Relatīvi neseni pētījumi pierādījuši, ka cilvēku un grauzēju adipocīti satur visus RAS komponentus (Frigolet *et al.*, 2013). Pētījumi liecina, ka, aptaukošanās gadījumā, tieši taukaudi vieni no galvenajiem ārpus aknu angiotenzinogēna sekretētājiem (Thatcher *et al.*, 2009). Turklāt, salīdzinot ar zemādas taukaudiem, tieši viscerālie taukaudi uzrāda augstāku angiotenzinogēna sekrēciju (Giacchetti *et al.*, 2000). Gan zemādas, gan arī viscerālos taukaudos tiek ekspresēts angiotenzīna konvertējošais enzīms (Jonsson *et al.*, 1994). Pētījumi par renīna aktivitātes klātbūtni adipocītos ir pretrunīgi. Renīna ekspresija ir konstatēta lāpstiņas reģiona brūnajos taukaudos, savukārt, renīna aktivitāte demonstrēta baltajos un brūnajos taukaudos, kā arī 3T3-L1 adipocītu līnijā (Fowler *et al.*, 2009, Shenoy&Cassis, 1997). Kopumā, RAS sistēmas gadījumā, adipocītos angiotenzinogēns tiek pārvērsts par angiotenzīnu I renīna vai katepsīna G ietekmē. Savukārt, angiotenzīna I konvertēšanu par angiotenzīnu II katalizē lokālais adipocītu angiotenzīna konvertējošais enzīms vai himāze (Frigolet *et al.*, 2013). Gan sistēmiskā RAAS, gan lokālā adipocītu RAS sistēma var inducēt Na⁺ reabsorbcijas izmaiņas nierēs.

2.4. Agrīnu nieru bojājumu raksturojoši cirkulējošie biomarkieri

Viscerālās aptaukošanās inducētās hroniskās nieru slimības parasti raksturojas ar glomerulomegāliju, kas sekundāri kombinējas ar fokālu segmentāru glomerulosklerozi. Līdzīgi, pastāv augsta, pozitīva korelācija starp aptaukošanos un hipertensijas attīstību. Viscerālās aptaukošanās radīti agrīni nieru bojājumi parasti saistās morfoloģiskām izmaiņām šūnu līmenī. Piemēram, hipertensijas un agrīnu diabētisku nieru bojājumu gadījumā (Endlich&Endlich, 2012), novēro podocītu blīvuma samazinājumu, kā arī samazinātu podocītu gala izaugumu skaitu, kas cieši pieguļ bazālajai membrānai (Tang *et al.*, 2012). Līdzīgi, izmaiņas novēro arī mezangiocītu un ārpusšūnas matricas kompleksā. Intraglomeruālie mezangiocīti normā sintezē ārpusšūnas matricas komponentus, citokīnus un augšanas faktoros. Tā pat intraglomerulārie mezangiocīti spēj fagocitēt olbaltumvielu agregātus un šūnu sabrukšanas produktus, kas potenciāli var traucēt glomerulāro filtrāciju. Šīs šūnas regulē asins plūsmu kapilāros, kā arī asins plazmas komponentu filtrācijas ātrumu. Ekstraglomerulārie mezangiocīti jeb Lacis šūnas ir novietotas trīsstūrī starp distālo kanāliņu, aferento un eferento arteriolu. Mainoties ekstraglomerulāro mezangiocītu iesaistīšanai, tiek regulēta reabsorbēto vielu plūsmas blakusesošo asinsvadu virzienā (Berfield *et al.*, 2002). Izmaiņas šūnu morfoloģijā, iekaisuma reakcija, ārpusšūnas matricas struktūras modificēšanās utt., kopumā inducē izmaiņas nieru funkcionālā līmenī. Piemēram, hipertensijas gadījumā primārās funkcionālās izmaiņas saistās ar aferentās arteriolas vazokonstrikciju, kas rezultējas ar tubuloglomerulārās atgriezeniskās saites aktivāciju. Tā pat novēro SNS un RAAS

aktivāciju, kā arī nierēs hidrostatiskā spiediena pieaugumu (Briffa *et al.*, 2013).

Tā kā promocijas darba pētījuma grupu veido asimptomātiski dalībnieki, tad turpmākās apakšnodaļās īsumā aplūkoti marķieri, kuri varētu saistīties ar agrīniem taukaudu izraisītiem efektiem nierēs.

2.4.1. Adipokīnu loma agrīnu nieru bojājumu izcelsmē

Zināms, ka taukaudi ir endokrīni aktīvs orgāns, kas sekretē virkni adipokīnus. Paaugstināta ķermeņa masa un aptaukošanās uzrāda augstas pozitīvas korelācijas ar hronisku nieru slimību attīstību (Briffa *et al.*, 2013). Taukaudus kopumā veido ap 50% adipocītu un atlikušos 50% sastāda preadipocīti, fibroblasti, vaskulārās struktūras un endoteliocīti. Tā pat ir zināms, ka tieši viscerālie taukaudi, salīdzinot ar zemādas taukaudiem, uzrāda augstāku endokrīno aktivitāti (Ruster&Wolf, 2013). Šajā apakšnodaļā adipokīnu grupā ir iekļauti marķieri, kurus sekretē taukaudi kā orgāns, kas sevī ietver augstākminētās šūnas. Kopsavilkums, par darbā izmantotajiem adipokīniem un to galvenajām funkcijām, aplūkojams tabulā (skat. 1. Tabula).

Omentīns - 1 pozitīvi korelē ar adiponektīna līmeni serumā. Uzskata, ka omentīnam ir labvēlīga loma - mazina nieru slimību attīstības risku - kas varētu realizēties caur iekaisuma reakcijas mazināšanu, aktivējot 5'-AMP - aktivēto proteīnkināzi (Miyamoto&Sharma, 2013). Pētījumi liecina, ka 5'-AMP - aktivētā proteīnkināze mazina oksidatīvo stresu podocītos, atjauno izaugumu kontaktus ar bazālo membrānu un tādējādi mazina albuminūriju (Sharma *et al.*, 2008).

Fibroblastu augšanas faktoru (FGF) – 21, galvenokārt, sekretē aknas, tomēr pētījumi liecina, ka aukstuma iedarbībā to sekretē arī brūnie taukaudi (Harms&Seale, 2013). FGF - 21 loma organismā ir pretrunīga. Pētījumi liecina, ka FGF - 21 koncentrācijas pieaugums asinīs saistās ar nieru mazspēju. Līdzīgi paaugstināta cirkulējošā FGF - 21 koncentrācija novērota pacientiem, kuriem ir paaugstināts sirds un asinsvadu saslimšanu risks, pacientiem, kuriem konstatētas metabolā sindroma komponentes (Zhang *et al.*, 2008). Tajā pašā laikā FGF - 21 uzskata par "labvēlīgo" adipokīnu, kas veicina glikoze uzņemšanu perifēros audos, uzlabo insulīna jutību, kā arī FGF - 21 uzrāda negatīvu korelāciju ar svara samazinājumu (Wente *et al.*, 2006, Harms&Seale, 2013). Pretrunīgos efektus skaidro divejādi. Pirmkārt, FGF - 21 paaugstināšanās nieru, sirds – asinsvadu un metabolo slimību gadījumā ir kompensējošs mehānisms, kas mēģina mazināt metabolo stresu. Otrkārt, iespējams aptaukošanās izraisa FGF - 21 rezistenci, kā rezultātā cirkulējošā FGF - 21 koncentrācija pieaug (Stein *et al.*, 2009). Aukstuma ekspozīcija būtiski paaugstina FGF - 21 ekspresiju brūnos taukaudos (Harms&Seale, 2013). Interesanti, ka peļu mazuļiem zīšanas procesa laikā būtiski pieaug FGF - 21 sekrēcija aknās, kas tiek saistīts ar faktu, ka jaundzimušajiem, jo sevišķi būtiska ir termogēnēze (Harms&Seale, 2013).

Seruma adipokīni, to sekretējošie audi un efekti

Adipokīns	Sekretējošie audi un/vai šūnas	Efekts	Atsauce
Omentīns - 1	Viscerālo taukaidu stromālās vaskulārās šūnas	Iekaisums ↓ Oksidatīvais stress podocītos ↓? Albuminūrija ↓?	(Miyamoto&Sharma, 2013) (Sharma et al., 2008)
FGF - 21	Hepatocīti Brūnie taukaudi	Oksidatīvais stress podocītos ↓ Nieru lipīdu metabolisms ↑ Glikozes līmenis asinīs ↓ Insulīna jutība ↑	(Stein et al., 2009) (Wente et al., 2006) (Harms&Seale, 2013) (Kim et al., 2013)
Leptīns	Baltie taukaudi	Iekaisums ↑ Oksidatīvais stress ↑ Nieru SNS aktivācija ↑ Mezangiālo šūnu hipertrofija ↑ Na ⁺ reabsorbcija ↑ Albuminūrija ↑ TGF - β (mezangiālās šūnās) ↑ Proksimālo kanāliņu bojājumi	(Ruster&Wolf, 2013) (D'elia et al., 2009) (Lim&Tesch, 2012) (Briffa et al., 2013)
Rezistīns	Makrofāgi; Viscerālie taukaudi	Nieru kanāliņu iekaisums ↑ GFĀ ↓ Nieru SNS aktivācija ↑	(Ruster&Wolf, 2013) (Briffa et al., 2013)
Hemerīns	Viscerālie, perivaskulārie un zemādas taukaudi	Iekaisums ↑ ? ↓ Asinsspiediens ↑ Insulīna jutība ↑ ? ↓	(Meric et al., 2014) (Stepan et al., 2011) (Fatima et al., 2014)
TNF α	Adipocīti; Makrofāgi	Iekaisums ↑ Makrofāgu infiltrācija ↑ Fibroze ↑	(Ruster&Wolf, 2013)
IL - 6	Viscerālie taukaudi	Iekaisums ↑ Mikroalbuminūrija ↑ Mesangiālo šūnu proliferācija ↑	(Ruster&Wolf, 2013)
MCP - 1	Makrofāgi; Endoteliocīti; Adipocīti; Podocīti; Mesangiālās šūnas	Iekaisums ↑ Makrofāgu infiltrācija ↑	(Chow et al., 2006) (Elmarakby et al., 2010)

FGF - 21 fibroblastu augšanas faktors - 21; TNFα tumora nekrozes faktors alfa; IL - 6 interleikīns 6; MCP - 1 monocītu hemoatraktanproteīns 1; TGF - β transformējošais augšanas faktors beta; SNS simpātiskā nervu sistēma; GFĀ glomerulu filtrācijas ātrums; Na⁺ nātrijs

Leptīnu sekretē adipocīti, tomēr atsevišķos gadījumos novēro, ka leptīnu spēj sekretēt arī kuņģa gļotāda, placenta, skeleta muskuļi u.c. orgāni (Briffa et al., 2013). Leptīna viens no galvenajiem agrīnajiem efektiem ir SNS aktivācija, caur leptīna melanokortīna ceļu (skat. 2.3.1.1 apakšnodaļu). Leptīns brīvi filtrējas nieru kamoliņos un proksimālajos izlocītajos kanāliņos saistās ar megalīna receptoru, tādēļ urīnā leptīna daudzums parasti ir minimāls (Meyer et al., 1997). Dzīvnieku pētījumi liecina, ka leptīna ievadīšana grauzējiem inducē TGF - β ekspresiju nieru kanāliņu šūnās (Gunduz et al., 2005). Savukārt, mesangiālās šūnās leptīns inducē TGF - β II tipa receptoru un I tipa kolagēna sintēzi, kas sekmē bazālās membrānas sabiezināšanos un var kalpot par iemeslu glomerulosklerozei (Han et al., 2001, Briffa et al., 2013). Paaugstināta leptīna koncentrācija inducē mezangiālo šūnu hipertrofiju, kas, savukārt, var veicināt iekaisuma

procesus, proteīnūriju un albuminūriju (Briffa *et al.*, 2013).

Rezistīnu, galvenokārt, sekretē viscerālo taukaidu makrofāgi. Agrīnas hipertensijas gadījumā, rezistīna līmeņa pieaugumu saista ar GFĀ samazinājumu (Dimitriadis *et al.*, 2009). Rezistīns inducē adhēzijas molekulu MCP-1, VCAM-1 un ICAM-1 ekspresiju (Axelsson *et al.*, 2006, Lim&Tesch, 2012, Briffa *et al.*, 2013). Dzīvnieku pētījumi liecina, ka rezistīns stimulē endotelīna - 1 sekrēciju. Endotelīna - 1 fizioloģiskais līmenis ir būtisks, lai nodrošinātu normālu endotēlija funkcionēšanas spēju. Pētījumi peļu modeļos liecina, ka paaugstināta endotelīna - 1 koncentrācija sekmē glomerulosklerozi un tubulointersticiālās fibrozes attīstību (Briffa *et al.*, 2013).

Cirkulējošais **hemerīna** līmenis pozitīvi saistās ar sistolisko un diastolisko asinsspiedienu (Stepan *et al.*, 2011). Hemerīna sekrēcija konstatēta epikardiālos un aortas perivaskulārajos taukajos (Monnier *et al.*, 2012). Uzskata, ka perivaskulāro taukaidu sekretētais hemerīns lokāli iedarbojas uz asinsvada gludo muskulatūru, radot endotēlija disfunkciju, kā rezultātā novēro asinsvadu sašaurināšanos un asinsspiediena paaugstināšanos (Watts *et al.*, 2013). Kopumā hemerīna efekti organismā aprakstīti pretrunīgi. Daļa avotu apstiprina tā pozitīvo saistību ar insulīna rezistenci, bet daļa, savukārt, uzrāda pozitīvu saistību ar insulīna jutību. Līdzīgi, pretrunīgi dati ir par to, vai hemerīns ir iekaisumu veicinošs vai nomācošs faktors (Alfadda *et al.*, 2012). Kopumā pretrunīgos datus varētu skaidrot ar faktu, ka pastāv vairāki hemerīna izcelsmes peptīdi. Iespējams, ka hemerīns, kas rodas no pro – hemerīna, serīna proteāzes iedarbības rezultātā, inducē iekaisuma procesu un insulīna rezistenci (Wittamer *et al.*, 2005). Savukārt, hemerīns, kas rodas no pro - hemerīna cisteīna proteāzes peptīda iedarbības rezultātā, uzrāda iekaisuma inhibējošu un insulīna jutību veicinošu iedarbību (Cash *et al.*, 2008).

Tumoru nekrozes faktors (TNF) - α ir iekaisuma procesa stimulējošs faktors, kuru, galvenokārt, sekretē taukajos infiltrējušies makrofāgi (Tang *et al.*, 2012). Daudzi pētījumi liecina, ka TNF α ir iesaistīts gan akūtu, gan arī hronisku nieru bojājumu procesos. TNF α sintēze iespējama arī pašu nieru šūnās, ko inducē angiotenzīns II un oksidētais ZBL - H (Tang *et al.*, 2012). Žurkām ar nieru mazspēju, neitralizējot TNF α , tika samazināta NF κ B aktivitāte, kā rezultātā samazinājās nieru TGF - β 1 un endotelīna - 1 sintēzes un paaugstinājās NO sintēze. Attiecīgi mazinājās iekaisums un nieru fibrozes process, kā arī novēroja arteriālā asinsspiediena pazemināšanos. Šie rezultāti apliecina, ka TNF α ir loma nieru bojājumu progresēšanā (Matoba *et al.*, 2010). TNF α inducē arī MCP - 1 ekspresiju nieru mezangiālās šūnās caur p38 mitogēna aktivēto proteīnkināzes (MAP) ceļu (Pruijm *et al.*, 2012). MCP - 1, savukārt, ir viens no būtiskākajiem monocītu rekrutāciju stimulējošiem faktoriem nieru kamoliņos.

Interleikīns (IL) - 6 uzrāda augstu pozitīvu korelāciju ar mikroalbuminūriju (Shankar *et al.*, 2011). IL - 6 receptoru bloķēšana novērš proteinūrijas progresiju un lipīdu depoziāciju nierēs, kā arī mesangiālo šūnu proliferāciju, kas saistās ar hiperlipoproteinēmiju (Matsubara *et al.*, 2012).

Monocītu hemoatraktanta proteīns (MCP) - 1 ir hemokīns, kas regulē makrofāgu akumulāciju un funkcijas. Pētījumi dzīvnieku modeļos liecina, ka seruma MCP - 1 koncentrācija būtiski paaugstinās nierēs II tipa cukura diabēta gadījumā. Savukārt, pacientiem ar diabētisko nefropātiju MCP - 1 līmenis urīnā korelē ar albuminūriju (Chow *et al.*, 2006). *In vitro* glikoze stimulē MCP - 1 sekrēciju no podocītiem, mesangiālām un nieru kanāliņu epitēlija šūnām. Uzskata, ka MCP - 1 caur iedarbību uz mezangiālām šūnām, varētu būt iesaistīts ārpusšūnas matricas bojājumu izcelsmē (Elmarakby *et al.*, 2010). Interesanti, ka inhibējot angiotenzīna konvertējošo enzīmu vai mineralokortikoīdu receptorus, tiek supresēta arī MCP - 1 sekrēcija (Lim&Tesch, 2012)

2.4.2. Adhēzijas molekulu loma agrīnu nieru bojājumu izcelsmē

Adhēzijas molekulas kopumā sekmē iekaisuma reakcijas attīstīšanos, veicinot makrofāgu infiltrāciju audos. Tieši adhēziju molekulu koncentrācijas pieaugums saistās ar agrīniem strukturāliem nieru starpsūnu matricas bojājumiem, kas vēlāk izraisa arī funkcionālus traucējumus un neatgriezenisku audu fibrozi (Genovese *et al.*, 2014). Kopsavilkums, par darbā izmantotajām adhēzijas molekulām un to galvenajām funkcijām, aplūkojams tabulā (skat. 2. Tabula).

Intracelulārā adhēzijas molekula (sICAM) - 1 un **vaskulārā adhēzijas molekula (sVCAM) - 1** ir šūnas virsmas glikoproteīni, kas nodrošina leikocītu piesaistīšanos pie endotēlija. sICAM - 1 seruma koncentrācijas pieaugumu novēro dažādu nieru slimību (glomerulonefrīts, išēmijas / reperfuzijas bojājumi, diabētiskā nefropātija u.c.) agrīnās un vēlīnās fāzēs (Elmarakby *et al.*, 2010). I un II tipa cukura diabēta pacientiem ar diabētisko nefropātiju novēro būtiski paaugstinātu seruma sICAM - 1 līmeni, ko saista ar nieru audu bojājumiem. Pētījumi I un II tipa cukura diabēta peļu modeļos liecina, ka sICAM - 1 deficīts kavē makrofāgu infiltrēšanos un akumulāciju, kas, savukārt, novērš nefropātijas attīstību (Lim&Tesch, 2012). sVCAM - 1 seruma un urīna koncentrācijas pieaugumu asociē ar albuminūriju.

Viens no nieres ārpusšūnas matricas elementiem ir hondroitīnsulfāta proteoglikāns - versikāns, kas normā lokalizējas starpsūnu matricā, starp nieru kanāliņiem. Pētījumi liecina, ka versikāns var kalpot par ligandu **eSelektīna** molekulai, tādējādi liecinot par versikāna lomu leikocītu migrācijas procesā, dažādos iekaisuma procesos nierēs (Stokes *et al.*, 2001).

Seruma adhēzijas molekulas, to sekretējošie audi un efekti

Adhēzijas molekulas	Sekretējošie audi un/vai šūnas	Efekts	Atsauce
eSelektīns	Leikocīti	Makrofāgu infiltrācija ↑ Saistās ar versikānu	(Lim&Tesch, 2012) (Stokes <i>et al.</i> , 2001)
sICAM - 1	Endoteliocīti; Makrofāgi; Limfocīti	Podocītu hipertrofija Makrofāgu infiltrācija ↑ Starpšūnu telpas audu bojājumi ↑	(Elmarakby <i>et al.</i> , 2010) (Genovese <i>et al.</i> , 2014)
sVCAM - 1	Endoteliocīti; Makrofāgi; Limfocīti	Makrofāgu infiltrācija ↑ Starpšūnu telpas audu bojājumi ↑ Albuminūrija ↑	(Lim&Tesch, 2012) (Genovese <i>et al.</i> , 2014)

sICAM - 1 intracelulārā adhēzijas molekula - 1; sVCAM - 1 vaskulārā adhēzijas molekula - 1

2.4.3. Agrīni nieru bojājuma biomarķieri

Dažādas patoloģiskas izmaiņas nierēs būtiski ir atklāt agrīnā stāvoklī. Līdzšinējie biomarķieri - kreatinīns, cistatīns C, urīnviela, β_2 mikroglobulīns u.c., nereti, nav gana specifiski un neuzrāda pietiekošu jutību (Gowda *et al.*, 2010). Būtiski, ka izmaiņas kreatinīna vai urīnvielas līmenī, primāri atspoguļo funkcionālas izmaiņas filtrācijas kapacitātē, tomēr šos marķierus nevar uzskatīt par “nieru bojājuma marķieriem”. Kopsavilkums par darbā izmantotajiem agrīniem nieru bojājuma biomarķieriem un to galvenajām funkcijām apskatāms tabulā (skat. 3. Tabula).

Seruma agrīni nieru bojājuma biomarķieri, to sekretējošie audi un efekti

Nieru rādītājs	Sekretējošie audi un/vai šūnas	Efekts	Atsauce
Cistatīns C	Visas kodolu saturošas šūnas	GFĀ Proksimālo izlocīto kanāliņu bojājumi	(Westhuyzen, 2006) (Bevc <i>et al.</i> , 2012) (Gowda <i>et al.</i> , 2010)
Kreatinīns	Skeleta muskulatūrā kreatīna fosfāta šķelšanas galaprodukts	GFĀ Proksimālo izlocīto kanāliņu bojājumi	(Gowda <i>et al.</i> , 2010) (Branten <i>et al.</i> , 2005)
IL - 10	T šūnas B šūnas Dabīgās galējās šūnas Nieru mesangiālās šūnas	Iekaisums ↓ Proksimālo izlocīto kanāliņu išēmiskie bojājumi ↓ Fibroze ↓ TGF - β un Cistatīna C sintēzes / aktivitātes regulēšana mesangiālās šūnās	(Deng <i>et al.</i> , 2001) (Jin <i>et al.</i> , 2013a) (Sinuani <i>et al.</i> , 2013)
Osteopontīns	Sekretē virkne organisma šūnu	Makrofāgu infiltrācija ↑	(Kahles <i>et al.</i> , 2014) (Moody <i>et al.</i> , 2012)
KIM - 1	Nieru proksimālo kanāliņu epitēlija šūnas; Limfocīti (nedaudz)	Proksimālo izlocīto kanāliņu epitēlija šūnu bojājumi	(Lim <i>et al.</i> , 2013) (Bonventre, 2009) (Jin <i>et al.</i> , 2013b)
Renīns	Jukstaklomerulārās šūnas; Adipocīti	Asinsspiediens ↑	(Frigolet <i>et al.</i> , 2013)
FGF - 21	Hepatocīti Miocīti Adipocīti	GFĀ ↓	(Stein <i>et al.</i> , 2009) (Lee <i>et al.</i> , 2015)

*IL - 10 interleikīns 10; KIM - 1 nieru bojājuma molekula; FGF - 21 fibroblastu augšanas faktors - 21;
TGF- β transformējošais augšanas faktors beta; GFĀ glomerulu filtrācijas ātrums*

2.4.3.1. Kreatinīns – agrīns nieru bojājuma biomarķieris

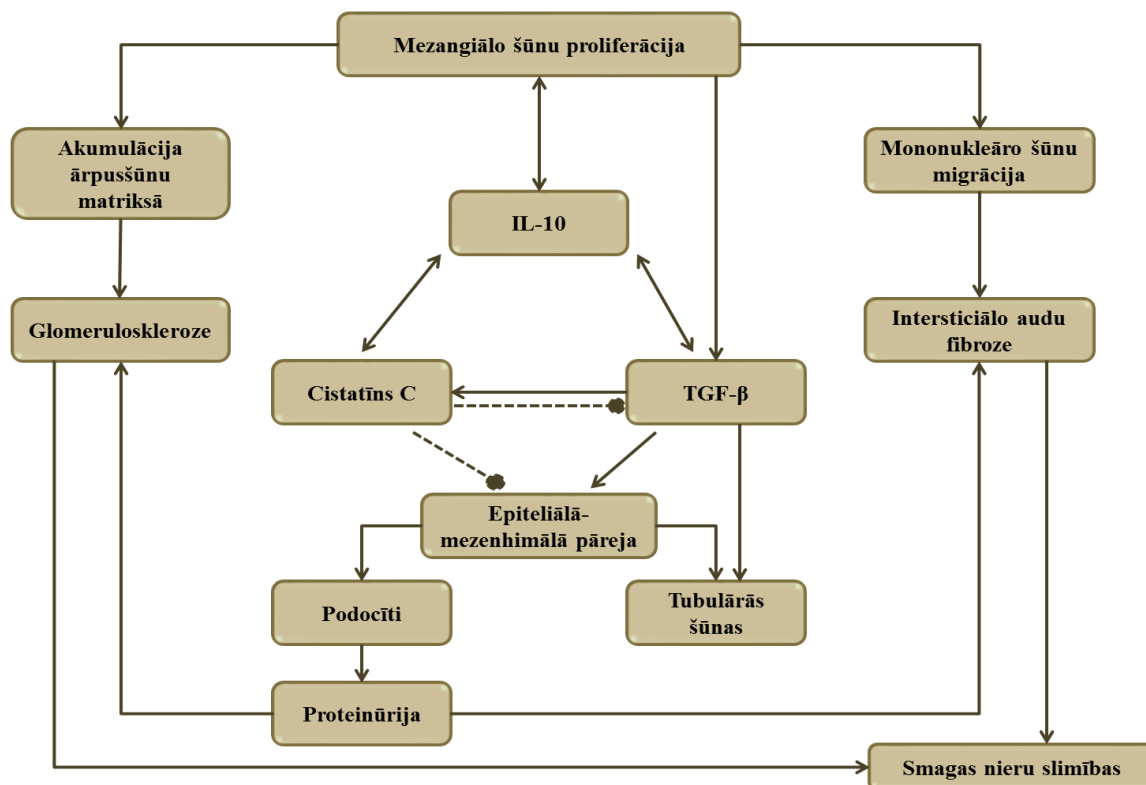
Kreatinīns veidojas no kreatīna fosfāta skeleta muskulatūrā. Kreatinīns brīvi filtrējas nieru kamoliņu kapilāros un netiek reabsorbēts vai katabolizēts kanāliņos (Gowda *et al.*, 2010). Tā izdale asinīs ir samērā stabila, tomēr lielā mērā atkarīga no muskuļu masas, muskuļu šķiedru kompozīcijas, cilvēka aktivitātes un diētas (Banfi&Del Fabbro, 2006). Jāņem vērā, ka neliels daudzums kreatinīna tiek sekretēts proksimālos kanāliņos un atsevišķu saslimšanu gadījumā, kreatinīna sekrēcija var pieaugt. Tāpēc var novērot, ka ekskretētā kreatinīna daudzums pārsniedz filtrētā kreatinīna daudzumu (Branten *et al.*, 2005). Paaugstināts kreatinīna līmenis novērots arī muskuļu distrofijas, paralīzes, anēmijas, leukēmijas un hipertiroidisma gadījumā. Savukārt, samazināts kreatinīna līmenis – glomerulonefrīta, akūtas nieru kanāliņu nekrozes, šoka, policistiskas nieru slimības un dehidratācijas gadījumā (Gowda *et al.*, 2010)

2.4.3.2. Interleikīns - 10 un cistatīns C - agrīni nieru bojājuma biomarķieri

Interleikīns (IL) - 10 ir citokīns ar pretiekaisuma iedarbību, kas darbojoties daudzās iekaisuma reakciju kaskādēs, nomācot neitrofilo leukocītu un monocītu aktivāciju, tādējādi, mazinot audu bojājumus (Deng *et al.*, 2001). Akūtas nieru išēmijas / reperfūzijas modelī primāri novēro proksimālo izlocīto kanāliņu nekrozi, leukocītu akumulāciju, TNF α un ICAM - 1 gēnu aktivāciju. Inhibējot ICAM - 1 tiek mazināti nieru bojājumi un leukocītu infiltrācija (Kelly *et al.*, 1999). Deng *et al.* akūtas nieru išēmijas modelī grauzējiem pierāda, ka IL - 10 efektīvi inhibē neitrofilu infiltrāciju un būtiski samazina proksimālo izlocīto kanāliņu nekrozi (Deng *et al.*, 2001). Līdzīgi rezultāti iegūti arī hroniskos nieru bojājumu pētījumos (Jin *et al.*, 2013a). Normā IL - 10 ir nieru mezangiālo šūnu autokrīns augšanas faktors. *In vitro* IL - 10 inducē devas atkarīgu mezangiālo šūnu proliferāciju. Vairāki pētījumi liecina, ka pastāv saistība starp IL - 10 aktivitātes pieaugumu mezangiālās šūnās un tādām nieru slimībām, kā mezangioproliferatīvs glomerulonefrīts, IgA nefropātija un akūtas fāzes poliāngīts (visas šīs slimības saistās ar mezangiālo šūnu proliferāciju) (Schlondorff&Banas, 2009). Histoloģiski šīs izmaiņas raksturojas ar glomerulāro un tubulāro šūnu hipertrofiju, bazālās membrānas sabiezināšanos, ārpusšūnas matricas izmaiņām u.c. (Sinuani *et al.*, 2013). Attiecīgi rodas jautājums, kāpēc IL - 10 uzrāda gan protektīvus, gan arī deģeneratīvus efektus nierēs?

Normā mezangiālo šūnu regulācijā ir būtiski trīs faktori: IL - 10, TGF - β un cistatīns C (skat. 8. Attēls). Cistatīns C ir cisteīna proteāzes inhibitors, kuram ir būtiska loma agrīnu nieru bojājumu diagnostikā. Cilvēka organismā cistatīnu C sekretē visas šūnas, kurām ir kodols. Cistatīns C brīvi filtrējas nieru kamoliņos un metabolizējas nefronu proksimālos izlocītos kanāliņos (Bevc *et al.*, 2012). Cistatīns C, salīdzinot ar kreatinīnu, ir uzskatāms par piemērotāku

nieru funkcionālo marķieri, gadījumos, kad nieru funkcija ir tuvu normālai vai tikai nedaudz pavājināta (Bevc *et al.*, 2012). Līdzīgi, kā IL - 10, cistatīns C autokrīnā veidā inducē mezangiālo šūnu proliferāciju (Koyner *et al.*, 2010).



8. Attēls. Mezangiālo šūnu trīspusējā regulācija starp IL - 10, cistatīnu C un TGF - β audu strukturālu un funkcionālu izmaiņu gadījumā (Sinuani *et al.*, 2013)

TGF-β transformējošais augšanas faktors beta; IL-10 interleikīns 10

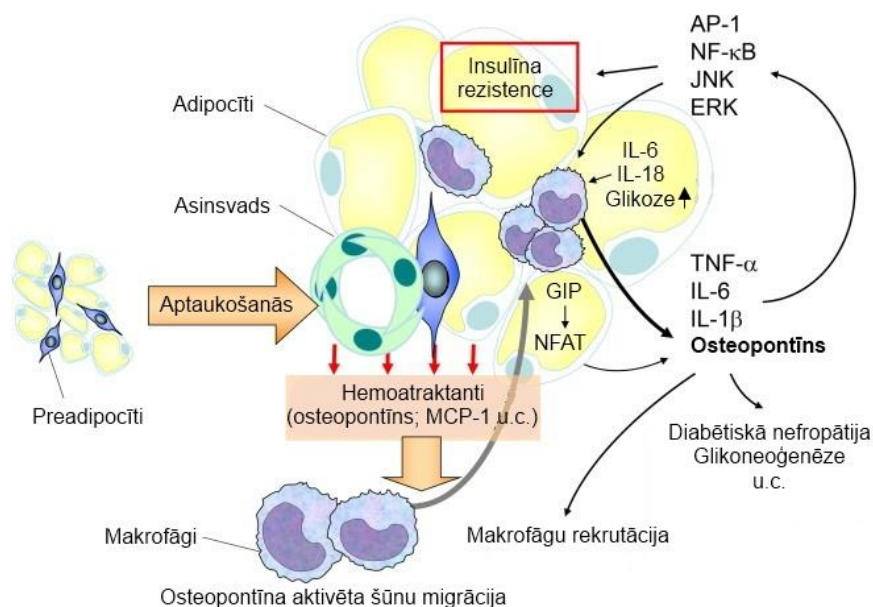
TGF - β ir būtiska loma gan nieru normālu fizioloģisku funkciju nodrošināšanā, gan arī patofizioloģiskos procesos. TGF - β regulē intraglomerulāro un tubulāro šūnu proliferāciju, diferenciāciju, migrāciju, hipertrofiju un apoptotiskos procesus. Papildus TGF - β kontrolē ārpusšūnu matricas struktūru, inducē fibrozi glomerulāros un starpšūnu telpas audos, kā arī atbild par glomeruloskelrozes procesa progresiju (Liu, 2006). TGF - β ieņem arī būtisku lomu procesā, ko sauc par “Epiteliālo – Mezenhimālo pāreju”. Šīs procesa laikā šūnas zaudē savu epiteliālo identitāti (pārstāj ekspresēt proteīnus, kas raksturīgi epitēlija morfoloģijai) un *de novo* sāk ekspresēt mezenhimālas izcelsmes šūnu fenotipam raksturīgus proteīnus (Zavadil *et al.*, 2001). Tieši TGF - β inducētā “Epiteliālā – Mezenhimālā pāreja” podocītos, kalpo par iemeslu albuminūrijai un proteinūrijai. Kopumā TGF - β un IL - 10 var abpusēji ietekmēt viens otra ekspresiju dažādās šūnās, ieskaitot mezangiālās šūnas.

Kā jau tika minēts, normā mezangiālās šūnās pastāv trīspusēja regulācija starp IL - 10, TGF - β un cistatīnu C (skat. 8. Attēls): IL - 10 iedarbojas uz TGF - β un cistatīnu C, savukārt, TGF - β un cistatīns C regulē IL - 10 sintēzi un aktivitāti. TGF - β inducē cistatīna C ekspresiju,

kamēr cistatīns C darbojas kā TGF - β antagonists. Cistatīns C darbība ir būtiska nieru bojājumu akūtā fāzē, savukārt, TGF - β aktivitāte pieaug hroniska nieru bojājumu laikā. Uzskata, ka nieru primārā atbildes reakcijā uz akūtu bojājumu ir būtisks dialogs starp IL -10 un TGF - β , IL - 10 un cistatīnu C, kā arī starp cistatīnu C un TGF - β . Šī akūtā atbilde sevī ietver: mezangiālo šūnu proliferāciju, ārpusšūnu matricas akumulāciju, mononukleāro šūnu infiltrāciju, glomerulosklerozi un tubulāro fibrozi (Sinuani *et al.*, 2013).

2.4.3.3. Osteopontīns - agrīns nieru bojājuma biomarķieris

Osteopontīns ir ārpusšūnas matricas proteīns un adhēzijas molekula, kuru sekretē daudzas organisma šūnas (endoteliocīti, osteocīti, osteoblasti, fibroblasti, dendrītiskās šūnas, makrofāgi, hepatocīti, gludie un skeleta miocīti u.c.) (Kahles *et al.*, 2014). Nierēs osteopontīns koncentrācija pieaug pēc akūta hipoksiska vai išēmiska proksimālo izlocīto kanāliņu bojājuma. Tā pat uzskata, ka osteopontīns ir iesaistīts nieru kanāliņu veidošanās procesā. Eksperimentālie modeļi apliecina, ka marķiera koncentrācija pieaug arī angiotenzīna II inducētā tubulo - intersticiālā nefrīta gadījumā, unilaterālas urīnvada obstrukcijas gadījumā, eksperimentāla ciklosporīna A nefropātijas un fokālas glomerulosklerozes gadījumā (Alter *et al.*, 2012, Moody *et al.*, 2012). Visos uzskaitītajos stāvokļos osteopontīna darbība saistās ar monocītu un makrofāgu infiltrāciju audos (skat. 9. Attēls). *In vitro* mesangiālo šūnu un nieru kanāliņu epiteliālo šūnu pētījumi apliecina, ka hipoksija inducē osteopontīna sekrēciju (Kahles *et al.*, 2014).



9. Attēls. Osteopontīna loma makrofāgu rekrutācijā taukaudos

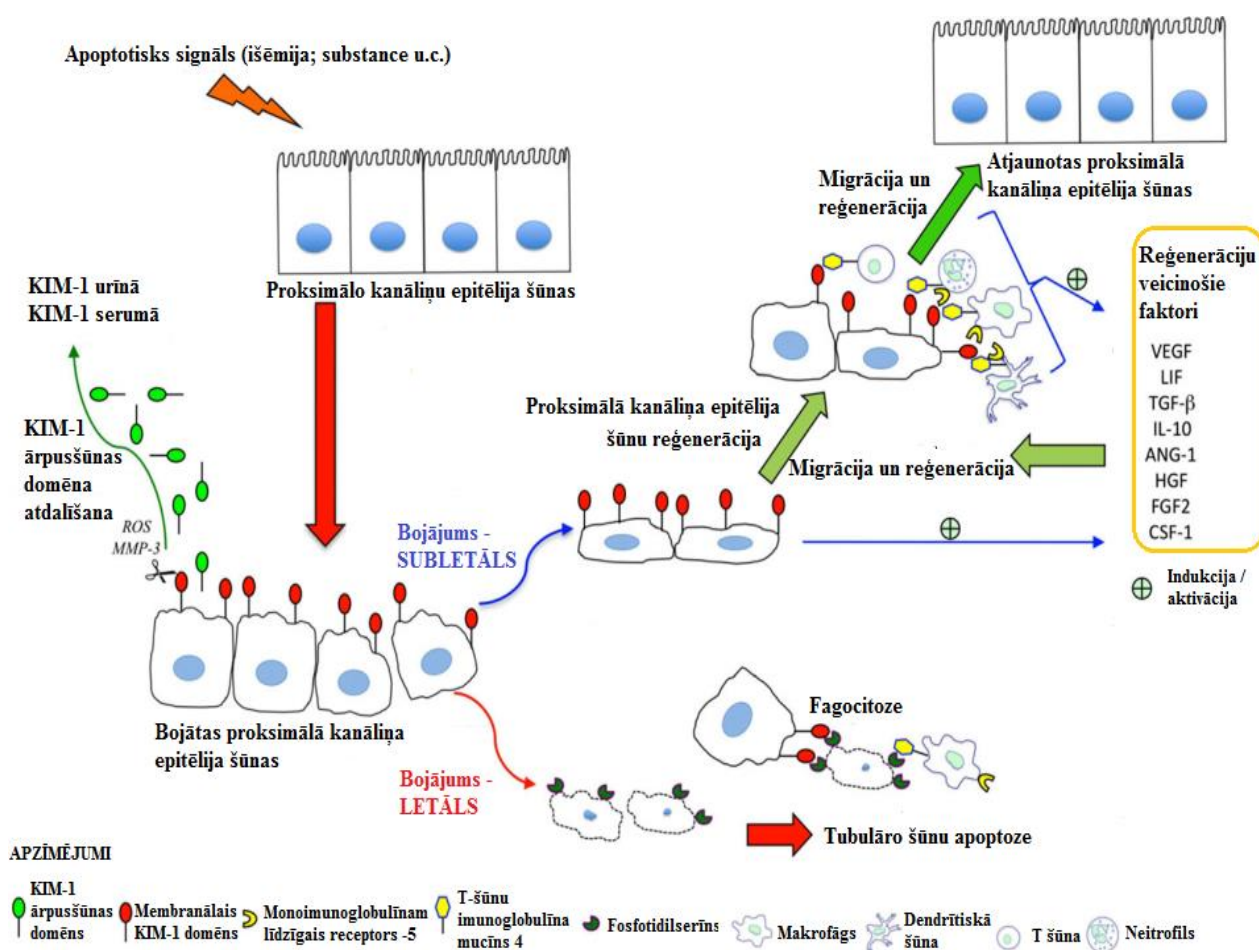
*Osteopontīna ekspresija taukaudu makrofāgos veicina glikozes, kā arī IL - 6, IL - 18 u.c. koncentrācijas paaugstināšanās. Adipocītos GIP (glikozes atkarīgais insulinotropais peptīds) pastiprina osteopontīna sekrēciju. Osteopontīns pats var aktivēt vairākus iekaisuma signālceļus, veicinot insulīna rezistenci, diabētisko nefropātiju u.c. (Kahles *et al.*, 2014)*

Pētījumi liecina, ka aptaukošanās gadījumā osteopontīns ir kā regulators starp taukaudu iekaisumu, insulīna rezistenci un cukura diabēta attīstību (skat. 9. Attēls) (Nomiya *et al.*, 2007,

Kahles *et al.*, 2014). Pētījumos ar pelēm, kurām mutēts osteopontīna gēns, novēroja būtisku taukaidu iekaisuma reakcijas samazināšanos un insulīna jutības pieaugumu (Nomiya *et al.*, 2007, Kahles *et al.*, 2014). Tomēr lielākais šī marķiera trūkums ir salīdzinoši izteiktais nespecifiskums, jo organismā to sekretē daudzas šūnas.

2.4.3.4. Nieru bojājuma molekula – 1 - agrīns nieru bojājuma biomarķieris

Nieru bojājuma molekula (KIM) - 1 (no angļu val. *Kidney injury molecule*) ir membrānas glikoproteīns – fosfatidilserīna receptors ar ārpusšūnas, transmembranālo un iekššūnas domēnu (Bonventre, 2009, Lisowska-Myjak, 2010, Lim&Meigs, 2013). Apoptotiskās epitēlija šūnas rada nieru proksimālā izlocītā kanāliņa obstrukciju, kas ir raksturīgi akūtiem nieru bojājumiem. KIM-1 nodrošina išēmijas letāli bojāto nieru proksimālo izlocīto kanāliņu epitēlija šūnu atpazīšanu un fagocitēšanu lizosomās vai subletāli bojāto šūnu reģenerāciju, pateicoties reģeneratīvo citokīnu aktivizācijai (skat. 10. Attēls) (Bonventre, 2009).



10. Attēls. KIM - 1 loma nieru proksimālo izlocīto kanāliņu epitēlija šūnu apoptozē un reģenerācijā

Letāla bojājuma gadījumā, nieru proksimālo izlocīto kanāliņu šūnas ekspozicionē uz savas apikālās virsmas fosfatidilserīna epitopus, pie kuriem piesaistās gan bojātās nieru proksimālo izlocīto kanāliņu epitēlija šūnas (ar membrānālo domēnu), gan arī infiltrējušies makrofāgi (ar T- šūnu imunoglobulīna mucīna – 4 receptoriem). Rezultātā apoptotiskās nieru proksimālo izlocīto kanāliņu epitēlija šūnas tiek fagocitētas. Subletāla bojājuma gadījumā nieru proksimālo izlocīto kanāliņu epitēlija šūnas ekspresē KIM - 1 uz apikālās virsmas. Subletāli bojātās šūnas reģenerējas, pateicoties KIM - 1 inducētai reģenerējošo citokīnu aktivizācijai (Lim *et al.*, 2013)

Kopumā KIM -1 receptors nodrošina nieru kanāliņu epitēlija šūnu transformēšanu fagocītos (Bonventre, 2009). KIM-1 ekspresija un sekrēcija novērota *in vitro* nieru epitēlija šūnās, dzīvnieku modeļos un pacientiem ar dažādām nieru saslimšanām (Lim *et al.*, 2013, Ichimura *et al.*, 2004). Eksperimenti grauzējos un pētījumi cilvēkos liecina, ka KIM-1 koncentrācijas pieaugumu urīnā un serumā veicina nieres išēmija un tai sekojoša hipoksija. Pelēm pēc 24 - 48h ilgas nieru išēmijas konstatē būtisku KIM- 1 gēnu aktivizāciju (Bonventre, 2009).

Tā kā MAP kināze nieru proksimālo izlocīto kanāliņu epitēlija šūnu bojājuma gadījumā nodala KIM-1 ārpusšūnas domēnu (Lim *et al.*, 2013), KIM-1 iespējams noteikt gan urīnā (Bonventre, 2009), gan arī serumā (Jin *et al.*, 2013b). Jāatzīmē, ka sākotnēji uzskatīja, ka KIM-1 netiek sekretēts veselās nierēs un to var noteikt tikai urīnā (Bonventre, 2009). Tomēr papildus pētījumi pierādījuši, ka arī veselās nierēs zemās koncentrācijās sekretējas KIM-1, turklāt, reabsorbcijas ceļā šī molekula nonāk cirkulācijas sistēmā, tādēļ to iespējams detektēt arī serumā (Jin *et al.*, 2013b). Papildus, KIM-1 ir stabils paraugos istabas temperatūrā. Kopumā, KIM-1 ir ērti pielietojams, agrīns un specifisks nieru proksimālo izlocīto kanāliņu epitēlija šūnu bojājuma marķieri.

2.4.3.5. Renīns - agrīns nieru bojājuma biomarkieris

Renīns ir glikoproteīns, kuru sekretē nieres no jukstaglomerulāro šūnu granulām. Jukstaglomerulārās šūnās ir renīna biosintēzes starpprodukti: preprorenīns un prorenīns (Nguyen Dinh Cat&Touyz, 2011). Pretrunīgi pētījumi ir saistībā ar adipocītu spēju sekretēt renīnu. Daži autori apgalvo, ka renīna mRNS ekspresija adipocītos netiek konstatēta, kamēr citi apstiprina renīna aktivitāti brūno un balto taukaidu adipocītos (Frigolet *et al.*, 2013). Renīna sekrēciju stimulē: asins tilpuma samazināšanās, zema NaCl koncentrācijā distālajā kanāliņā, nieres SNS aktivitāte un samazināta nieres perfūzija (Nguyen Dinh Cat&Touyz, 2011) (skat. 2.3.5 apakšnodaļu).

2.4.3.6. Fibroblastu augšanas faktors 21 - agrīns nieru bojājuma biomarkieris

Nodaļā par adipokīniem, FGF-21 aprakstīts, kā potenciāls brūno taukaidu marķieris (skat. 2.4.1. apakšnodaļu). Taču FGF-21 kalpo arī kā agrīns nieru bojājumu biomarkieris. FGF-21 līmenis asinīs ir būtiski augstāks pacientiem ar hroniskām un akūtām nieru disfunkcijām. Turklāt, FGF-21 līmenis pakāpeniski paaugstinās progresējot nieru bojājumam (Zhang *et al.*, 2015). FGF-21 kalpo, kā nieru funkcionālais biomarkieris, jo normā, galvenokārt, to izvada nieres ekskrēcijas ceļā (Stein *et al.*, 2009). Traucētas nieru funkcionalitātes gadījumā, asins seruma FGF-21 līmenis paaugstinās.

2.5. Spirāliskā datortomogrāfija

DT skanējumi jeb griezumi ir plāni radiogrāfijas šķērsgriezuma attēli, kurus var iegūt jebkurā ķermeņa līmenī. Katrs iegūtais DT griezums sadalīts tilpuma elementu (vokseļu) matricē. Skenēšanas laikā katru vokseli šķērso vairāki rentgenstaru fotoni, un ar detektoriem tiek noteikta radiācijas intensitāte, pēc kuras vērtībām katrā griezuma punktā var izskaitļot audu blīvumu. Katram vokselim ir piešķirta blīvuma vērtība un veikta matricēs rekonstrukcija attēla elementos (pikseļos). Katram pikselim piešķirta skaitliskā vērtība, kas ir atbilstošā vokseļa vidējā blīvuma vērtība. Minētās pikseļu vērtības radioloģijā sauc par Haunsfilda vienībām (HV) un tās atspoguļo audu rentgenblīvumu. HV iegūst, salīdzinot attiecīgo audu elektroblīvumu ar ūdens elektroblīvumu (Terrier *et al.*, 2000). Audi, kas ir mazāk blīvi par ūdeni (piemēram taukaudi), iegūst negatīvas vērtības (skat. 4. Tabula).

Spirāliskā DT gadījumā pielieto rotējošu starojumu un slīdošus gredzenus, kas ierīcei ļauj rotēt 360°, kā arī pārvietoties turp un atpakaļ. Attēlu iegūšanas ātrums, precizitāte un apjoms ļauj spirālisko DT izmantot trīsdimensiju attēlu konstruēšanai (Terrier *et al.*, 2000, Pozzi-Mucelli *et al.*, 2004).

4. Tabula.

Haunsfilda absolūto vienību skala (Terrier *et al.*, 2000)

Audi / Viela	Haunsfilda vienības (HV)
Gaiss	-1000
Plaušas	-1000 līdz -400
Taukaudi	-200 līdz -10
Ūdens	-10 līdz +10
Muskuļi	+10 līdz +50
Nieres	+40 līdz +60
Aknas	+40 līdz +70
Liesa	+50 līdz +70
Kaulaudi	+250 līdz +1000

DT un MR attēldiagnostika sniedz iespēju segmentēt abdominālos taukaudus, balstoties uz anatomiskiem marķieriem un tādējādi precīzi izvērtēt dažādu taukaudu segmentu ietekmi uz pētāmiem parametriem (Britton&Fox, 2011). Abdominālo taukaudu mērīšanai, nereti, pielieto arī ultrasonogrāfijas metodi, kas ir izmeklējamai personai nekaitīga, jo netiek pielietota radiācija. Tomēr ultrasonogrāfiski nav iespējams izvērtēt taukaudu tilpumisko (volumetrisko) daudzumu. Parasti tie ir nogriežņveida mērījumi atsevišķās ķermeņa vietās. Papildus ultrasonogrāfijas attēldiagnostikas mīnuss ir salīdzinoši zemas kvalitātes attēli, kas pasliktina mērījumu kvalitāti (Britton&Fox, 2011). Nieru sīnusa taukaudu gadījumā ultrasonogrāfijas metode nav pielietojama, jo izšķirtspēja ir nepietiekama. Savukārt, izmantojot DT attēlus iespējama nieres sīnusa taukaudu

trīsdimensionāla rekonstrukcija, jo mērījumu izšķirtspējas precizitāte ir mazāka par 1 mm, turklāt ir augsta mērījumu atkārtojamība (Foster *et al.*, 2011a, Foster *et al.*, 2011b).

Nereti pētījumos izvēlās analizēt taukaudu daudzumu tikai vienā DT skanējumā. Šāda datu analīze ir mazāk laikietaupīga, izmeklējamā persona tiek pakļauta mazākai radiācijas devai un kopumā šāds izmeklējums ir lētāks. Visbiežāk izvēlētais abdominālo taukaudu analizējamais līmenis ir jostas skriemeļu L4 - L5 reģions, jo šajā līmenī lokalizējas ne tikai lielie taukaudu segmenti (IP, RP un SC), bet arī atrodami mazāki viscerālo orgānu ektopisko taukaudu depo (Shen *et al.*, 2003). Lai arī šādai datu analīzei ir vairākas iepriekš uzskaitītās priekšrocības, lielākais trūkums ir tāds, ka tiek iegūti atsevišķu taukaudu depo laukumu izmēri noteiktā līmenī, kas var proporcionāli neprecīzi atspoguļot konkrētā taukaudu segmenta kopējo tilpumu.

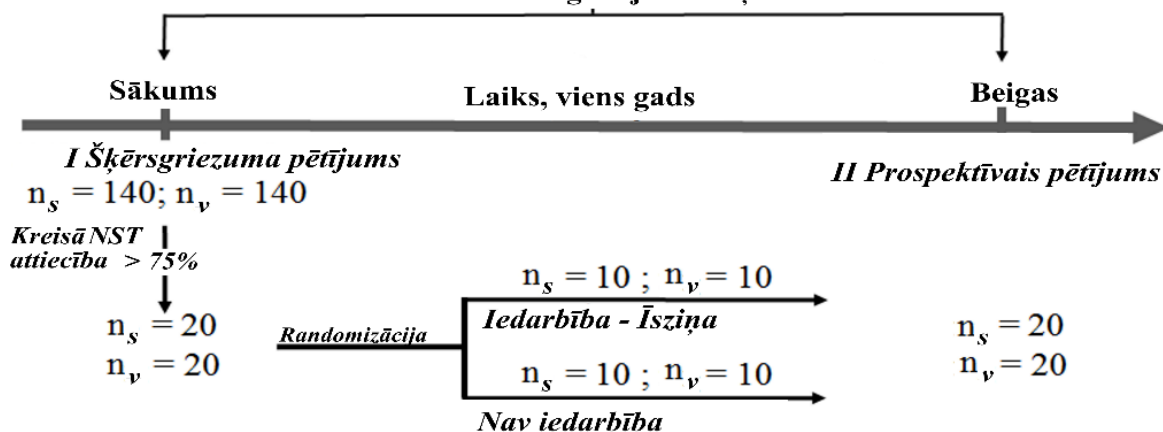
3. METODEDES

3.1. Pētījuma dizains

Pētījums sastāvēja no divām daļām (skat. 11. Attēls):

- Šķērsgriezuma – novērojuma pētījums;
- Vienu gadu ilgs prospektīvs pētījums.

- Abdominālo un NS taukaidu kvantificēšana (DT)
- Asins seruma biomarķieru izvērtēšana (ELISA/xMAP)
- Antropometriskie mērījumi
- Daudzfaktoru lineārās regresija modeļi



11. Attēls. Šķērsgriezuma un prospektīvā pētījuma dizains

NS - nieru sīnusu taukaudi; NST - nieru sīnusu taukaidu attiecība; DT – datortomogrāfija; S – sievietes; V – vīrieši

Šķērsgriezuma pētījumā iesaistīti 280 dalībnieki (140 / 140, S / V) - 37.30 ± 4.10 gadus veci un pēc etniskās piederības - kaukāzieši. Pētījuma dalībnieki rekrutēti ģimenes ārstu praksēs Rīgā, balstoties uz iekļaušanas un izslēgšanas kritērijiem (skat. 3.2.1 apakšnodaļu). Dalībnieku veselības stāvokli izvērtēja divas ģimenes ārstes no SIA “Veselības Centrs – 4” un SIA “Veselības Centrs Valeo”. DT izmeklējumi veikti SIA “Veselības Centrs – 4” sertificēta radiologa - diagnosta uzraudzībā. Jebkurā no pētījuma posmiem, konstatējot dalībnieka neatbilstību pētījuma iekļaušanas un izslēgšanas kritērijiem, dalībnieks no pētījuma tika izslēgts.

Prospektīvā pētījuma dalībnieki (n = 40; 20 / 20, S / V) izvēlēti no šķērsgriezuma pētījuma grupas. Iekļaušanas kritēriji prospektīvā pētījuma grupā bija kreisās nieres sīnusa taukaidu attiecība (NSTA) > 0.025 (> 75%) (skat. 3.7.3.1 un 3.9.1. apakšnodaļas) un radiologa – diagnosta slēdziens šķērsgriezuma pētījumā, par iniciālu aknu steatozi. Tā kā DT izmeklējuma laikā pētījuma dalībnieks tiek pakļauts jonizējošam starojumam, bez indikācijas, pētījuma dalībnieki atkārtotam izmeklējumam, netika pakļauti. Aknu steatoze izvērtēta, balstoties uz aknas blīvuma mērījumiem piecos dažādos anatomiskos punktos. Pēc nejaušības principa, atlasītie dalībnieki sadalīti divās grupās: 20 pētījuma dalībnieki (10 / 10, S / V), katru dienu viena gada garumā, saņēma īsziņu

mobīlā telefonā. Īsziņa saturēja praktiskas rekomendācijas, kā sabalansēt kaloriju daudzumu uzturā un fiziskās aktivitātes, lai atgūtu normālu ķermeņa svaru. Rekomendācijas sagatavoja ģimenes ārsts, balstoties uz zinātniskā literatūrā publicētām uztura un dzīves stila rekomendācijām (Eckel *et al.*, 2014). Atlikušie 20 prospektīvā pētījuma dalībnieki (10 / 10, S / V) nesaņēma ikdienas praktiskās rekomendācijas gada garumā. Metode publicēta (Silina *et al.*, 2017).

3.2. Pētījuma dalībnieki, to iekļaušanas un izslēgšanas kritēriji

Nepieciešamais minimālais šķērsriezuma pētījuma dalībnieku skaits aprēķināts, izmantojot pētāmās pazīmēs proporciju populācijā (Peacock&Peacock, 2011). Formula, pēc kuras aprēķina nepieciešamo dalībnieku skaitu grupā, pielietojot proporcijas, ir šāda:

$$N = 1,96^2 \times 4 p (1-p) / d^2, \text{ kur}$$

p – sagaidāmā populācijas proporcija (procentuālā populācijas daļa, kurai iespējams novērot pētāmo pazīmi. Aptuvens skaitlis, kuru iegūst balstoties uz publicētiem zinātniskiem pētījumiem);

d – izvēlētais ticamības līmenis (0,02; 0,05 vai 0,10).

Balstoties uz Foster *et al.* pētījumu (Foster *et al.*, 2011b), nierēs sīnusa taukaudi mainīgā, izmērāmā daudzumā sastopami 96% cilvēku no populācijas. Izmantojot proporciju formulu aprēķināts, ka minimālais nepieciešamais pētījuma dalībnieku skaits ir 237 ($p = 0,96$; $d = 0,05$).

Šķērsriezuma pētījumā kopumā piedalījās 329 asimptomātiskas personas. No tām, veicot DT izmeklējumu, sertificēts radiologs – diagnostics, 49 personām konstatēja dažādas nefroloģiskas saslimšanas: 31 gadījumos – nefrolitiāze bez atces traucējumiem; viens gadījums – dubultniere; 13 gadījumi – nierēs cistas; viens gadījums – ekstrapelvikāla nierēs blodiņa; trīs gadījumi – labās vai kreisās nierēs ptoze ar rotāciju. Pētījuma dalībnieki ar uzskaitītajām diagnozēm tika izslēgti no pētījuma (skat. Iekļaušanas un izslēgšanas kritērijus, 3.2.1 apakšnodaļu). Rezultātā pētījumā iekļauti 280 dalībnieki (140 sievietes un 140 vīrieši).

3.2.1. Šķērsriezuma pētījuma dalībnieku iekļaušanas un izslēgšanas kritēriji

Šķērsriezuma pētījuma mērķis, attiecībā uz pētāmo personu atlasī, bija izveidot pētījuma grupu, kuras dalībnieki ir vidēja vecuma pieaugušas personas (30 - 45 gadus vecas), vienmērīgi pārstāvētu visas ĶMI grupas ($\text{ĶMI} = 18 - 35 \text{ kg/m}^2$), kā arī pētījuma dalībniekam nebūtu hroniskas slimības, kā arī akūtas slimības, datu ievākšanas laikā. Jāatzīmē, ka pētījuma dalībnieku veselības stāvokli izvērtēja sertificēti ārsti. Lai iegūtie dati šķērsriezuma pētījumā atspoguļotu populāciju ar dažādām svara kategorijām, personu atlase primāri veikta izmantojot Pasaules Veselības organizācijas apstiprināto ĶMI skalu (skat. 5. Tabula).

Ķermeņa masas indeksa novērtēšana

ĶMI, kg/m²	Klasifikācija
18.0 – 24.9	Normāls svars
25.0 – 29.9	Virssvars
30.0 – 34.9	I pakāpes aptaukošanās

Pētījuma dalībnieku atlasei izstrādāta šāda iekļaušanas un izslēgšanas kritēriju shēma:

Iekļaušanas kritēriji:

1. Abu dzimumu personas vecumā no 30 līdz 45 gadiem (vidēja vecuma pieaugušas personas);
2. ĶMI = 18 - 35 kg/m²
3. CRO 0 – 8 mg/l
4. Pētījuma dalībnieks, kas iepazīsies un parakstījis informēto piekrišanas veidlapu, ko apstiprinājusi LU EKMI ētikas komiteja.

Izslēgšanas kritēriji:

1. Klīniskas sirds un asinsvadu slimības, un cukura diabēts;
2. Hroniskas nieru slimības (pielonefrīts, nefrolitiāze, cistas u.c.)
3. Akūtas infekciju slimības pēdējā mēneša laikā;
4. Hroniskas iekaisīgas slimības;
5. Vairogdziedzera slimības ar tireotropo hormonu līmeņa izmaiņām;
6. Aktīvs neoplastisks process;
7. Grūtniecība (pētījumā rekrutētas sievietes, kurām pēc dzemdībām pagājuši vismaz divi gadi);
8. Laktācija;
9. Sistoliskais asinsspiediens > 139; Diastoliskais asinsspiediens > 89;
10. Alkohola lietošana (vīriešiem > 140 g / ned.; sievietēm > 70 g / ned.);
11. Smēķēšana.

Darbs izstrādāts LU Eksperimentālās un klīniskās medicīnas institūtā (LU EKMI), Paula Stradiņa klīniskās universitātes slimnīcas Endokrinoloģijas centrā un Rīgas Stradiņa universitātes Cilvēka un dzīvnieku fizioloģijas katedrā, saskaņā ar saņemto Ētikas komitejas atļauju. Ētikas komitejas atļauja paredz, ka pētījums veikts saskaņā ar Pasaules medicīnas asociācijas Helsinku deklarāciju par ētikas principiem medicīnas pētniecībai ar cilvēkiem, Eiropas padomes Oviedo konvenciju par cilvēktiesību un cieņas aizsardzību bioloģijā un medicīnā, un uz klīniskiem pētījumiem attiecināmos Latvijas Republikā spēkā esošus likumdošanas nosacījumus (skat. Pielikumu 1). Pētījums realizēts laika posmā no 2011. gada oktobra līdz 2015. gada

oktobrim. No visiem pētījuma dalībniekiem saņemta “Informēta piekrišanas veidlapa”.

3.3. Antropometriskie mērījumi

Antropometriskie mērījumi veikti LU Eksperimentālās un klīniskās medicīnas institūtā. Visām personām noteikti šādi antropometriskie parametri: svars (kg), augums (m), vidukļa un gurnu apkārtmērs (cm). Izmeklējamām personām svars noteikts ar standartizētiem medicīniskajiem svariem, bet augums mērīts ar metrmēra palīdzību. Ar mērlenti noteikts vidukļa apkārtmērs izelpas laikā, mērot pa vidu starp ribu apakšējiem lokiem un zarnu kaula šķautni (iegurņa izciļņiem) (Wills&Bhopal, 2010). Gurnu apkārtmērs mērīts ar mērlentes palīdzību platākajā gurnu daļā. Izmantojot iegūtos antropometriskos mērījumus, aprēķināti šādi atvasinātie lielumi: **(1)** $\text{KMI} = \text{svars (kg)} / \text{augums (m)}^2$; **(2)** Gurnu un vidukļa attiecība; **(3)** Gurnu un auguma attiecība.

Asinsspiediens mērīts, vadoties pēc Eiropas Hipertensijas biedrības rekomendācijām (O'brien *et al.*, 2003, Parati *et al.*, 2010) - sēdus pozīcijā uz augšdelma pēc vismaz 5 minūšu atpūtas, vizītes sākumā un beigās, izmantojot sertificētu sfigmomanometru. Asinsspiediena mērījumus veic sertificēts medicīnas darbinieks – ārsta asistents.

3.4. Asins bioķīmiskās analīzes

Asins paraugi bioķīmiskām un imunoloģiskām analīzēm ņemti SIA “Veselības Centrs - 4” laboratorijā. Pētījuma dalībnieki uz analīžu nodošanu ierodas tukšā dūšā no rīta, laika posmā no pl. 8:00 - 10:00. Asins paraugi, kas paredzēti standarta bioķīmisko rādītāju noteikšanai, sagatavoti atbilstoši E. Gulbja laboratorijas prasībām un nogādāti analizēšanai ar automatizētiem klīniskās ķīmijas analizatoriem (skat. 6. Tabula).

3.4.1. Renīna noteikšana seruma paraugos

Pētījumi liecina, ka uzglabājot asins paraugus + 4 °C ir iespējama pro-renīna kriokativācija - paaugstināta pro-renīna transformācija renīnā – kas būtiski paaugstina renīna koncentrāciju paraugā. Savukārt, ilgstoša paraugu uzglabāšana sasaldētā veidā, var būt par iemeslu pazeminātām renīna koncentrācijas vērtībām (Ulmer&Meikle, 2000). Veikti pilot mērījumi, analizējot renīna koncentrāciju 10 cilvēkiem, uzreiz pēc seruma iegūšanas, kā arī vienu, sešus un 12 mēnešus pēc paraugu uzglabāšanas - 80 °C. Būtiskas renīna koncentrācijas izmaiņas netika konstatētas, tāpēc analīzēm izmantoti paraugi, kas uzglabāti - 80 °C. Pirms asins paraugu ņemšanas pētījuma dalībnieks 10 - 15 min atrodas sēdus pozīcijā.

E. Gulbja laboratorijā noteikto bioķīmisko rādītāju references intervāli, analizēšanas metode un pieļaujamais maksimālais variācijas koeficients (CV)

Bioķīmiskais parametrs	Analizēšanas metode	References intervāls				Pieļaujamais max CV, %
		Apakšējā robeža	Augšējā robeža	Apakšējā robeža	Augšējā robeža	
		Vīrieši		Sievietes		
TG, mmol/l	Fermentatīva, kolorimetriska reakcija	0	< 2,0	0	< 2,0	27,9
KH, mmol/l	Holesterolesterāzes, holesteroloksidāzes, peroksidāzes reakcija	2,0	< 5,0	2,0	< 5,0	8,5
ABL - H, mmol/l	Tiešā fermentatīvā reakcija	1,1	1E+08	1,1	1E+08	11,1
ZBL - H, mmol/l	Tiešā fermentatīvā reakcija	0	< 3,0	0	< 3,0	13,6
Glikoze, mmol/l	Heksokināzes metode (fermentatīva)	3,3	5,89	3,3	5,89	6,9
Insulīns, μU/ml	Imūnķīmiska luminiscence	6	27	6	27	32,9
CRO, mg/l	Imūnturbidimetrija	0	< 8,0	0	< 8,0	10
Kreatinīns, μmol/l	Jaffes metode (kinētiska)	30,0	106,0	30,0	80,0	8,2
Cistatīns C, mg/l	Imūnturbidimetrija	0,55	1,15	0,55	1,15	7,2
Hemoglobīns, g/l	Elektriskās pretestības mērīšanas princips	132	175	120	153	4,1

KH kopējais holesterols; TG triglicerīdi; ABL - H un ZBL - H augsta un zema blīvuma lipoproteīnu holesterols; CRO C reaktīvā olbaltumviela

3.5. Glomerulu filtrācijas ātruma aprēķināšana

Izmantojot iegūtās seruma cistatīna C un kreatinīna koncentrācijas, aprēķināts GFĀ. Tā kā pētījumā vidēji 60% dalībnieku uzrāda lieko svaru vai aptaukošanos, tad klasiskā Krokrofta un Golta formula netika pielietota. Krokrofta un Golta formula paredz, ka aprēķinot GFĀ, kā viens no mainīgajiem ir reizinājums ar ķermeņa masu. Tāpēc personām ar aptaukošanos, automātiski uzrādās hiperfiltrācija, jo GFĀ vērtību paaugstina reizinājums ar personas ķermeņa masu. Balstoties uz jaunākām Hronisko Nieru Simību Epidemioloģijas asociācijas vadlīnijām (Inker *et al.*, 2012), izmantotas trīs dažādas GFĀ aprēķinu formulas (skat. 7. Tabula). GFĀ aprēķins šajās formulās balstīts uz:

- seruma kreatinīna koncentrāciju (eGFĀ-EPI_{crea});
- seruma cistatīna C koncentrāciju (eGFĀ-EPI_{cyst});
- seruma kreatinīna un cistatīna C koncentrācijām (eGFĀ-EPI_{crea&cyst}).

Aprēķinātais GFĀ apzīmēts, kā eGFĀ-EPI, pievienojot klāt apzīmējumus “krea” un / vai “cistC”. Burts “e” nozīmē, ka GFĀ ir aprēķināts (no angļu val. *Estimated*). Savukārt, “EPI”

nozīmē, ka aprēķinu formulas autors ir Hronisko Nieru Simību Epidemioloģijas asociācijas. Apzīmējumi “krea” un / vai “cistC” norādā, kurš / kuri no seruma bioķīmiskiem rādītājiem formulā ir izmantoti.

7. Tabula.

eGFĀ – EPI aprēķina formulas, balstoties uz seruma kreatinīna un cistatīna C koncentrācijām

	Seruma kreatinīns mg/dl	Seruma cistatīns C mg/l	eGFĀ-EPI formula
Izmantojot seruma kreatinīna koncentrāciju - eGFĀ-EPI _{krea}			
Sievietēm	≤ 0,7		144 x (sKreat/0,7) ^{-0,329} x 0,993 ^{vecums}
Sievietēm	> 0,7		144 x (sKreat/0,7) ^{-1,209} x 0,993 ^{vecums}
Vīrieši	≤ 0,9		144 x (sKreat/0,9) ^{-0,411} x 0,993 ^{vecums}
Vīrieši	> 0,9		144 x (sKreat/0,9) ^{-1,209} x 0,993 ^{vecums}
Izmantojot seruma cistatīna C koncentrāciju - eGFĀ-EPI _{cistC}			
Vīriešiem un sievietēm		≤ 0,8	133 x (sCistC/0,8) ^{-0,499} x 0,996 ^{vecums}
Vīriešiem un sievietēm		> 0,8	133 x (sCistC/0,8) ^{-1,328} x 0,996 ^{vecums}
Izmantojot seruma cistatīna C un kreatinīna koncentrācijas - eGFĀ-EPI _{krea&cistC}			
Sievietēm	≤ 0,7	≤ 0,8	130 x (sKreat/0,7) ^{-0,248} x (sCistC/0,8) ^{-0,375} x 0,995 ^{vecums}
		> 0,8	130 x (sKreat/0,7) ^{-0,248} x (sCistC/0,8) ^{-0,711} x 0,995 ^{vecums}
Sievietēm	> 0,7	≤ 0,8	130 x (sKreat/0,7) ^{-0,601} x (sCistC/0,8) ^{-0,375} x 0,995 ^{vecums}
		> 0,8	130 x (sKreat/0,7) ^{-0,601} x (sCistC/0,8) ^{-0,711} x 0,995 ^{vecums}
Vīrieši	≤ 0,9	≤ 0,8	135 x (sKreat/0,9) ^{-0,207} x (sCistC/0,8) ^{-0,375} x 0,995 ^{vecums}
		> 0,8	135 x (sKreat/0,9) ^{-0,207} x (sCistC/0,8) ^{-0,711} x 0,995 ^{vecums}
Vīrieši	> 0,9	≤ 0,8	135 x (sKreat/0,9) ^{-0,601} x (sCistC/0,8) ^{-0,375} x 0,995 ^{vecums}
		> 0,8	135 x (sKreat/0,9) ^{-0,601} x (sCistC/0,8) ^{-0,711} x 0,995 ^{vecums}

GFĀ glomerulu filtrācijas ātrums; sKreat seruma kreatinīna koncentrācija; sCistC seruma cistatīna C koncentrācija

3.6. Seruma imunoloģisko marķieru analīze

No SIA “Veselības centrs - 4” ievāktiem asins paraugiem tika iegūts serums, kas uzglabāts - 80°C, kamēr tika savākts nepieciešamais paraugu skaits vienai kita platei. Kopumā analizējamie seruma paraugi netiek uzglabāti ilgāk par vienu gadu. Seruma imunoloģisko marķieru analīze veikta, pielietojot divas imunoloģiskās metodes – ELISA un xMAP tehnoloģiju. Visas imunoloģiskās analīzes veiktas atbilstoši ražotāja noteiktajām instrukcijām. ELISA kolorimetriskās reakcijas nolasītas ar Infinite[®]M200 analizatoru (*Tecan Trading AG, Šveice*), bet xMAP tehnoloģijā veiktās analīzes - Luminex 200 analizatoru (*Luminex Corporation, Austin, TX, ASV*). Pētījumā analizētie marķieri, kitu numuri un ražotāji apkopoti tabulā (skat. 8. Tabula).

3.6.1. Nieru bojājuma molekulas (KIM) - 1 noteikšana seruma paraugos

Pētījumi liecina, ka pastāv būtiska, pozitīva korelācija starp KIM-1 līmeni serumā un urīnā (Ichimura *et al.*, 1998, Ichimura *et al.*, 2004). Tā kā pētījumā analizēti parametri, kas noteikti serumā, tika veikti pilot mērījumi, kuru laikā 20 cilvēkiem noteica KIM-1 koncentrāciju serumā un urīnā. Starp KIM-1 mērījumiem serumā un urīnā konstatēta būtiska un pozitīva korelācija ($r = 0.95$; $p < 0.05$). Balstoties uz iegūtajiem rezultātiem, pētījumā, kā nieru proksimālo izlocīto kanāliņu marķieri, izmanto seruma KIM-1 koncentrāciju.

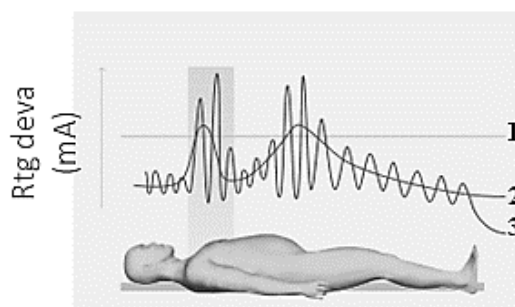
Darbā izmantotie imunoloģiskie marķieri

Kataloga Nr.	Imunoloģiskie marķieri	Ražotājs
xMAP; Luminex200 analizators		
HADCYMAG-61	IL - 6; TNF α ; Rezistīns; MCP-1	EMD Millipore Corporation, Billerica
HBN1B-51K	Leptīns	EMD Millipore Corporation, Billerica
HSCYTO-60SPMX13	IL - 10	EMD Millipore Corporation, Billerica
HKTX1MAG-38K	Osteopontīns; KIM - 1; Renīns	EMD Millipore Corporation, Billerica
HCVD1-67AK	sSelektīns; VCAM - 1, ICAM - 1	EMD Millipore Corporation, Billerica
ELISA, Infinite[®]M200 analizators		
EZHFGF21-19K	FGF - 21	EMD Millipore Corporation, Billerica
EZH0MNTN1-29K	Omentīns - 1	EMD Millipore Corporation, Billerica
EZHCMRN-57K	Hemerīns	EMD Millipore Corporation, Billerica

IL-6 interleikīns - 6; TNF α tumoru nekrozes faktors alfa; MCP-1 Monocītu hemoatraktanta proteīns - 1; IL-10 interleikīns - 10; KIM-1 nieru bojājuma molekula - 1; VCAM-1 un ICAM-1 Vaskulārā un intracelulārā adhēzijas molekula -1; FGF-21 fibroblastu augšanas faktors -21

3.7. Datortomogrāfijas attēlu apstrāde un analīze

Pētījuma dalībniekiem veikts natīvs vēdera dobuma (~Th10 - ~L4) spirāles DT (*Siemens AG, Forchheim, Vācija*) izmeklējums, pielietojot jonizējošā starojuma dozēšanas moduli CareDose4D (*Siemens AG, Forchheim, Vācija*). Izmeklējums veikts SIA „Veselības Centrs - 4” radioloģijas nodaļā sertificētu speciālistu (radiologu - diagnostu) uzraudzībā. DT izmeklējums pētāmai personai nav nekaitīgs, jo tiek pielietots rentgenstarojums. Tāpēc firmas *Siemens MS DT* iekārtā *Somatom Definition* ir atsevišķa programma *Care Dose*, kas nodrošina minimālo jonizētā starojuma devu, kāda nepieciešama optimālas kvalitātes attēla iegūšanai, atkarībā no izmeklējamās personas ķermeņa topogrammas un svara (*Kalra&Brady, 2006*) (skat. 12. Attēls).



12. Attēls. Reālā laika rentgenstarojuma devas modulācija atkarībā no personas topogrāfijas un svara

1. Skenējot ar konstantu rentgenstarojuma devu; 2. Samazināta rentgenstarojuma deva atkarībā no ķermeņa topogrammas; 3. Reālā laika rentgenstarojuma devas modulācija (*Kalra&Brady, 2006*)

DT izmeklējums veikts, pētījuma dalībniekam esot tukšā dūšā. Kā perorālā kontrastviela izmantots 0,5 l tīrs ūdens, ko pētījuma dalībnieks izdzer 15 min pirms izmeklējuma. Papildus kontrastviela netiek izmantota, jo taukaidu izšķīršanai tas nav būtiski. Pētījuma dalībnieku izmeklē natīvā sērījā, īsā ieelpas aizturē ar 5 mm soļa intervālu, bet pēc apstrādes rekonstrukcijās ar soli 1 mm. Iegūtie DT attēli apstrādāti ar profesionālu medicīnisko attēlapstrādes datorprogrammu *3D Doctor (Able Software Corp., Lexington, MA, ASV)*. Attēli analizēti

DICOM_DIR formātā, 5 mm soļa griezumos aksiālā plaknē.

Darbā DT attēlos segmentēti šādi objekti:

- IP taukaudi: 1) abu nieru līmenī; 2) trīs DT griezumos kreisās nieres vārtu līmenī;
- RP taukaudi: 1) abu nieru līmenī; 2) trīs DT griezumos kreisās nieres vārtu līmenī;
- SC taukaudi: 1) abu nieru līmenī; 2) trīs DT griezumos kreisās nieres vārtu līmenī;
- Labās un kreisās nieres sīnusa taukaudi pilnā tilpumā;
- Labā un kreisā niere pilnā tilpumā.

3.7.1. Abdominālo taukaudu segmentēšana un 3D rekonstrukcija

Tā kā viens no darba apakšmērķiem bija analizēt nieru sīnusu taukaudu saistību ar pārējiem abdominālo taukaudu segmentiem, pētījuma dizainā tika paredzēts mērīt SC, IP un RP taukaudus nieru līmenī. Balstoties uz iepriekš aprakstītiem anatomiskiem marķieriem (Chughtai *et al.*, 2010), vēdera dobuma taukaudi segmentēti SC, RP un IP taukaudos (13. Attēls c). Taukaudu segmentēšana visas nieres līmenī ir darbietilpīgs un laikietilpīgs process, tādēļ protokola un metodes optimizācijai izvēlētas divas stratēģijas abdominālo taukaudu mērījumiem aksiālos DT griezumos: (1) pilns abdominālo taukaudu mērījums abu nieru līmenī (n = 65) (13. Attēls a, A - 1) visiem taukaudu segmentiem (RP_{pilns}, IP_{pilns}, SC_{pilns}); (2) trīs DT griezumu abdominālo taukaudu mērījums kreisās nieres vārtu līmenī (n = 280) (13. Attēls a, A - 2) visiem taukaudu segmentiem (RP_{trīs griezumi}, IP_{trīs griezumi}, SC_{trīs griezumi}).

3.7.1.1. Abdominālo taukaudu anatomiskās robežas

Abdominālie taukaudi segmentēti, balstoties uz Chughtai *et al.* (Chughtai *et al.*, 2010) protokolu, kas adaptēts promocijas darba mērķa realizēšanai. SC taukaudus no ārpuses norobežo āda, bet, no vēdera dobuma puses, robežlīniju veido vēdera sienas muskuļi. IP un RP taukaudi atdalīti, balstoties uz anatomiskiem marķieriem. IP taukaudu segments sevī ietver apzarņa (*Mesenterium*) un taukplēves (*Omentum*) taukaudus, kuri lokalizējas priekšpusē un laterāli no vēdera sienas. Mugurpusē IP taukaudus no RP taukaudiem norobežo anatomiska līnija, kas iet pa nieru priekšējo virsmu (*Facies anterior*), kā arī pa priekšpusi lejupejošai aortai (*Aorta Descendens*) un apakšējai dobai vēnai (*Vena Cava inferior*). RP taukaudi, savukārt, no priekšpusē tiek norobežoti ar iepriekš aprakstīto anatomisko marķieru līniju IP taukaudiem un mugurpusē tos norobežo vēdera dobuma siena (skat. 13. Attēls b un c).

3.7.1.2. Abdominālo taukaudu mērījumi abu nieru līmenī

Mērījumi veikti 65 personām. Šajā gadījumā mērīti visi taukaudu DT griezumi, kas lokalizēti abu nieru līmenī (skat. 13. Attēls a, A - 1). Normā kreisā niere, salīdzinot ar labo nieri, topogrāfiski

izvietojas nedaudz augstāk: labās nieres robeža ir Th₁₂ – L₃ un kreisās nieres robeža ir Th₁₁ – L₂. Tāpēc taukaudu mērījumu augšējā robeža, visbiežāk, bija viens DT griezumus virs kreisās nieres augšējās robežas un taukaudu mērījumu apakšējais līmenis, savukārt, bija viens DT griezumus zem labās nieres apakšējās robežas. Kopumā abdominālo taukaudu mērījumiem izvēlēti visi DT griezumi, kuros redzama kaut viena no nierēm un papildus, abos abu nieru polos pievienots viens papildus DT griezumus (šāda taktika izvēlēta, jo attēli segmentēti un analizēti ar 0,5 mm soli, tāpēc papildus DT griezumi abos nieru polos nodrošina, ka taukaudi ir segmentēti pilnā apjoma abu nieru līmenī.

Izmantojot 3D Doctor programmnodrošinājuma piedāvātos rīkus un iepriekš aprakstītos anatomiskos marķierus, veikta SC_{pilns}, IP_{pilns} un RP_{pilns} taukaudu segmentēšana (skat. 3.7.1.4 apakšnodaļu). Tā kā viena pētījuma dalībnieka DT attēlu segmentēšana, balstoties uz anatomiskiem marķieriem abu nieru līmenī, ir ļoti laikietilpīga, tad kopumā mērījumi veikti 65 personām divos atkārtojumos. Mērījumu precizitāte pārbaudīta gan viena pētnieka atkārtotos mērījumos, gan arī divu neatkarīgu pētnieku salīdzinošos mērījumos (skat. 3.7.1.5. apakšnodaļu un 3.9.7 apakšnodaļu).

3.7.1.3. Abdominālo taukaudu mērījumi kreisās nieres vārtu līmenī

Tā kā pilnvērtīgai rezultātu analīzei nepieciešami visu IP, RP un SC taukaudu segmentu mērījumi visām personām (n = 280), tad segmentēšanas protokols tika modificēts, izmantojot trīs DT griezumus segmentēšanas taktiku (skat. 13. Attēls a, A - 2). Attiecībā uz abdomināliem taukaudiem, literatūrā bieži apraksta taukaudu segmentēšanu vienā DT griezumā, norādot, ka šāds mērījums uzrāda augstas korelācijas ar pilna apjoma taukaudu mērījumiem (Chughtai *et al.*, 2010, Terrier *et al.*, 2000). Klasiski viena griezumus mērījumus izvēlas veikt L₄ skriemeļa līmenī (Shen *et al.*, 2004). Tā kā šajā pētījumā galvenais pētāmais objekts ir nieru sīnusu taukaudi un, nieres sīnuss ar RP taukaudiem saistās tikai caur nieres vārtiem, tad šajā darbā izvēlēta stratēģija ir, noteikt abdominālo taukaudu tilpumus nieru vārtu līmenī. Savukārt, tā kā nieres topogrāfiski izvietotas nedaudz asimetriski attiecībā pret garenasi, tad, kā atskaites punkts tiek ņemts kreisās nieres vārti. Parasti tieši kreisajai nierei vārtu reģions ir anatomiski precīzāk izšķirams. Trīs DT griezumi nieru vārtu līmenī, kuros segmentē RP_{trīs griezumus}, IP_{trīs griezumus} un SC_{trīs griezumus} taukaudus, atrasti šādi:

1. Kreisajā nierē atrod DT griezumus, kurā maksimāli atvērtā veidā redzami nieres vārti. Šis griezumus tiek segmentēts, kā centrālais jeb vidējais no trīs DT griezumus;
2. Pirmais un trešais griezumus ir viens DT griezumus virs un zem centrālā DT griezumus.

Izmantojot 3D Doctor programmnodrošinājuma piedāvātos rīkus un iepriekš aprakstītos

anatomiskos marķierus (skat. 3.7.1.1 apakšnodaļu), veikta SC_{trīs griezumū}, IP_{trīs griezumū} un RP_{trīs griezumū} taukaudu segmentēšana (skat. 3.7.1.4 apakšnodaļu). Mērījumu precizitāte pārbaudīta gan viena pētnieka atkārtotos mērījumos, gan arī divu neatkarīgu pētnieku salīdzinošos mērījumos. Mērījumu precizitāte pārbaudīta 150 personām (skat. 3.7.1.5. apakšnodaļu un 3.9.7 apakšnodaļu).

3.7.1.4. Abdominālo taukaudu segmentēšanas procedūra

1. Atverot DT attēlu 3D Doctor programmā, uzstāda kontrastu (F4 → *Grayscale Range* = 950), lai attēlā varētu skaidri izšķirt nieres, aortu un apakšējo dobo vēnu. Kontrasta izvēlei ir vizuāls raksturs un tas neietekmē tālāko taukaudu segmentēšanu un HV intervālu;
2. Sadaļā *Edit* → *Callibration* izvēlas griezuma biezumu 5 mm;
3. Sadaļā *Edit* → *Object setting* izveido atsevišķus slāņus katram taukaudu objektam;
4. Secīgi, izvēloties katru no taukaudu objektiem, manuāli tiek zīmēti interesējošie reģioni. Tā kā taukaudu objektiem nav noteiktas ģeometriskas formas, tad interesējošā objekta rīkjoslā izvēlas rīku – poligons;
5. Katrā attēlā, katram objektam, tiek zīmēts interesējošais reģions un uzreiz veikta arī taukaudu izdalīšana, balstoties uz HV intervālu. Taukaudu izdalīšanu veic šādi: Rīkjoslā izvēlas funkciju *3D rendering* → *Interactive segmentation*. Tālāk nepieciešams ievadīt taukaudu HV intervālu – no (- 200) līdz (- 10) HV (Terrier *et al.*, 2000). Tad aktivizē izvēlni – *All Boundary lines* → *Segment plane* → *Next plane*.
6. Tālāk DT griezumū pēc griezuma segmentē, atkārtojot 4. un 5. punktā aprakstītās darbības. Šādā veidā apstrādā IP, RP un SC taukaudu objektus interesējošā līmenī (t.i. abu nieru līmenī - skat. 13. Attēls a, A - 1 un kreisās nieres vārtu līmenī - 13. Attēls a, A - 2).
7. Kad visos nepieciešamajos DT griezumos ir segmentēti visi taukaudu segmenti, tad rīkjoslā izvēlas rīku *3D rendering* → *Surface rendering* → *Complex surface*. Rezultātā tiek modelēts 3D modelis, kurā telpiski redzami visi segmentētie objekti (skat. 13. Attēls f; 15. Attēls; 18. Attēls);
8. Visbeidzot, kad izveidots 3D modelis, rīkjoslā izvēlas sadaļu *Tools* → *Volume calculation* un aprēķina katra taukaudu segmenta tilpumu (cm³). Taukaudu segmentu tilpumi vienā DT griezumā aprēķināti, kā katra griezuma laukums reizināts ar griezuma biezumu. Kopējais taukaudu tilpums aprēķināts balstoties uz Kavalieri principu (Szczepaniak *et al.*, 2013):

Abdominālo vai nieru sīnusu taukaudu tilpums = Σ (visi taukaudu mērījumu DT griezumū).

3.7.1.5. Abdominālo taukaudu mērījumu precizitātes un atkārtojamības pārbaude

Balstoties uz citu autoru pētījumiem (Foster *et al.*, 2011a, Foster *et al.*, 2011b), iegūto rezultātu precizitāte un atkārtojamība pārbaudīta divos veidos:

1. Mērījumu atkārtojamība viena pētnieka (no angļu val. *intra reader*) ietvaros. Šajā gadījumā visi pētījuma dalībnieku attēli segmentēti un iegūti taukaudu tilpumi. Vidēji pēc viena līdz diviem mēnešiem, tas pats pētnieks veic atkārtotus mērījumus. Atkārtotiem mērījumiem pacienta DT izmeklējums izvēlēts pēc nejaušības principa. Tā kā personas DT izmeklējums apzīmēts ar kodu, tad atkārtotus mērījumus bija iespējams veikts “akli” – neietekmējoties no iepriekšējiem mērījumiem (DT disku failu anonīma kodēšana bija iespējama, pateicoties ESF projektam “Inovātikas biomedicīnisko attēlu iegūšanas un apstrādes tehnoloģijas” Nr.2013/0009/1DP/1.1.1.2.0/APIA/VIAA/014). Pirmajā un otrajā mērīšanas reizē iegūtie mērījumi salīdzināti, izmantojot Blanda un Altmana grafisko metodi, kā arī lineāro daudzfaktoru regresijas analīzi (3.9.7 apakšnodaļu).
2. Mērījumu atkārtojamība divu pētnieku (*inter reader*) ietvaros. Šajā gadījumā attēlu segmentēšanu un objektu tilpumu aprēķinu veic vienlaicīgi divi neatkarīgi pētnieki. Savā starpā tiek salīdzināti divu pētnieku iegūtie rezultāti, līdzīgi kā iepriekš, izmantojot Blanda un Altmana grafisko metodi, kā arī lineāro daudzfaktoru regresijas analīzi (3.9.7 apakšnodaļu). Promocijas darbā, kā otrais neatkarīgais pētnieks mērījumu veikšanai, piesaistīts rezidents radioloģijas specialitātē.

3.7.2. Nieru sīnusu taukaudu segmentēšana un 3D rekonstrukcija

Tā kā nieres sīnusa taukaudu objekts ir relatīvi mazs un difūzs, izvēlēta stratēģija to segmentēt pilnā apmērā. Nieru sīnusu un abdominālo taukaudu segmentēšanas procedūras ir līdzīgas (skat. 3.7.1.4 apakšnodaļu), tomēr ir dažas atšķirīgas nianšes:

1. Objekts anatomiski atrodas nieres sīnūsā. Nieres sīnusa taukaudi no RP taukaudiem tiek norobežoti ar anatomisku, taisnu līniju. Līnija novilkta vietā, kur nieru parenhīmas ieliekums vārtu rajonā veido ieeju nieres sīnūsā (skat. 13. Attēls a, A - 1) (Foster *et al.*, 2011a).
2. Nieres sīnusa taukaudu segmentēšanas gadījumā izvēlētais HV apgabals ir (- 195) līdz (- 45) HV (Foster *et al.*, 2011a, Foster *et al.*, 2011b). Šāds diapazons izvēlēts, jo dažādiem taukaudu depo HV apgabals nedaudz variē. Turklāt, Foster *et al.* pētījums ir viens no jaunākajiem šajā jomā un balstīts uz plašiem populācijas pētījumiem (*Framingham Heart Study*) (Foster *et al.*, 2011a, Foster *et al.*, 2011b).
3. Nieres sīnusa taukaudi segmentēti visas nieres līmenī - izvēlēti visi DT griezumi aksiālā plaknē, kuros redzams nieres sīnuss un abos sīnusa polos pievienots klāt viens papildus DT

griezums (šāda taktika izvēlēta, jo attēli segmentēti un analizēti ar 0,5 mm soli, tāpēc papildus DT griezumus abos nieru sīnusa polos nodrošina, ka taukaudi ir segmentēti pilnā apjomā).

Kad nepieciešamie segmentējamie DT griezumus ir atrasti, tad ievērojot iepriekš aprakstīto procedūru (skat. 3.7.1.4 apakšnodaļu), iegūti nieru sīnusu taukaudu mērījumi (skat. 13. Attēls d un f; 18. Attēls). Mērījumu precizitāte pārbaudīta gan viena pētnieka atkārtotos mērījumos, gan arī divu neatkarīgu pētnieku salīdzinošos mērījumos (skat. 3.7.1.5 apakšnodaļu un 3.9.7 apakšnodaļu). Mērījumu precizitāte pārbaudīta 150 personām ($n = 75 / 75$; S / V). Jāatzīmē, gan labās, gan arī kreisās nieru sīnusa taukaudi šajā gadījumā analizēti kopā ($n = 75 / 75$; labās / kreisās nieru sīnusa taukaudi).

3.7.3. Nieru segmentēšana un 3D rekonstrukcija

Nieru izmērs variē gan viena, gan arī abu dzimuma ietvaros. Lai izslēgtu pašas nieru izmēra ietekmi uz uzkrāto taukaudu daudzumu nieru sīnūsā, darbā noteikti arī tilpumi abām nierēm.

Abu nieru tilpumi un izmēri izvērtēti divos veidos:

1. Nosakot abu nieru parenhīmas tilpumu (skat. 13. Attēls c un f);
2. Mērot nieru dimensijas aksiālā un sagitālā plaknē (skat. 13. Attēls e).

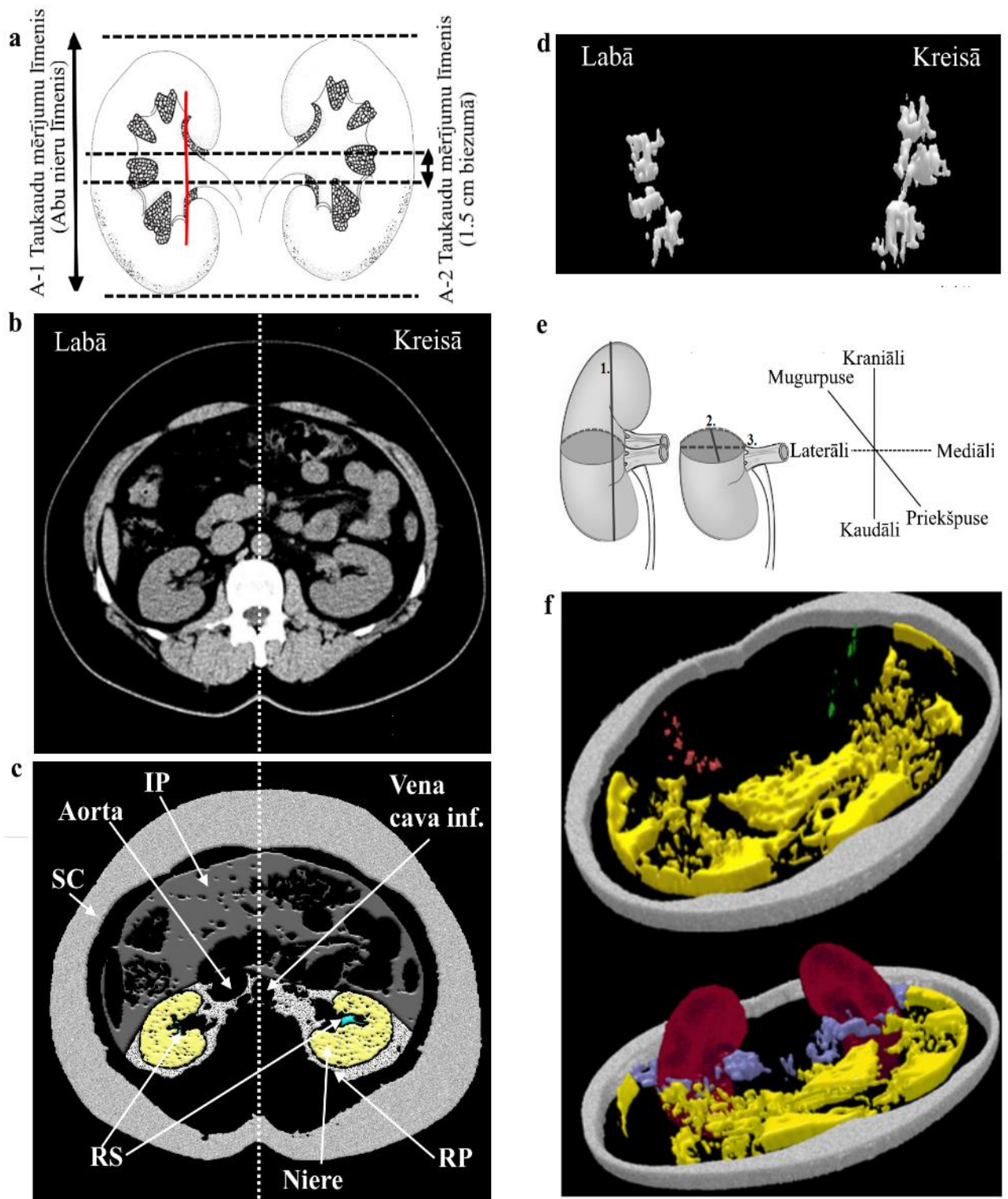
3.7.3.1. Nieru parenhīmas tilpuma noteikšana

Nieru parenhīmas mērījumi veikti, izmantojot iepriekš aprakstīto protokolu priekš abdominālo taukaudu segmentēšanas (skat. 3.7.1.4 apakšnodaļu). Nieru DT attēlos ir labi izšķiramas. No nieru garozas puses anatomiskā segmentēšanas līnija pieguļ nieru virsmai, bet nieru sīnūsā līnija tika vilkta pa nieru iekšējās serdes daļas un sīnusa robežu, tādējādi izslēdzot pašu sīnusu un visas tajā esošās struktūras (Chughtai *et al.*, 2010). Nieru HV intervāls ir no (+40) līdz (+60) (Terrier *et al.*, 2000) (skat. 13. Attēls c un f; 15. Attēls).

Šērsriezuma pētījuma rezultātu analīzē izmantoti nevis pašu nieru sīnusu taukaudu tilpumi, bet gan attiecība, kas veidojas attiecīgās (labās vai kreisās) nieru sīnusa tilpumu, attiecinot pret atbilstošās nieru tilpumu:

$$\text{Labās nieru sīnusa taukaudu attiecība} = \frac{V \text{ Labās nieru sīnusa taukaudi cm}^3}{V \text{ Labās niere cm}^3}$$
$$\text{Kreisās nieru sīnusa taukaudu attiecība} = \frac{V \text{ Kreisās nieru sīnusa taukaudi cm}^3}{V \text{ Kreisā niere cm}^3}$$

Jaunais parametrs apzīmēts, kā **labās un kreisās NSTA**.



13. Attēls. Abdominālie datortomogrāfijas griezumumi, kas demonstrē nieres sīnusa un abdominālo taukaidu mērījumus

a: Viscerālo un subkutāno taukaidu segmentēšanas līmenis. A-1 līmenis, kurā veikts pilns abdominālo taukaidu mērījums (RP_{pilns}, IP_{pilns}, SC_{pilns}). A-2 līmenis, kurā veikts abdominālo taukaidu mērījums trīs DT aksiālos griezumos (RP_{trīs} griezumi, IP_{trīs} griezumi, SC_{trīs} griezumi). Sarkanā līnija parāda NS robežu; **b:** Piemērs vienam DT griezumam, kurā tiek segmentēti NS un abdominālie taukaidi; **c:** NS, abdominālo taukaidu un nieres vizualizācija; **d:** NS taukaidu 3D rekonstrukcija – pilnā tilpumā; **e:** Nieres garuma (viršotne līdz pamatnei) mērījums sagitālā plaknē un sagitālā, kā arī laterālā nieres diametra mērījums aksiālā plaknē; **f:** NS, IP, RP, SC un nieres 3D rekonstrukcijas. NS taukaidi un niere tika segmentēti pilnā apjomā; RP, IP un SC taukaidu tika segmentēti nieru vārtu līmenī. Subkutānie taukaidi (SC) (pelēki); Intrapertoneālie taukaidi (IP) (dzeltenīgi); Retroperitoneālie taukaidi (RP) (violeši); Labās nieres sīnusa (NS) taukaidi (sarkani); Kreisās NS taukaidi (zaļi)

3.7.3.2. Nieres dimensijas mērījumi aksiālā un sagitālā plaknē

Balstoties uz Glodny un līdzstrādnieku pētījumiem (Glodny *et al.*, 2009), koronārā plaknē mērīts nierēs garums (no nierēs virsotnes līdz pamatnei) un, balstoties uz Breau un līdzstrādnieku pētījumiem (Breau *et al.*, 2013), nierēs laterālais un sagitālais diametrs noteikts aksiālā plaknē (skat. 13. Attēls e).

3.8. Prospektīvā pētījumā veiktie izmeklējumi un mērījumi

Vienu gadu ilgā prospektīvā pētījumā piedalījās 40 personas (20 vīrieši un 20 sievietes) (skat. 3.1 apakšnodaļu). Prospektīvā pētījumā analizēti tie parametri, kas šķērsriezuma pētījumā uzrādīja būtiskas saistības ar nieru sīnusu taukaudiem, kā arī standarta bioķīmiskie un antropometriskie rādītāji:

Visi taukaudu segmenti: RP, IP un SC

Antropometriskie rādītāji: KMI, vidukļa un gurnu apkārtmērs

Sistoliskais un diastoliskais asinsspiediens

Bioķīmiskie rādītāji: seruma ABL - H un ZBL - H

Imunoloģiskie marķieri: seruma KIM - 1 un FGF - 21

Rezultāti prospektīvā pētījumā analizēti, izsakot visus rādītājus, kā procentuālo konkrētā rādītāja atšķirību (Δ) starp rādītāja vērtību pētījumu beidzot un uzsākot:

$$\Delta_{\text{pētījuma rādītājs}} = \text{Rādītāja vērtība pētījumu beidzot} \times 100\% / \text{Rādītāja vērtība pētījumu uzsākot}$$

3.9. Datu statistiskā analīze

Datu statistiskai apstrādei izmantots SPSS 22.0 (SPSS Inc., Čikāga, ASV) un Graph Pad Prism (GraphPad, Kalifornija, ASV) programnodrošinājums. Pirms datu analīzes veikts ekstrēmo (*outlier*) vērtību tests, lai pārliecinātos par to, vai datu kopā nav vērtības, kas statistiski pieder citai paraugkopai. Rezultātu grafikos šīs vērtības norādītas, kā potenciālās ekstrēmās robežvērtības.

3.9.1. Šķērsriezuma pētījuma parametru gupēšana

Šķērsriezuma pētījuma parametri grupēti un salīdzināti **dzimuma grupās** (pētāmie parametri salīdzināti starp sievietes un vīriešu grupu), kā arī atkarībā no taukaudu daudzuma labās un kreisās nierēs sīnūsā. Šajā gadījumā definēta **“Taukainā niere” grupa**, balstoties uz dzimumam specifisko labās vai kreisās NSTA 75⁻¹⁰ procentīli no kopējās pētāmo personu kopas (**Kontroles grupa** < 75⁻¹⁰ procentīli). Šāds datu grupēšanas un analīzes veids izvēlēts, jo līdz šim nav definēti parametri, kas raksturotu normālu taukaudu daudzumu nierēs sīnūsā un parametri, kas

noteiktu, ka taukaudu daudzums nierēs sīnūsā ir paaugstināts. Tāpēc šajā darbā adaptēta taktika no Foster et al (Foster *et al.*, 2011b) un visi pētījuma parametri dalīti divās grupās, balstoties uz labās vai kreisās nierēs sīnusa taukaudu attiecības procentīlēm. Kā dalījuma robežpunkts izvēlēta labās vai kreisās NSTA 75^{-tā} procentīle. Pētījuma dalībnieki iedalīti Kontroles grupā (ja labās vai kreisās NSTA ir mazāka par 75^{-to} procentīli no kopējās dalībnieku populācijas) vai Taukainās nierēs grupā (ja labās vai kreisās NSTA ir lielāka par 75^{-to} procentīli no kopējās dalībnieku populācijas). Tā kā pašas nierēs ir asimetriskas un literatūrā pieejamā informācija liecina par to asimetrisku funkcionēšanu (Van Onna *et al.*, 2002, El Maghraby *et al.*, 1998, Oh *et al.*, 2006), tad pētījuma dalībnieku grupēšana notika gan balstoties uz labās, gan arī kreisās NSTA. Papildus, izdalītajās labās un kreisās NSTA procentīļu grupās, atsevišķi analizējām vīriešu un sieviešu grupas. Kopumā iegūtas šādas grupas, starp kurām salīdzināti visi pētījuma parametri:

1. Kontroles grupa (Sievietes) – labās NSTA < 75^{-to} procentīli
2. Kontroles grupa (Sievietes) – kreisās NSTA < 75^{-to} procentīli
3. Kontroles grupa (Vīrieši) – labās NSTA < 75^{-to} procentīli
4. Kontroles grupa (Vīrieši) – kreisās NSTA < 75^{-to} procentīli
5. Taukainās nierēs grupa (Sievietes) – labās NSTA ≥ 75^{-to} procentīli
6. Taukainās nierēs grupa (Sievietes) – kreisās NSTA ≥ 75^{-to} procentīli
7. Taukainās nierēs grupa (Vīrieši) – labās NSTA ≥ 75^{-to} procentīli
8. Taukainās nierēs grupa (Vīrieši) – kreisās NSTA ≥ 75^{-to} procentīli

Papildus šķērsriezuma pētījumā savstarpēji tika salīdzināti abu nieru tilpumi, kā arī abu nieru sīnusu taukaudu tilpumi un to attiecības (**Labās nierēs sīnusa taukaudu tilpums vs. Kreisās nierēs sīnusa taukaudu tilpums; Labās nierēs tilpums vs. Kreisās nierēs tilpums; Labās NSTA vs. Kreisās NSTA**).

3.9.2. Prospektīvā pētījuma parametru grupēšana

Prospektīvā pētījumā dalībnieki sadalīti trīs grupās, balstoties uz klīniski būtisku (> 5 %) viscerālo taukaudu (IP + RP) tilpuma izmaiņu pēc viena gada ilgā novērojuma pētījuma:

Grupa 1 (Kontroles grupa) – viscerālo taukaudu daudzums klīniski nemainīgs (< 5 %) (n=11);

Grupa 2 - viscerālo taukaudu daudzums klīniski būtiski samazinājies (> 5 %) (n=16);

Grupa 3 - viscerālo taukaudu daudzums klīniski būtiski palielinājies (> 5 %) (n=13).

Sliekšnis > 5 % izvēlēts kā klīniski būtisks viscerālo taukaudu samazinājums, jo balstoties uz literatūru, samazinot svaru robežās no 5 – 10%, panāk būtisku klīnisku uzlabojumu, ko raksturo ar būtiski samazinātu sirds-asinsvadu slimību riska faktoru (Brown *et al.*, 2016). Prospektīvā pētījumā salīdzināti saistītie parametri pētījumu sākot “**Sākums**” un beidzot “**Beigas**”.

3.9.3. Grupu salīdzināšana šķērsriezuma un prospektīvā pētījumā

Sākot datu statistisko analīzi, visiem parametriem pārbaudīta atbilstība normālajam sadalījumam, pielietojot Kolmogorova - Smirnova testu. Atbilstība normālam sadalījumam apstiprināta, ja $p > 0,05$. Gadījumos, kad konstatēta atbilstība normālajam sadalījumam, dati atspoguļoti, kā vidējā vērtība \pm standartnovirze. Gadījumos, kad Gausa sadalījums nav spēkā, datus atspoguļo, kā mediānu un starpkvartīļu intervālu (25%; 75%).

Šķērsriezuma un prospektīvā pētījuma grupas salīdzinātas, izmantojot parametriskos un neparametriskos testus. Ja analizējamie parametri ir saistīti, tad pielieto sapārotos testus (piemēram, salīdzinot labo un kreiso nieri), turpretī, ja parametri ir nesaistīti, tad – nesapārotos testus (piemēram, salīdzinot sievietes un vīriešu grupu) (skat. 9. Tabula). Binārā loģistiskā regresija izmantota, lai atsevišķos gadījumos aprēķinātu vecuma un dzimuma standartizētās p vērtības.

9. Tabula.

Statistiskie testi pētījuma grupu salīdzināšanai

Salīdzināmās grupas / parametri	Datu sadalījums	Statistiskais tests
Šķērsriezuma pētījums		
Labās NS taukaidu tilpums vs. Kreisās NS taukaidu tilpums	Parametriskis Neparametriskis	Sapārotais Stjūdentā t tests Vilkoksona tests (sapārots tests)
Labās NSTA vs. Kreisās NSTA	Parametriskis Neparametriskis	Sapārotais Stjūdentā t tests Vilkoksona tests (sapārots tests)
Labās nieres tilpums vs. Kreisās nieres tilpums	Parametriskis Neparametriskis	Sapārotais Stjūdentā t tests Vilkoksona tests (sapārots tests)
Kontroles grupa vs. Tūkainās nieres grupa	Parametriskis Neparametriskis	Nesapārotais Stjūdentā t tests Manna Vitneja U tests (nesapārots tests)
Vīriešu grupa vs. Sievietes grupa	Parametriskis Neparametriskis	Nesapārotais Stjūdentā t tests Manna Vitneja U tests (nesapārots tests)
Prospektīvais pētījums		
“Sākums” vs. “Beigas”	Parametriskis Neparametriskis	Sapārotais Stjūdentā t tests Vilkoksona tests (sapārots tests)
Prospektīvā pētījuma grupas: Grupa 1 vs. Grupa 2 vs. Grupa 3	Parametriskis Neparametriskis	Nesapārotais Stjūdentā t tests Manna Vitneja U tests (nesapārots tests)

NSTA nieres sīnusa taukaidu attiecība; NS nieres sīnusa

3.9.4. Korelāciju analīze šķērsriezuma un prospektīvā pētījumā

Korelāciju analīze pielietota, lai analizētu saistību starp taukaidu daudzumu nieru sīnosos un pārējiem pētījumā analizētajiem parametriem. Pielietotas šādas korelāciju analīzes:

- Spīrmana korelāciju analīze (neparametriskiem datiem);
- Pīrsona korelāciju analīze (parametriskiem datiem);
- Parciālās Pīrsona korelācijas (parametriskiem datiem).

Korelācijas atspoguļotas, norādot atbilstošo korelācijas koeficientu (r) un p vērtību

(korelācija ir ticama, ja $p < 0,05$)

Parciālo Pīrsona korelāciju gadījumā divu parametru korelācijas kontrolētas ar trešo rādītāju – pētījuma dalībnieka vecumu.

Visos gadījumos, kad dati neuzrādīja atbilstību normālam sadalījumam, bet izmantotas korelāciju analīzes, kas piemērotas tikai parametrisku datu analīzei, tika veikta matemātiskā datu transformācija (skat. 3.9.6 apakšnodaļu).

3.9.5. Lineārā daudzfaktoru regresijas analīze šķērsgriezuma pētījumā

Lineārā daudzfaktoru regresijas analīze izmantota, lai veidotu matemātiskus modeļus un, izslēdzot pārējo analizējamo (RP, IP un SC) taukaudu efektus, gūtu priekšstatu par pašu nieru sīnusu taukaudu ieguldījumu, pētījumā konstatētajās pārējo parametru izmaiņās. Papildus, lineārā daudzfaktoru regresijas analīze izmantota, lai noteiktu “stiprumu” ar kādu saistās pētījuma parametri.

Pētījumā izmantota daudzsoļu pakāpeniskā (no angļu val. *Stepwise*) lineārā daudzfaktoru regresijas analīze. Pakāpeniskās metodes gadījumā, vienlaicīgi modelī iekļauti visi neatkarīgie mainīgie un meklētas ciešākās parciālās korelācijas ar atkarīgo mainīgo. Atkarībā no tā, cik daudz, cik ciešas un kādas kombinācijas korelācijas atrastas, tiek veidoti regresijas modeļi. Daudzsoļu lineārā daudzfaktoru regresijas analīzē tiek ņemtas vērā visas parciālās korelācijas, kas ir būtiskas, $p < 0,05$ (Peacock&Peacock, 2011).

Kopumā analīzē vienmēr izvēlas vienu atkarīgo mainīgo un vienu līdz pieciem neatkarīgiem mainīgiem. Skaitis, cik daudz neatkarīgo mainīgo drīkst izmantot modeļu veidošanā, ir atkarīgs no kopējās paraugkopas apjoma. Neatkarīgo mainīgo skaitu aprēķina šādi: $104 + k$, kur k apzīmē neatkarīgo mainīgo skaitu modelī. Konkrētā pētījumā gan sieviešu, gan arī vīriešu grupā ir 140 dalībnieki, kas nozīmē, ka modelī drīkst vienlaicīgi iekļaut visus taukaudu segmentus. Neatkarīgie mainīgie šajā gadījumā bija: IP, RP, SC, labās un kreisās nieres sīnusa taukaudi.

Lai izvairītos no nepareiziem un neprecīziem regresijas modeļiem, neatkarīgo mainīgo starpā nedrīkst būt kolinearitāte (rādītāji nedrīkst uzrādīt savstarpējas ciešas korelācijas). Taukaudu segmenti savā starpā uzrādīja tikai mēreni ciešas korelācijas, līdz ar to visus izvēlētos neatkarīgos mainīgos drīkstēja ievietot vienā modelī. Papildus kolinearitāte kontrolēta ar tolerances un variāciju ietekmes faktora (no angļu val. *variance inflation factor*) – VIF rādītājiem (Field, 2011). Lai apgalvotu, ka modelī starp neatkarīgiem mainīgiem nav kolinearitāte, VIF vērtībai jābūt zem 10 un tolerancei – ne mazākai, kā 0.2 (rezultātos visos regresijas modeļos $VIF < 10$ un $Tolerance > 0,2$).

Lineārās daudzfaktoru regresijas analīzes rezultāti atspoguļoti, izmantojot šādus rādītājus:

- Standartizēto koeficientu β (raksturo, cik stipri neatkarīgais mainīgais ietekmē atkarīgo mainīgo; vērtība raksturo standartnoviržu izmaiņas) (Field, 2011). Standartizētais β koeficients uzrāda būtisku saistību, ja $p < 0,05$. Visām standartizētā β koeficienta vērtībām tiek norādīts 95% ticamības intervāls (CI).
- Standartizēto R^2 koeficientu, kurš procentuāli parāda, kādu daļu atkarīgā mainīgā datu izkliedes izskaidro neatkarīgais mainīgais (vai mainīgie) esošajā modelī (Field, 2011).

Abos gadījumos izmantoti standartizētie koeficienti, jo modeļos ievadīti parametri, kuri mērīti dažādās mērvienībās (piemēram: taukaudi cm^3 un biomarkķieri pg/ml), tāpēc šādas vērtības modelī ir jāstandartizē vienotā mērvienību skalā.

Visos gadījumos, kad dati neuzrādīja atbilstību normālam sadalījumam, izmantota datu matemātiskā transformācija (skat. 3.9.6 apakšnodaļu).

3.9.6. Datu transformācija

Testos (Pīrsona korelāciju analīze; parciālā Pīrsona korelāciju analīze; lineārā daudzfaktoru regresijas analīze), kuros var izmantot tikai datus, kas atbilst normālam sadalījumam, izmantota datu transformācija. Visi dati, kas neuzrādīja atbilstību normālam sadalījumam, transformēti izmantojot kvadrātsaknes metodi \sqrt{X} . Transformētie dati rezultātos apzīmēti ar konkrētā parametra nosaukumu, kam priekšā pievienots saīsinājums *sqrt* (piemēram, *sqrt* Labā niere cm^3 , kas nozīmē, ka konkrētā statistiskajā testā šis rādītājs ir matemātiski transformēts).

3.9.7. Mērījumu precizitātes un atkārtojamības noteikšana

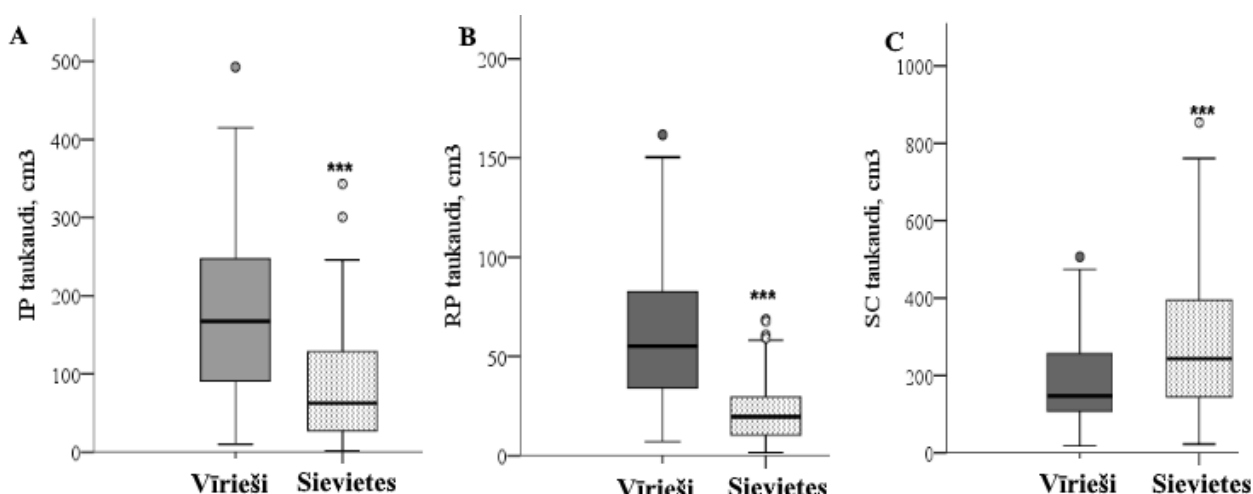
Lai noteiktu mērījumu precizitāti un atkārtojamību viena, un divu neatkarīgu pētnieku starpā, izmantota Blanda un Altmana grafiskā metode (Field, 2011). Grafikos uz X ass attēlo vidējās abu mērījumu vērtības, bet uz Y ass attēlo šo abu vērtību starpības. Vērtībām tiek attēlots 95% ticamības intervāls. Lai pārbaudītu visu vērtību piederību vienai paraugkopai (līdz ar to pierādītu, ka starp mērījumiem nav būtiski atšķirību), pielietota lineārā daudzfaktoru regresijas analīze. Analizējamie parametri – standartizētais β koeficients un p vērtība. Ja $p > 0,05$, vērtības pieder vienai paraugkopai un būtiska atšķirība starp mērījumiem netiek konstatēta.

4. REZULTĀTI

4.1. Šķērsriezuma pētījuma dalībnieku kopējais raksturojums

Šķērsriezuma pētījumā analizētas 280 (140 sievietes un 140 vīrieši) asimptomātiskas un nesmēķējošas vidēja vecuma pieaugušas personas. Vidējais vecums pētījuma dalībniekiem 37.35 ± 3.95 gadi. Šķērsriezuma pētījuma dalībnieku kopējais raksturojums, Kontroles un Taukainās nierēs grupā, apkopots, balstoties uz kreisās NSTA 75^{to} procentīli (robežšķirtne starp normālu un palielinātu taukaudu daudzumu nierēs sīnūsā) (skat. 10. Tabula). Šāds grupas apkopojums izvēlēts, jo kreisās nierēs sīnuss uzkrāj būtiski lielāku taukaudu masu (skat. 4.2.4. Nodaļu). Savukārt, turpmākās nodaļās analizēti un salīdzināti visi parametri, balstoties gan uz kreisās, gan labās NSTA 75^{to} procentīli.

Nieru sīnusu taukaudu daudzums kopumā svārstījās robežās no 0.07 cm³ līdz 11.23 cm³. Personas, kurām kopējā dalībnieku grupā kreisās NSTA pārsniedz 75^{to} procentīli, uzrādīja augstāku KMI , seruma TG, KIM-1, FGF-21 un MCP-1 līmeni, kā arī būtiski zemāku ZBL-H līmeni. Kopumā vīriešiem būtiski lielāks ($p < 0.05$) bija vidukļa apkārtmērs un viscerālo taukaudu (IP un RP) daudzums. Sievietēm būtiski lielāks ($p < 0.05$) bija gurnu apkārtmērs un būtiski vairāk taukaudu uzkrājās zemādā. Šie rezultāti ir saskaņā ar iepriekš publicētiem datiem un vēlreiz apstiprina faktu, ka vīriešiem dominē viscerālais, bet sievietēm subkutānais taukaudu uzkrāšanās tips (skat. 14. Attēls). Iekaisuma citokīnu, adhēzijas molekulu un adipokīnu līmeņi asins serumā neuzrādīja būtiskas atšķirības starp Kontroles un Taukainās nierēs grupu. Dalībnieku eGF \bar{A}_{EPI} cist&krea bija > 60 ml/min/1.73 m² (skat. 10. Tabula).



14. Attēls. Abdominālo taukaudu segmentu tilpumu sadalījums sievietēm un vīriešiem nieru vārtu līmenī

*** $p < 0,001$; • apzīmē potenciālās ekstrēmās vērtības. Vīriešu un sieviešu grupas salīdzina, izmantojot Manna - Vitēja U testu. RP retroperitoneālie taukaudi; IP intraperitoneālie taukaudi; SC subkutānie taukaudi

Šķersgriezuma pētījuma dalībnieku kopējais raksturojums (n_{kopā} = 280)

Mērījumi	Kontrole n=199 (S/V; 96/103)	Taukainā niere n=81 (S/V; 44/37)	Vecuma/dzimuma kontrolētā p
Antropometriskie mērījumi			
Vecums, gadi ^a	38.00 (34.00, 40.25)	38.00 (35.00, 40.00)	0.116
ĶMI, kg/m ²	27.02 (23.98, 30.89)	30.86 (26.86, 33.35)	0.005
VA, cm	92.00 (82.00, 101.00)	100.00 (89.00, 105.00)	0.049
GA, cm	105.08 (95.35, 116.89)	110.12 (100.05, 121.44)	0.059
VA/Auguma attiecība	0.52 (0.43, 0.59)	0.57 (0.51, 0.62)	0.321
VA/GA attiecība	0.87 (0.77, 0.95)	0.90 (0.85, 0.96)	0.234
SAS, mmHg	120.00 (110.00, 125.00)	120.00 (115.00, 129.00)	0.136
DAS, mmHg	75.00 (70.00, 85.00)	80.00 (75.00, 85.00)	0.110
Taukaudu mērījumi			
RP _{trīs} griezumi, cm ³	27.56 (13.33, 54.86)	52.37 (31.89, 84.53)	0.175
IP _{trīs} griezumi, cm ³	89.81 (40.94, 168.23)	171.61 (92.50, 253.49)	0.204
SC _{trīs} griezumi, cm ³	175.41 (111.55, 309.66)	249.26 (144.34, 340.68)	0.731
NS _{Labais} , cm ³	0.39 (0.10, 0.95)	2.72 (1.83, 4.89)	<0.001
Labā NSTA	0.0026 (0.0007, 0.0061)	0.0165 (0.0102, 0.0288)	<0.001
NS _{Kreisais} , cm ³	1.42 (0.57, 2.56)	5.20 (4.28, 7.47)	<0.001
Kreisā NSTA	0.0084 (0.0035, 0.0148)	0.0329 (0.0258, 0.0464)	<0.001
Nieru bioķīmiskie rādītāji			
KIM-1, pg/ml	110.10 (52.21, 235.14)	178.26 (115.25, 304.26)	0.022
FGF-21, pg/ml	106.92 (66.59, 189.40)	204.26 (76.89, 404.26)	0.031
Osteopontīns, ng/ml	7.96 (5.98, 10.32)	7.53 (6.08, 12.47)	0.874
Renīns, ng/ml	1.22 (0.85, 1.75)	0.94 (0.87, 2.59)	0.847
Interleikīns-10, pg/ml	0.48 (0.24, 1.22)	0.83 (0.21, 1.71)	0.632
eGF _{EPI} cistC&krea, ml/min/1.73m ²	144.25 (108.37, 121.66)	110.39 (105.25, 119.04)	0.202
Cistatīns C, mg/l ^b	0.69 (0.61, 0.77)	0.74 (0.63, 0.81)	0.200
Kreatinīns, μmol/l ^b	0.76 (0.68, 0.87)	0.80 (0.74, 0.96)	0.251
Hemoglobīns, g/l	138.62 (117.28, 151.24)	137.25 (118.99, 156.21)	0.879
Glikozes un lipīdu mērījumi			
Glikoze, mmol/l	5.00 (4.77, 5.35)	5.10 (4.80, 5.37)	0.171
Insulīns, μU/ml	8.79 (7.58, 12.31)	12.08 (4.10, 15.32)	0.312
Triglicerīdi, mmol/l	1.06 (0.78, 1.51)	1.47 (0.78, 1.94)	0.081
Kopējais holesterols, mmol/l	5.67 (4.98, 6.21)	5.64 (5.01, 6.19)	0.749
ABL-H, mmol/l	1.52 (1.29, 1.77)	1.43 (1.09, 1.72)	0.190
ZBL-H, mmol/l	3.27 (2.79, 3.95)	2.93 (2.44, 3.78)	0.017
Iekaisuma rādītāju līmeņi			
Interleikīns - 6, pg/ml	1.41 (1.09, 1.77)	1.21 (0.89, 1.52)	0.275
TNF α , pg/ml	2.32 (1.69, 3.74)	2.41 (1.94, 3.44)	0.343
C reaktīvais olbaltums, mg/l	0.62 (0.17, 2.01)	0.87 (0.40, 5.21)	0.071
Adipokīnu līmeņi			
Omentīns, ng/ml	332.07 (210.11, 468.05)	302.26 (199.06, 405.87)	0.469
Leptīns, ng/ml	3.49 (1.90, 6.92)	2.17 (1.09, 3.98)	0.306
Hemerīns, ng/ml	45.56 (36.53, 57.18)	45.79 (39.86, 58.69)	0.745
Rezistīns, ng/ml	20.83 (17.02, 24.09)	24.66 (14.76, 26.83)	0.569
MCP - 1, pg/ml	498.25 (378.25, 625.45)	524.21 (401.22, 779.25)	0.051
Adhēzijas molekulu līmeņi			
sSelektīns, ng/ml	53.25 (40.58, 79.25)	62.35 (36.24, 77.66)	0.542
sICAM-1, ng/ml	142.68 (105.74, 168.29)	135.78 (106.47, 170.41)	0.478
sVCAM-1, ng/ml	1099.25 (907.54, 1154.75)	1085.54 (989.25, 1289.54)	0.124

Dati prezentēti, kā mediāna un 25^ā, 75^ā procentīle. Vecuma un dzimuma kontrolētās p vērtības aprēķinātas ar bināro loģistisko regresijas analīzi. ĶMI ķermeņa masas indekss; VA vidukļa apkārtmērs; GA gurnu apkārtmērs; SC subkutānie taukaudi; IP Intraperitoneālie taukaudi; RP retroperitoneālie taukaudi; NS nieres sīnusa taukaudi; NSTA nieres sīnusa taukaudu attiecība; KIM nieru bojājuma molekula; FGF fibroblastu augšanas faktors; eGF_{EPI} cistC&krea aprēķinātais glomerulu filtrācijas ātrums; ABL- H augsta blīvuma lipoproteīna holesterols; ZBL-H zema blīvuma lipoproteīna holesterols; TNF α tumoru nekrozes faktors alfa; MCP monocītu hemoatraktanta proteīns; sICAM intracelulārā adhēzijas molekula; sVCAM vaskulārā adhēzijas molekula.

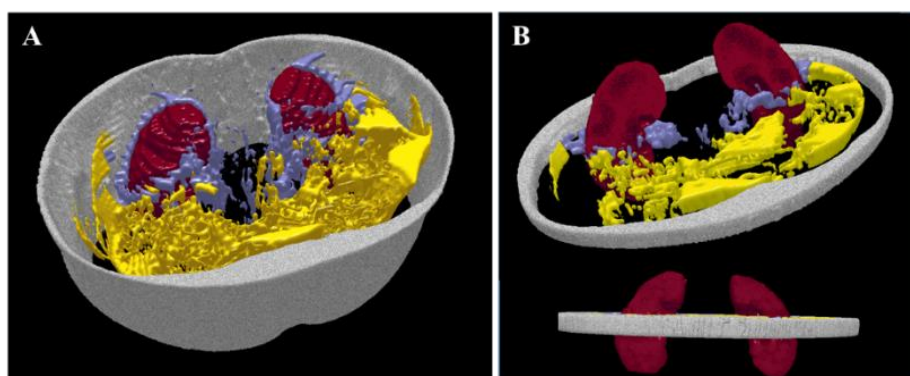
^a Dzimuma kontrolētās p vērtības. ^b GF_{EPI} aprēķināšanai izmantotas seruma cistatīna un kreatinīna koncentrācijas

4.2. Taukaudu un nieru segmentēšanas protokolu aprobācija

Balstoties uz zinātniskajā literatūrā pieejamo informāciju, izstrādāts un aprobēts protokols SC, RP un IP taukaudu segmentēšanai, un tilpumu mērīšanai abu nieru līmenī (~ Th10 - ~ L2 skriemeļu līmenī), kā arī kreisās nieres vārtu līmenī. Izstrādāts un aprobēts protokols, nieru sīnusu taukaudu un nieru segmentēšanai, un to tilpumu mērīšanai.

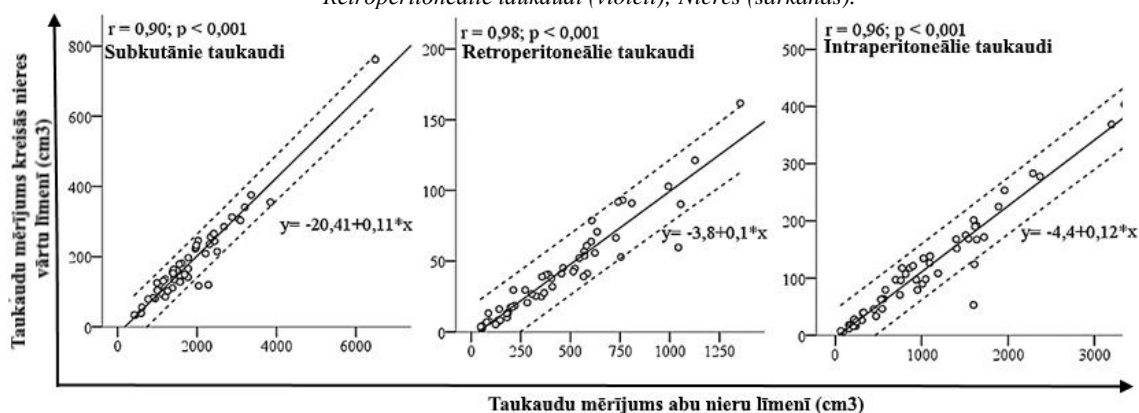
4.2.1. Abdominālo taukaudu mērījumi

Abdominālo taukaudu mērījumi abu nieru līmenī (SC_{pilns}, IP_{pilns} un RP_{pilns}) (9 - 13 cm biezā slānī jeb 18 – 26 DT griezumos; biezums atkarīgs no nieru garenlieluma) (skat. 15. Attēls A) un šo pašu taukaudu segmentu mērījumi kreisās nieres vārtu līmenī (RP_{trīs} griezumumi, IP_{trīs} griezumumi, SC_{trīs} griezumumi) (1,5 cm biezā slānī jeb trīs DT griezumos) (skat. 15. Attēls B) uzrāda stipras pozitīvas korelācijas (n = 65) (skat. 16. Attēls). Mērījumi trīs DT griezumos kreisās nieres vārtu līmenī pilnībā reprezentē kopējo SC, IP un RP taukaudu daudzumu abu nieru līmenī. Turklāt, tā kā nieru sīnusu taukaudi bija saistīti ar perinefrisko telpu tikai nieru vārtu līmenī, tad tālākā analizē izmantoti trīs DT griezumos iegūtie abdominālo taukaudu mērījumi (skat. 10. Tabula).



15. Attēls. Nieru un abdominālo taukaudu 3D rekonstrukcija

A. Abu nieru līmenī; B. Kreisās nieres vārtu līmenī. Subkutānie taukaudi (pelēki); Intrapertoneālie taukaudi (dzeltēni); Retroperitoneālie taukaudi (violeteri); Nieres (sarkanas).

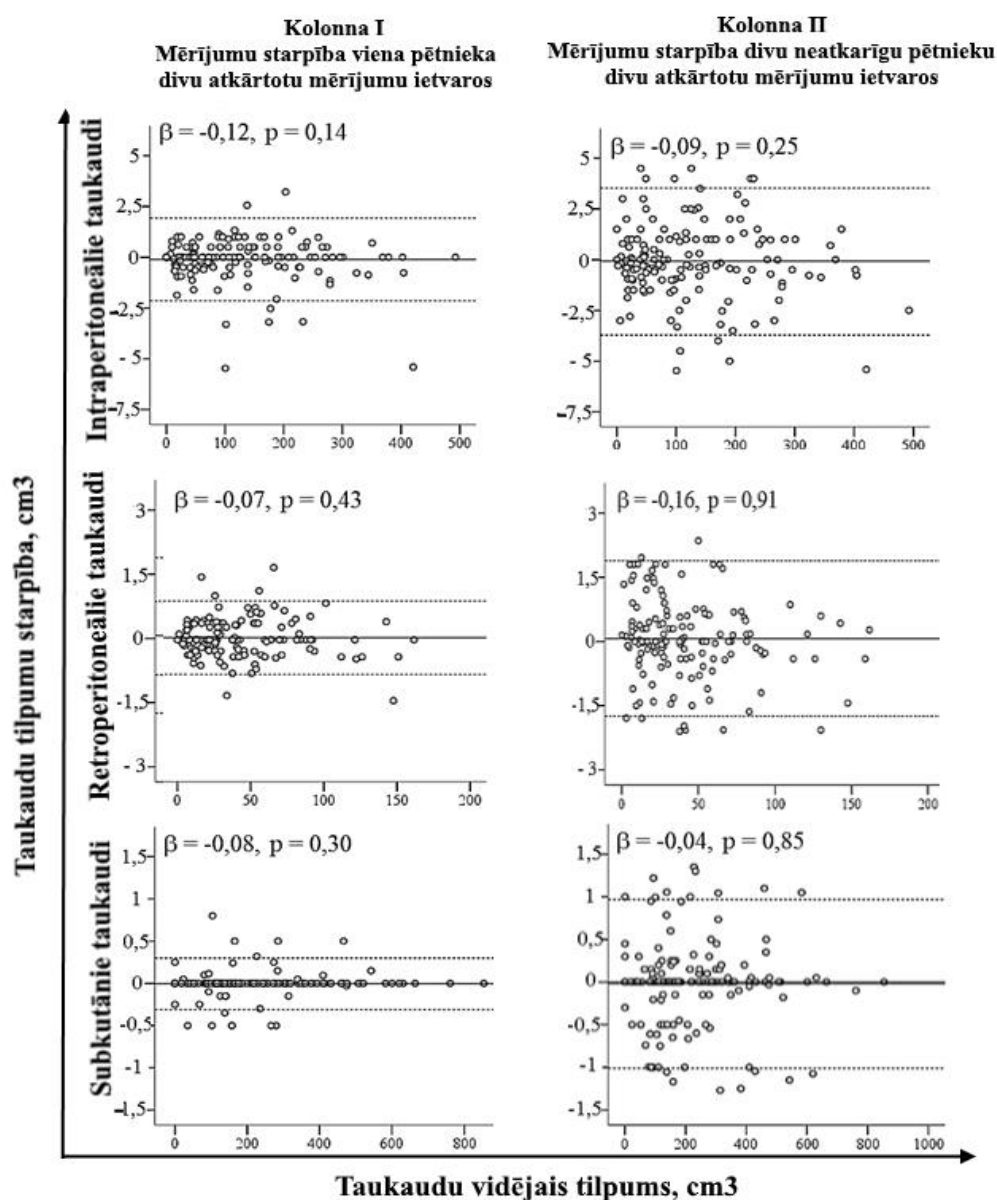


16. Attēls. Dzimuma kontrolētas Pīrsona korelācijas starp abu nieru un kreisās nieres vārtu līmeņa abdominālo taukaudu mērījumiem

Punktiētās līnijas norāda 95% ticamības intervālu; n=65.

4.2.2. Abdominālo taukaudu mērījumu atkārtojamība

Tā kā turpmākā datu analizē izmanto abdominālo taukaudu segmentu tilpumus, kas iegūti, segmentējot trīs DT griezumus kreisās nieres vārtu līmenī, turklāt, RP un IP taukaudi tika atdalīti, balstoties uz anatomiskiem marķieriem, būtiski bija pārbaudīt mērījumu precizitāti un atkārtojamību. Pielietojot Blanda un Altmana grafisko metodi un daudzfaktoru lineāro regresijas analīzi, noteiktas divas kļūdas: (1) kļūda, kas rodas vienam pētniekam, segmentējot vienas pētāmās personas DT attēlus divas reizes; (2) kļūda, kas rodas diviem neatkarīgiem pētniekiem, segmentējot vienas un tās pašas pētāmās personas DT attēlus. Atkārtotie mērījumi viena pētnieka un divu neatkarīgu pētnieku starpā veikti 150 personām.



17. Attēls. Blanda un Altmana grafiskā metode abdominālo taukaudu mērījumu starpības noteikšanai

95% ticamības intervāls grafikos attēlots ar punktētu līniju; Vidējā mērījuma vērtība ar nepārtrauktu līniju. Lineārā daudzfaktoru regresijas analīze izmantota, lai izvērtētu atkārtotu mērījumu piederību vienai paraugkopai.

β standartizētais regresijas koeficients; n = 150 V/S, 75/75

Veicot lineāro daudzfaktoru regresijas analīzi, varēja secināt: gan viena pētnieka atkārtoti mērījumi, gan divu neatkarīgu pētnieku mērījumi, pieder vienai paraugkopai un būtiska mērījumu izkliede netiek novērota ($p > 0,05$) (skat. 17. Attēls). Protams, varēja novērot tendenci, ka izkliede bija augstāka, salīdzinot divu neatkarīgu pētnieku mērījumus. Iespējamie iemesli varētu būt: (1) atsevišķos gadījumos anatomiski bija grūti izvērtēt DT griezumus, kurā kreisās nieres vārti redzami maksimāli atvērtā veidā, tāpēc mērāmais līmenis varēja nobīdīties par vienu DT griezumus (5 mm); (2) lielāka izkliede vērojama tieši nosakot RP un IP taukaidu segmentu tilpumus, jo abus segmentus atdala anatomisku marķieru līnija. Segmentēšanas procesa laikā, pētnieks šo līniju vilka, balstoties uz abu nieru priekšējām virsmām, apakšējo dobo vēnu, aortu un ķermeņa mugurējo sienu (*m. psoas major*). Nobīdes segmentēšanas līnijas pozicionēšanā radīja izkliedi.

4.2.3. Nieru izmēra mērījumi

Sievietēm gan labās, gan kreisās nieres tilpums bija būtiski mazāks ($p < 0.001$) nekā vīriešiem. Nedz sievietēm, nedz arī vīriešiem netika atklāta būtiska atšķirība starp labās un kreisās nieres tilpumu (skat. 11. Tabula). Tā kā mērot nieres tilpumu, segmentēta nieres parenhīma, tad kopumā norādītais nieres tilpums atspoguļoja nieres parenhīmas tilpumu. Lai izvērtētu nieres kopējo tilpumu (parenhīma + nieres sīnuss), veikti nogriežņveida mērījumi aksiālā un sagitālā plaknē (skat. 13. Attēls e). Vīriešiem un sievietēm nieres garenlielums vidēji bija 10 cm, kas atbilst normālas nieres parametriem (Glodny *et al.*, 2009). Tomēr abiem dzimumiem labā niere uzrāda būtiski platāku sagitālo diametru un būtiski šaurāku laterālo diametru, salīdzinot ar kreiso nieri. Tāpēc var apgalvot, ka kreisā niere ir nedaudz laterāli saplacināta, kas tiek kompensēts ar platāku sagitālo diametru (skat. 11. Tabula). Tā kā niere ir labi un precīzi vizualizējams orgāns, tad atkārtoti mērījumi netika veikti.

11. Tabula

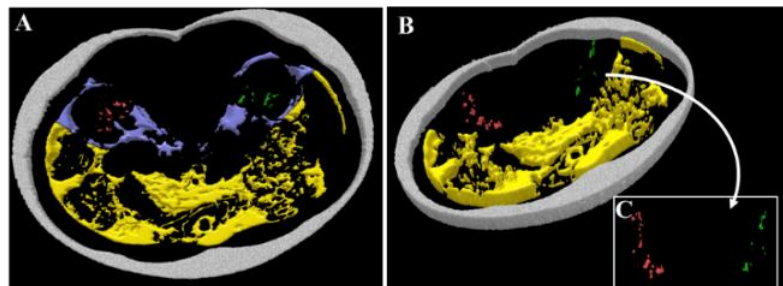
Nieru garuma (virsošne līdz pamatne) mērījumi koronālā plaknē, sagitālā un laterālā diametra mērījumi aksiālā plaknē, kā arī nieru parenhīmas tilpuma mērījumi

Puse	Vīrieši	p, L vs. K	Sievietes	p, L vs. K	p, V vs. S
Nieru garums, cm					
Labā	10.48 ± 1.29	0.452	10.50 ± 1.65	0.321	0.921
Kreisā	10.89 ± 1.56		10.56 ± 1.29		0.845
Sagitālais diametrs, cm					
Labā	5.52 ± 0.68	<0.001	5.51 ± 0.55	<0.001	0,973
Kreisā	5.15 ± 0.52		5.03 ± 0.53		0,174
Laterālais diametrs, cm					
Labā	5.24 ± 0.67	<0.001	4.77 ± 0.61	0.002	<0.001
Kreisā	5.59 ± 0.67		4.92 ± 0.55		<0.001
Nieru parenhīmas tilpums, cm³					
Labā	174.96 ± 25.96	0.268	151.19 (137.70, 169.88)	0.175	<0.001
Kreisā	177.51 ± 27.94		151.34 (134.61, 167.59)		<0.001

Neparametriskie dati atspoguļoti, kā mediāna un 25^ā, 75^ā procentīle. Parametriskie dati atspoguļoti, kā vidējā vērtība ± standartnovirze. Kreisā (K) un labā (L) niere salīdzināta ar Stjūdenta t testu (parametriskiem datiem) un Vilksoksona rangu testu (neparametriskiem datiem). Vīrieši (V) un sievietes (S) salīdzināti ar Manna Vitneja U testu.

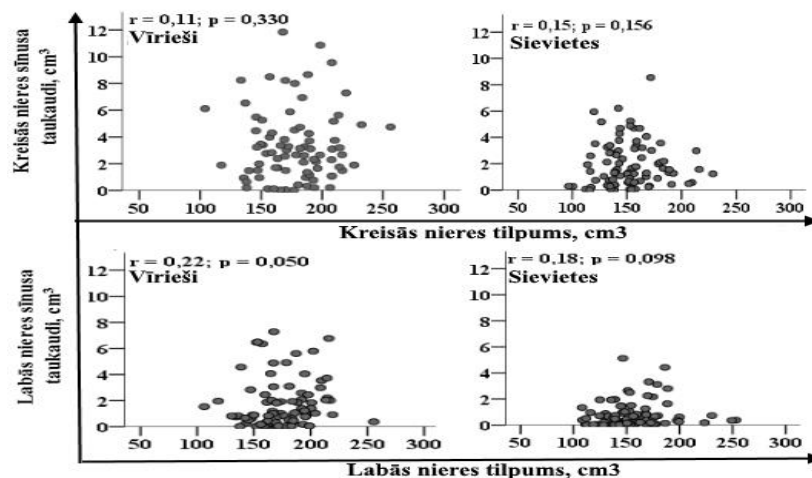
4.2.4. Nieru sīnusu taukaudu mērījumi

Nieru sīnusu taukaudu depo ir relatīvi mazs taukaudu objekts, tāpēc darbā izvēlēta stratēģija segmentēt nieru sīnusu taukaudus pilnā apjomā un analizēt to pilnos tilpumus, tādējādi precīzāk raksturojot šos taukaudus. Anatomiski nieru sīnusu taukaudu depo ir difūza struktūra, kas “pilienveidā” izvietojas starp nieru sīnusos lokalizētām struktūrām (skat. 18. Attēls). Vīriešiem taukaudu tilpums kreisās nieres sīnusā bija 2.7 (1.49 līdz 4.62) cm³ un labās nieres sīnusā bija 1.07 (0.46 līdz 2.45) cm³, savukārt, sievietēm, attiecīgi 1.39 (0.57 līdz 2.99) cm³ un 0.39 (0.10 līdz 0.95) cm³. Nieru sīnusu taukaudu tilpumi Kontroles un Taukainās nieres grupās doti tabulā (skat. 10. Tabula). Nieru sīnusu taukaudu tilpums nekorelēja ($p > 0.05$) ar atbilstošās nieres tilpumu nedz sievietēm, nedz vīriešiem (skat. 19. Attēls). Lai izslēgtu nieres izmēra ietekmi uz taukaudu daudzumu nieru sīnusos, turpmākā šķērsriezuma pētījuma datu analīzē izmantoja NSTA (nieres sīnusa taukaudu tilpuma attiecība pret atbilstošās nieres tilpumu). Visiem pētījuma dalībniekiem, neatkarīgi no dzimuma, būtiski vairāk ($p < 0.001$) taukaudu uzkrājās kreisās nieres sīnusā. Neatkarīgi no nieru izmēra, vīriešiem, salīdzinot ar sievietēm, gan labās, gan arī kreisās nieres sīnusā uzkrājās būtiski vairāk taukaudu (skat. 20. Attēls).

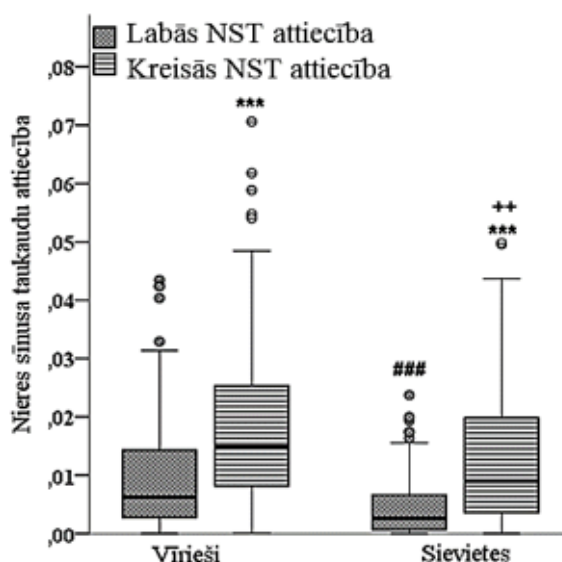


18. Attēls. Labās un kreisās nieres sīnusa, un abdominālo taukaudu 3D rekonstrukcija

Nieru sīnusu taukaudi segmentēti pilnā apjomā, abdominālie taukaudi – nieru vārtu līmenī. A. Visi analizējamie taukaudu segmenti B. Subkutānie, intraperitoneālie un nieru sīnusu taukaudi. C. Labās un kreisās nieres sīnusa taukaudi. Subkutānie taukaudi (pelēki); Intraperitoneālie taukaudi (dzeltenti); Retroperitoneālie taukaudi (violeti); Labās nieres sīnusa taukaudi (zaļi); Kreisās nieres sīnusa taukaudi (sarkani).



19. Attēls. Nieres (labās vai kreisās) tilpuma un atbilstošās nieres sīnusa taukaudu tilpuma korelācijas



20. Attēls. Dzimuma un topogrāfijas (labā un kreisā niere) ietekme uz taukaudu uzkrāšanos nieru sīnosos

***, ### $p < 0,001$; ++ $p = 0,006$, ° apzīmē potenciālās ekstrēmās vērtības. Labo un kreiso nieri salīdzina ar Vilksona rangu testu; Vīriešu un sieviešu grupu salīdzina ar Manna Vitēja U testu. * Labās NST attiecība vs. Kreisās NST attiecība; # Sievietes labās NST attiecība vs. Vīrieša labās NST attiecība; + Sievietes kreisās NST attiecība vs. Vīrieša kreisās NST attiecība.

Par pētījuma dalībnieku galīgo atbilstību pētījuma iekļaušanas kritērijiem, varēja spriest tikai pēc DT izmeklējuma slēdziena. Daļai personu atklāja nieru slimības, kā rezultātā, šīs personas no pētījuma izslēdza. Tā kā šīm personām DT izmeklējums bija veikts un dati iegūti, tad papildus no izslēgtām personām atlasīja 31 pacientu (19 sievietes un 12 vīrieši) ar bilaterālu nefrolitiāzi (skat. 3.2 nodaļu). Mērķis šādas darbības pamatā bija pārliecināties: (1) vai arī nieru slimību gadījumā, fakts par asimetrisku taukaudu uzkrāšanos nieru sīnosos, tiek apstiprināts; (2) vai pacientiem ar nieru slimībām, taukaudi nieru sīnosos uzkrājas tādā pašā daudzumā, kā asimptomātiskiem pētījuma dalībniekiem. Iegūtie rezultāti apstiprināja, ka līdzīgi, kā asimptomātiskiem pētījuma dalībniekiem, arī pacientiem ar bilaterālu nefrolitiāzi, kreisās nieres sīnuss uzkrāja būtiski vairāk taukaudu, salīdzinot ar labās nieres sīnosu. Turklāt, gan labās, gan kreisās nieres sīnusa taukaudu daudzums (tā pat kā NSTA) būtiski lielāks bija pacientu grupā ar bilaterālu nefrolitiāzi, salīdzinot ar asimptomātisko pētījuma dalībnieku grupu (skat. 12. Tabula).

4.2.5. Nieru sīnusu taukaudu mērījumu atkārtojamība

Līdzīgi, kā viscerālo un SC taukaudu gadījumā, arī nieru sīnusu taukaudu segmentēšanas precizitāte pārbaudīta, pielietojot Blanda un Altmana grafisko metodi un lineāro daudzfaktoru regresijas analīzi. Atkārtotos mērījumos, gan viena pētnieka ietvaros, gan salīdzinot divu neatkarīgu pētnieku mērījumus, būtisku ($p > 0.005$) rezultātu izkliedi nenovēroja (skat. 21. Attēls). Vidējā starpība atkārtotiem mērījumiem viena pētnieka ietvaros bija 0.001 ar ticamības intervālu 0.442 cm² un -0.430 cm², liecinot par minimālu, sistemātisku novirzi mērījumos. Vidējā starpība atkārtotiem mērījumiem, divu neatkarīgu pētnieku ietvaros, bija 0.005 ar ticamības intervālu

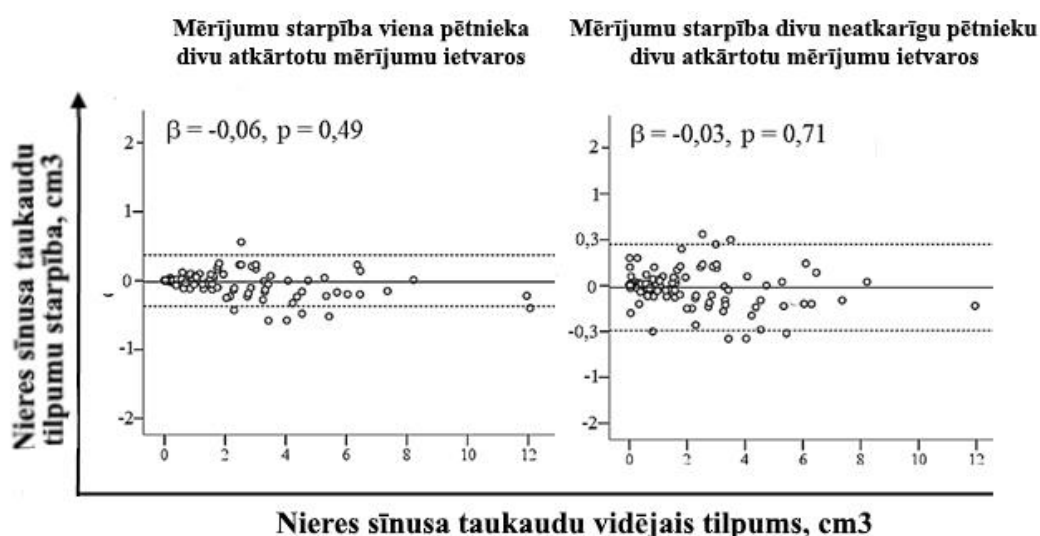
0.481 cm² un -0.497 cm². Veicot daudzfaktoru regresijas analīzi secināts, ka viena pētnieka atkārtoti mērījumi un divu neatkarīgu pētnieku mērījumi, piederēja vienai paraugkopai un būtisku ($p > 0.05$) mērījumu izkliedi nenovēroja.

12. Tabula

Asimetriska taukaudu uzkrāšanās nieru sīnūsos asimptomātiskiem pētījuma dalībniekiem, salīdzinājumā ar pacientiem, kuriem diagnosticēta bilateriāla nefrolitiāze

	Labā niere	Kreisā niere	Vecuma un dzimuma kontrolētā p (Labā niere vs. Kreisā niere)	Vecuma un dzimuma kontrolētā p (Asimptomātiski vs. Bilateriāla nefrolitiāze)
Asimptomātiski pētījuma dalībnieki; n=280 (140/140; S/V)				
NS, cm ³	0.63 (0.18, 1.89)	2.01 (0.89, 3.64)	< 0.001	
NSTA	0.004 (0.001, 0.010)	0.011 (0.005, 0.022)	< 0.001	
Pacienti ar bilateriālu nefrolitiāzi; n=31 (19/12; S/V)				
NS, cm ³	1.33 (1.02, 3.29)	3.04 (1.84, 7.18)	0.002	
NSTA	0.009 (0.006, 0.022)	0.018 (0.012, 0.059)	0.002	
Labās NS, cm ³				0.011
Labās NSTA				0.031
Kreisās NS, cm ³				0.008
Kreisās NSTA				0.021

Rezultāti atspoguļoti, kā Mediāna un 25^{da}, 75^{da} procentīle. Vecuma un dzimuma kontrolētās p vērtības aprēķinātas, pielietojot bināro loģistisko regresijas analīzi. Būtiskuma līmenis $p < 0,05$. Labās un kreisās nieres sīnusu taukaudu daudzums (NS) vai nieres sīnusu taukaudu attiecības (NSTA), salīdzinātas ar Vilksona rangu testu (neparametriski, sapāroti dati); Asimptomātisko pētījuma dalībnieku grupa un pacientu grupa ar bilateriālu nefrolitiāzi, salīdzināta ar Manna Vitneja U testu (neparametriski, nesapāroti dati). S sievietes; V vīrieši



21. Attēls. Blanda un Altmana grafiskā metode nieru sīnusa taukaudu mērījumu starpības noteikšanai

95% ticamības intervāls attēlots ar punktētu līniju; Vidējā mērījuma vērtība ar nepārtrauktu līniju. Lineārā daudzfaktoru regresijas analīze izmantota, lai izvērtētu atkārtotu mērījumu piederību vienai paraugkopai. β standartizētais regresijas koeficients; $n = 150$ V/S, 75/75 (vīriešiem un sievietēm vienādās attiecībās pārstāvēti labā un kreisā nieru sīnusu taukaudi)

4.3. Šķērsriezuma pētījuma rezultāti

Grupējot rādītājus pēc NSTA divās kvartīļu grupās (Kontroles un Taucainās nierēs grupās), labās un kreisās NS taukaudi nereti uzrādīja atšķirīgas saistības, ko iespējams, var skaidrot ar faktu, ka sīnusi taukaudus uzkrāja asimetriski. Tālākās apakšnodaļās aplūkoti rezultāti par nieru sīnusu taukaudu saistību ar pārējiem šķērsriezuma pētījumā analizētajiem rādītājiem.

4.3.1. Nieru sīnusu un abdominālo taukaudu saistība

Taucainās nierēs grupā, salīdzinot ar Kontroles grupu, vērojama tendence, ka abdominālo taukaudu segmenti bija lielāki, tomēr statistiski ticamas dzimuma un vecuma kontrolētas atšķirības starp grupām netika novērotas (skat. 10. Tabula). Korelāciju analīze gan vīriešiem, gan arī sievietēm, uzrādīja vidēji ciešas pozitīvas saistības starp labās un kreisās NSTA un RP, kā arī IP taukaudu segmentiem, un vājas korelācijas ar SC taukaudiem (skat. 13. Tabula).

13. Tabula

Vecuma un dzimuma kontrolētās parciālās Pīrsona korelācijas (r) starp pētījuma parametriem un sqrt transformētu labās vai kreisās nierēs sīnusa taukaudu attiecību

	sqrt labās NSTA		sqrt kreisās NSTA	
	r	p	r	p
sqrt RP, cm ³	0.60	<0.001	0.52	<0.001
sqrt IP, cm ³	0.50	<0.001	0.42	<0.001
sqrt SC, cm ³	0.40	<0.001	0.35	<0.001

sqrt kvadrātsaknes transformācija; NSTA nierēs sīnusa taukaudu attiecība; SC subkutānie taukaudi; IP Intrapertoneālie taukaudi; RP retroperitoneālie taukaudi

Lineārā daudzfaktoru regresijas analīze, kurā, kā atkarīgie mainīgie izvēlēti labās un kreisās NSTA, savukārt, kā neatkarīgie mainīgie abdominālo taukaudu segmenti, liecināja, ka, neatkarīgi no dzimuma, abu NSTA uzrādīja pozitīvu saistību ar RP taukaudiem. RP taukaudu tilpuma palielinājums, skaidroja $R^2 = 22 - 24\%$ no labās NSTA datu izkliedes un $R^2 = 25 - 27\%$ no kreisās NSTA datu izkliedes (skat. 14. Tabula). Tā kā nieru sīnusi atveras retroperitoneālajā telpā, tad, palielinoties taukaudu apjomam šajā vēdera dobuma daļā, būtiski palielinājās risks paaugstinātai taukaudu uzkrāšanai arī abu nieru sīnosus.

14. Tabula

Abdominālo taukaudu saistība ar nieru sīnusu taukaudiem

Atkarīgais mainīgais	Neatkarīgie mainīgie	β ; p; 95% CI; R ² %	Neatkarīgie mainīgie	β ; p; 95% CI; R ² %
Labās NSTA	Sievietes sqrt RP, cm ³	Sievietes 0,45; p<0,001; (0,001-0,003); 22%	Vīrieši sqrt RP, cm ³	Vīrieši 0,49; p<0,001; (0,001-0,005); 24%
Kreisās NSTA	sqrt RP, cm ³	0,49; p<0,001; (0,02-0,1); 25%	sqrt RP, cm ³	0,51; p<0,001; (0,02-0,05); 27%

Modeļa neatkarīgie mainīgie: SC, IP un RP taukaudi. SC subkutānie taukaudi; IP intraperitoneālie taukaudi; RP retroperitoneālie taukaudi; NSTA nierēs sīnusa taukaudu attiecība; sqrt kvadrātsaknes transformācija

4.3.2. Nieru sīnusu taukaidu un antropometrisko rādītāju saistība

Grupējot antropometriskos rādītājus pēc labās NSTA, gan vīriešiem, gan sievietēm Taukainās nieres grupā, salīdzinot ar Kontroles grupu, bija būtiski augstāks $\dot{V}MI$ un platāks vidukļa apkārtmērs. Līdzīga sakarība saglabājās arī vīriešiem, grupējot antropometriskos rādītājus pēc kreisās NSTA. Taukainās nieres grupās, salīdzinot ar Kontroles grupām, grupējot gan pēc labā, gan kreisās NSTA, tikai vīriešiem bija raksturīgs būtiski platāks gurnu apkārtmērs. Savukārt, tikai sievietēm bija būtiski augstākas vidukļa / auguma un vidukļa / gurnu attiecības vērtības, salīdzinot ar Kontroles grupu. Taukainās nieres grupas, salīdzinot ar Kontroles grupām, nedz sievietēm, nedz vīriešiem neuzrādīja būtiski augstāku sistolisko asinsspiedienu. Vienīgi vīriešu Taukainās nieres grupa, salīdzinot ar Kontroles grupu (grupējot pēc kreisās NSTA), raksturojās ar būtiski augstāku diastolisko asinsspiedienu. Iespējams, izmaiņas sistoliskā un diastoliskā asinsspiedienā netika novērotas, jo pētījuma dalībniekiem nebija paaugstināts asinsspiediens (skat.15. Tabula).

Antropometrisko rādītāju vērtības būtiski atšķīrās starp dzimumiem. Salīdzinot vīriešu un sieviešu Kontroles grupas, varēja redzēt, ka vīriešiem bija būtiski platāks vidukļa apkārtmērs, augstāka vidukļa apkārtmēra / auguma attiecība un augstāks sistoliskais asinsspiediens. Savukārt, salīdzinot abu dzimumu Taukainās nieres grupas, redzams, ka vīriešiem bija būtiski augstāka vidukļa / gurnu apkārtmēra attiecība, kā arī augstāks sistoliskais un diastoliskais asinsspiediens (skat. 15. Tabula).

15. Tabula.

Antropometriskie rādītāji labās un kreisās nieres sīnusa taukaidu attiecības kvartīļu grupās

Grupēšanas faktors: Labās nieres sīnusa taukaidu attiecība						
Antropometriskie rādītāji	Kontrole (n=96) <i>Sievietes</i>	Taukainā niere (n=44) <i>Sievietes</i>	p	Kontrole (n=103) <i>Vīrieši</i>	Taukainā niere (n=37) <i>Vīrieši</i>	p
$\dot{V}MI$ kg/m ²	27,35±6,68	30,58±5,11	0,042	27,50±3,80	31,42±5,44	0,001
VA, cm	87,84±13,51	97,44±13,87	0,010	95,96±9,45***	103,68±14,03	0,009
GA, cm	107,38±11,49	110,06±10,54	0,378	104,40±7,22	110,56±8,13	0,003
VA/Augums	0,51±0,08	0,58±0,09	0,006	0,53±0,05	0,56±0,07	0,051
VA/GA	0,82±0,06	0,87±0,09	0,002	0,92±0,06***	0,94±0,08 ⁺⁺	0,226
SAS, mmHg	115,27±12,54	119,72±11,95	0,184	122,97±10,31***	123,33±9,85 ⁺	0,894
DAS, mmHg	75,05±8,67	76,67±8,40	0,484	77,55±7,97	81,11±7,58 ⁺	0,099
Grupēšanas faktors: Kreisās nieres sīnusa taukaidu attiecība						
$\dot{V}MI$ kg/m ²	27,05±5,87	29,52±3,01	0,046	27,70±4,11	30,84±5,15	0,007
VA, cm	83,51±7,96	95,00±5,79	0,045	96,36±10,06**	102,39±13,25	0,044
GA, cm	107,98±11,73	107,94±9,83	0,990	104,71±7,54	109,56±7,84	0,021
VA/Augums	0,52±0,09	0,57±0,09	0,026	0,53±0,05	0,57±0,060	0,059
VA/GA	0,82±0,07	0,87±0,09	0,006	0,92±0,06***	0,93±0,08 ⁺⁺	0,276
SAS, mmHg	116,35±12,93	115,94±11,12	0,904	122,67±10,39**	124,28±9,42 ⁺	0,561
DAS, mmHg	75,68±8,91	74,44±7,45	0,593	77,40±8,16	81,61±6,57 ⁺⁺	0,048

Dati atspoguļoti, kā Vidējā vērtības ± SD; * Kontrole_{sievietēm} vs. Kontrole_{vīriešiem}; + Taukainā niere_{sievietēm} vs. Taukainā niere_{vīriešiem}. *** p < 0,001; **, ++ p < 0,01; + p < 0,05. Grupas salīdzina ar nesapāroto Stjudenta t testu. $\dot{V}MI$ ķermeņa masas indekss; VA vidukļa apkārtmērs; GA gurnu apkārtmērs; SAS sistoliskais asinsspiediens; DAS diastoliskais asinsspiediens

Dalībnieku vecuma kontrolētā parciālā Pīrsona korelāciju analīze liecināja, ka kopumā tieši labās NSTA uzrādīja ciešākas korelācijas ar antropometriskiem rādītājiem (skat. 16. Tabula). Korelācijas bija novērtējamas, kā vājas vai vidēji ciešas. Sievietēm vidukļa / gurnu un vidukļa / auguma attiecības vidēji cieši un pozitīvi korelēja ar taukaudu tilpumu nieru sīnosos. Vīriešiem tika konstatēta vienīgi vāja korelācija starp vidukļa / auguma attiecību un taukaudu tilpumu nieru sīnosos (skat. 16. Tabula). Parciālo Pīrsona korelāciju analīze pētāmajā grupā neuzrādīja saistību starp taukaudu daudzuma pieaugumu nieru sīnosos un izmaiņām sistoliskā vai diastoliskā asinsspiedienā.

16. Tabula

Antropometrisko rādītāju un nieru sīnosu taukaudu attiecību parciālās Pīrsona korelācijas

Kontrolējamais faktors:		sqrt Labās NSTA		sqrt Kreisās NSTA	
Dalībnieku vecums					
		<i>Sievietes</i>	<i>Vīrieši</i>	<i>Sievietes</i>	<i>Vīrieši</i>
KMI kg/m ²	r	0,37	0,37	0,38	0,27
	p	0,002	0,002	0,002	0,033
Vidukļa apkārtmērs, cm	r	0,44	0,38	0,40	0,25
	p	< 0,001	0,002	0,001	0,048
Gurnu apkārtmērs, cm	r	0,23	0,42	0,25	0,25
	p	0,056	< 0,001	0,041	0,042
Vidukļa/Auguma attiecība	r	0,47	0,32	0,44	0,24
	p	< 0,001	0,009	< 0,001	0,053
Vidukļa/Gurnu attiecība	r	0,49	0,12	0,40	0,10
	p	< 0,001	0,363	0,001	0,444
SAS, mmHg	r	0,15	0,004	0,09	-0,10
	p	0,23	0,977	0,479	0,423
DAS, mmHg	r	0,19	0,11	0,15	-0,02
	p	0,125	0,377	0,223	0,895

KMI ķermeņa masas indekss; NSTA nieru sīnosu taukaudu attiecība; SAS sistoliskais asinsspiediens; DAS diastoliskais asinsspiediens; sqrt kvadrātsaknes transformācija

Lineārā daudzfaktoru regresijas analīze, kurā, kā atkarīgie mainīgie bija izvēlēti antropometriskie rādītāji, savukārt, kā neatkarīgie mainīgie - abdominālie taukaudi, labās un kreisās NSTA - liecināja, ka vīriešiem antropometrisko rādītāju izkliede pozitīvi saistījās ar IP taukaudu daudzuma izmaiņām (skat. 17. Tabula). Līdzīgi, IP taukaudu daudzuma palielināšanās gan sievietēm, gan vīriešiem būtiski saistījās ar sistoliskā un diastoliskā asinsspiediena paaugstināšanos un vidēji skaidroja $R^2 = 20 - 32\%$ datu izkliedes.

Kvartīļu grupu analīze un parciālās korelācijas sievietēm uzrādīja pozitīvu saistību starp vidukļa /gurnu apkārtmēra attiecību un taukaudu daudzuma palielināšanos labās nieru sīnosā. Tomēr lineārā daudzfaktoru regresijas analīze liecināja, ka iekļaujot modeli, kā neatkarīgos mainīgos visus analizējamus taukaudu segmentus, tieši RP taukaudu daudzuma izmaiņas pozitīvi skaidroja $R^2 = 34\%$ vidukļa apkārtmēra / gurnu apkārtmēra attiecības rezultātu izkliedi. Sievietēm KMI, vidukļa apkārtmērs, vidukļa /auguma attiecība un gurnu apkārtmērs pozitīvi saistījās ar SC taukaudu daudzumu. Turklāt, sievietēm SC taukaudu pieaugums gurnu rajonā vienlaicīgi noteica

to, ka $R^2 = 78\% - 81\%$ gadījumā labās un kreisās nieres sīnuss uzkrāja būtiski mazāk taukaudu (skat. 17. Tabula).

Iegūtie rezultāti vēlreiz apliecina, ka antropometriskie rādītāji vīriešiem saistās ar viscerālo, bet sievietēm - ar zemādas taukaudu uzkrāšanos. Daudzfaktoru regresijas analīzes modelis, kurā vienlaicīgs SC taukaudu tilpuma pieaugums un NSTA samazinājums saistījās ar gurnu apkārtmēru, liecina, ka sievietes ar ginoīdo aptaukošanās tipu, uzrāda zemāku taukaudu uzkrāšanos nieru sīnusus. Ginoīdo aptaukošanās tipu uzskata par "labdabīgu" aptaukošanās veidu un iegūtie rezultāti apstiprina, ka labvēlīgie efekti saistās ar samazinātu taukaudu daudzumu nieru sīnusus.

17. Tabula

Antropometrisko rādītāju saistība ar abdomināliem un nieru sīnusu taukaudiem

Atkarīgais mainīgais	Neatkarīgie mainīgie	β ; p; 95% CI; R ² %	Neatkarīgie mainīgie	β ; p; 95% CI; R ² %
	<i>Sievietes</i>	<i>Sievietes</i>	<i>Vīrieši</i>	<i>Vīrieši</i>
ĶMI, kg/m²	sqrt SC, cm ³	0,92; p<0,001; (0,90-1,10); 85%	sqrt IP, cm ³	0,81; p<0,001; (0,61-0,87); 66%
Vidukļa apkārtmērs, cm	sqrt SC, cm ³	0,91; p<0,001 (2,18-2,75); 82%	sqrt IP, cm ³	0,82; p<0,001; (1,56-2,22); 67%
Gurnu apkārtmērs, cm	sqrt SC, cm ³ ^A	0,84; p<0,001 (1,60-2,20); 70%	sqrt IP, cm ³	0,65; p<0,001; (0,82-1,51); 41%
	sqrt SC, cm ³ ^B	0,96; p<0,001 (1,63-2,10)	-	-
	Sqrt kreisās NSTA ^B	-0,27; p=0,002; (-3,09-(-1,11)) B modelis 81%	-	-
	sqrt SC, cm ³ ^C	0,90; p<0,001 (1,71-2,33)	-	-
	Sqrt labās NSTA ^C	-0,15; p=0,033; (-5,59-(-4,08)) C modelis 78%	-	-
Vidukļa/Auguma attiecība	sqrt SC, cm ³	0,91; p<0,001; (0,01-0,02); 82%	sqrt IP, cm ³	0,76; p<0,001; (0,01-0,02); 58%
Vidukļa/Gurnu attiecība	sqrt RP, cm ³	0,59; p<0,001; (0,02-0,03); 34%	sqrt IP, cm ³	0,59; p<0,001; (0,01-0,02); 33%
SAS, mmHg	sqrt IP, cm ³	0,58; p<0,001; (1,33-2,74); 32%	sqrt IP, cm ³	0,46; p<0,001; (0,56-1,59); 20%
DAS, mmHg	sqrt IP, cm ³	0,57; p<0,001; (0,90-1,88); 32%	sqrt IP, cm ³	0,49; p<0,001; (0,51-1,31); 23%

Modeļa neatkarīgie mainīgie: SC, IP, RP, labās un kreisās NSTA. Modelis A, B un C attiecīgi 1., 2. vai 3. līnārās daudzfaktoru regresijas analīzes matemātisko sakarību modelis. ĶMI ķermeņa masas indekss; SAS sistoliskais asinsspiediens; DAS diastoliskais asinsspiediens; SC subkutānie; IP intraperitoneālie; RP retroperitoneālie taukaudi; NSTA nieru sīnusa taukaudu attiecība; sqrt kvadrātsaknes transformācija

4.3.2.1. Nieru sīnusu taukaudu saistība ar asinsspiediena izmaiņām

Iepriekš aprakstītie rezultāti liecināja, ka taukaudi nieru sīnūsā neietekmēja asinsspiedienu. Iespējams, šādi rezultāti iegūti, jo analizēti asimptomātiski pētījuma dalībnieki ar relatīvi normālu asinsspiedienu. Tā kā potenciāli nieru sīnusu taukaudi varētu būt iesaistīti hipertensijas attīstībā, tad visi pētījuma dalībnieki tika pārgrupēti divās grupās, balstoties uz sistoliskā un diastoliskā asinsspiediena vērtībām: optimāls asinsspiediens (sistoliskais asinsspiediens < 120 mmHg un diastoliskais asinsspiediens < 80 mmHg) un augsti normāls asinsspiediens (sistoliskais asinsspiediens = 130 - 139 mmHg un diastoliskais asinsspiediens = 85 - 89 mmHg) (skat. 18. Tabula). Mērķis šajā gadījumā bija: (1) pārbaudīt, vai pētījuma dalībniekiem ar augsti normālu asinsspiedienu, taukaudi nieru sīnūsos uzkrājās būtiski vairāk, salīdzinot ar pētījuma dalībniekiem, kuriem bija optimāls asinsspiediens; (2) pārbaudīt, vai šādā grupu sadalījumā apstiprinās fakts, ka kreisās nieres sīnuss uzkrāj būtiski lielāku taukaudu tilpumu. Iegūtie rezultāti apstiprināja, ka Optimāla un Augsti normāla asinsspiediena grupās, kreisās nieres sīnuss uzkrāja būtiski vairāk taukaudu, salīdzinot ar labās nieres sīnusu. Turklāt, gan labās, gan kreisās nieres sīnūsā lokalizēto taukaudu daudzums (tā pat kā NSTA), būtiski lielāks bija Augsti normālā asinsspiediena grupā, salīdzinot ar Optimālā asinsspiediena grupu (skat. 18. Tabula).

18. Tabula

Asimetriska taukaudu uzkrāšanās labās un kreisās nieres sīnūsā, pētījuma dalībniekiem ar optimālu* un augsti normālu asinsspiedienu*

	Labās	Kreisās	Vecuma un dzimuma kontrolētā p (Labā vs. Kreisā)	Vecuma un dzimuma kontrolētā p (Optimāls vs. Augsti normāls)
Optimāls asinsspiediens: SAS < 120mmHg; DAS < 80 mmHg; n = 66 (41/25; S/V)				
NS, cm ³	0.53 (0.12, 1.42)	1.77 (0.53, 3.29)	< 0.001	
NSTA	0.004 (0.0008, 0.0086)	0.0112 (0.0034, 0.0209)	< 0.001	
Augsti normāls asinsspiediens: SAS 130 - 139 mmHg; DAS 85 - 89 mmHg; N = 47 (20/27; S/V)				
NS, cm ³	0.97 (0.36, 2.39)	2.06 (1.16, 5.01)	< 0.001	
NSTA	0.0064 (0.0019, 0.0155)	0.0293 (0.0082, 0.0295)	< 0.001	
Labās NS, cm ³				0.020
Labās NSTA				0.043
Kreisās NS, cm ³				0.041
Kreisās NSTA				0.049

Rezultāti atspoguļoti, kā Mediāna un un 25^ā, 75^ā procentīle. Vecuma un dzimuma kontrolētās p vērtības aprēķinātas, pielietojot bināro loģistisko regresijas analīzi. Būtiskuma līmenis p < 0,05. Labās un kreisās nieres sīnusu taukaudu daudzums (NS) vai nieres sīnusu taukaudu attiecības (NSTA), salīdzinātas ar Vilksona rangū testu (neparametriski, sapāroti dati); Pētījuma dalībnieku Optimālā un Augsti normālā asinsspiediena grupas salīdzinātas ar Manna Vitneja U testu (neparametriski, nesapāroti dati). SAS un DAS sistoliskais un diastoliskais asinsspiediens; S sievietes; V vīrieši.

*Optimāls un augsti normālais asinsspiediens izdalīts, balstoties uz ESC/ESH asinsspiediena klasifikātoru (Tran&Giang, 2014)

4.3.3. Nieru sīnusu taukaidu un seruma lipidoloģisko rādītāju saistība

Raksturojot kopējo pētījuma dalībnieku grupu, var teikt, ka tai bija mēreni paaugstināts seruma KH (klīniskā norma < 5.0 mmol/l) un ZBL-H (klīniskā norma < 3.0 mmol/l) līmenis. Neatkarīgi no dzimuma vai grupēšanas faktora (labās vai kreisās NSTA), Taukainās nierēs kvartīļu grupa, salīdzinot ar Kontroles grupu, uzrādīja būtiski augstākas seruma ABL-H vērtības. Tikai sievietēm, neatkarīgi no grupēšanas faktora, Taukainās nierēs kvartīļu grupā, salīdzinot ar Kontroles grupu, bija būtiski zemākas seruma ZBL-H vērtības, sasniedzot klīnikā noteikto references intervālu. Vīriešiem, Taukainās nierēs kvartīļu grupā, salīdzinot ar Kontroles grupu, šādu samazinājumu nenovēroja. Kopumā pētījuma grupa raksturojama ar normālu TG seruma līmeni (klīniskā norma < 2 mmol/l), tomēr vīriešiem, neatkarīgi no grupēšanas faktora, Taukainās nierēs kvartīļu grupā, salīdzinot ar Kontroles grupu, bija būtiski augstāks seruma TG līmenis. Būtiskas izmaiņas insulīna un glikozes līmeņos, salīdzinot abas kvartīļu grupas, neatkarīgi no dzimuma vai grupēšanas faktora, nenovēroja (skat. 19. Tabula).

Salīdzinot sieviešu un vīriešu Kontroles, un Taukainās nierēs kvartīļu grupas, jāatzīmē, ka vīriešiem, salīdzinot ar sievietēm, bija būtiski augstāki seruma ZBL-H, TG un insulīna līmeņi *per se* (skat. 19. Tabula). Kopumā, salīdzinot vīriešu un sieviešu abu kvartīļu grupas, var secināt, ka vīriešiem metabolo rādītāju profils raksturojams, kā salīdzinoši nelabvēlīgāks.

19. Tabula

Lipidoloģiskie rādītāji labās un kreisās nierēs sīnusa taukaidu attiecības kvartīļu grupās

Grupēšanas faktors: Labās nierēs sīnusa taukaidu attiecība						
Bioķīmiskie rādītāji	Kontrole (n=96)	Taukainā niere (n=44)	p	Kontrole (n=103)	Taukainā niere (n=37)	p
	Sievietes	Sievietes		Vīrieši	Vīrieši	
TG, mmol/l	0,88 (0,63-1,21)	1,13 (0,79-1,60)	0,168	1,22(0,98-1,87)**	1,69(1,19-2,60) ⁺	0,015
KH, mmol/l	6,36±0,83	5,33±1,23	0,920	5,68±1,01	5,71±0,93	0,905
ABL-H, mmol/l	1,58±0,42	1,71±0,37	0,033	1,51±0,42	1,72±0,36	0,043
ZBL-H, mmol/l	3,17±0,75	2,77±0,85	0,040	3,58±0,91**	3,55±0,90 ⁺⁺	0,892
Glikoze, mmol/l	5,00±0,48	5,01±0,43	0,942	5,19±0,52	5,31±0,62	0,473
Insulīns, μU/ml	7,20 (3,60-10,40)	11,25(7,93-16,5)	0,051	10,65±5,57**	15,22±7,80 ⁺	0,188
Grupēšanas faktors: Kreisās nierēs sīnusa taukaidu attiecība						
TG, mmol/l	0,94 (0,70-1,21)	0,98 (0,68-1,61)	0,425	1,35(0,98-1,84)**	1,72(1,29-2,86) ⁺⁺	0,032
KH, mmol/l	5,37±0,85	5,30±1,20	0,774	5,71±0,98	5,62±0,96	0,749
ABL-H, mmol/l	1,61±0,43	1,92±0,29	0,012	1,48±0,36	1,73±0,49 ⁺	0,018
ZBL-H, mmol/l	3,20±0,78	2,68±0,69	0,007	3,60±0,93**	3,49±0,81 ⁺⁺	0,641
Glikoze, mmol/l	5,01±0,46	4,99±0,49	0,866	5,18±0,54	5,31±0,58	0,410
Insulīns, μU/ml	7,65(3,95-12,00)	11,50(4,10-16,3)	0,139	10,79±5,91*	14,68±7,09 ⁺	0,325

*Dati, kas atbilst normālam sadalījumam, atspoguļoti: Vidējā vērtības ± SD. Dati, kas neatbilst normālam sadalījumam, atspoguļoti: Mediāna un 25^ā, 75^ā procentīle; * Kontrole_{sievietēm} vs. Kontrole_{vīriešiem}; + Taukainā niere_{sievietēm} vs. Taukainā niere_{vīriešiem}. **, ++ p < 0,01; *, + p < 0,05. Grupas salīdzina, izmantojot Manna Vitneja U testu (neparametrisku datu gadījumā) vai nesapāroto Stjūdenta t testu (parametrisku datu gadījumā). TG triglicerīdi; KH kopējais holesterols; ABL-H un ZBL-H augsta un zema blīvuma lipoproteīnu holesterols*

Vecuma kontrolētās parciālās Pīrsona korelācijas apstiprināja iepriekš novērotos rezultātus kvartīļu grupās: (1) ABL-H uzrādīja pozitīvas korelācijas ar labās un kreisās NSTA, neatkarīgi no dzimuma; (2) Tikai vīriešu grupā konstatētas pozitīvas korelācijas starp seruma TG līmeni un labās vai kreisās NSTA; (3) Tikai sieviešu grupā novērotas negatīvas korelācijas starp seruma ZBL- H līmeni un labās vai kreisās NSTA (skat. 20. Tabula).

20. Tabula

Lipidoloģisko rādītāju un nieru sīnusu taukaidu attiecību parciālās Pīrsona korelācijas

Kontrolējamais faktors: Dalībnieku vecums		sqrt Labās NSTA		sqrt Kreisās NSTA	
		Sievietes	Vīrieši	Sievietes	Vīrieši
sqrt TG, mmol/l	r	0,10	0,23	0,04	0,24
	p	0,468	0,033	0,759	0,037
sqrt KH, mmol/l	r	-0,03	0,28	-0,17	0,23
	p	0,814	0,077	0,206	0,144
sqrt ABL-H, mmol/l	r	0,41	0,33	0,36	0,35
	p	0,032	0,038	0,042	0,027
sqrt ZBL-H, mmol/l	r	-0,33	0,24	-0,47	0,19
	p	0,048	0,138	0,035	0,323
sqrt Glikoze, mmol/l	r	0,05	0,02	0,02	0,09
	p	0,698	0,907	0,907	0,597
sqrt Insulīns, μU/ml	r	0,30	0,20	0,19	0,30
	p	0,205	0,201	0,166	0,058

NSTA nieru sīnusu taukaidu attiecība; TG triglicerīdi; KH kopējais holesterols; ABL-H un ZBL-H augsta un zema blīvuma lipoproteīnu holesterols; sqrt kvadrātsaknes transformācija

Lineārā daudzfaktoru regresijas analīze, kurā iekļāva, kā neatkarīgos mainīgos visus analizējamās abdominālo taukaidu segmentus, uzrādīja seruma TG un KH koncentrācijas pieauguma saistību ar IP taukaidu daudzuma palielinājumu gan vīriešiem, gan sievietēm. Vidēji $R^2 = 25 - 30\%$ gadījumā IP taukaidu daudzuma palielinājums skaidroja seruma TG rādītāju izkliedi un vidēji $R^2 = 7 - 17\%$ gadījumā - seruma KH rādītāju izkliedi. Kopumā abu dzimumu grupās IP taukaidu relatīvo daudzumu, asimptomātiskām, vidēja vecuma pieaugušām personām, visprecīzāk raksturoja seruma TG un KH koncentrācijas (skat. 21. Tabula).

Glikozes un insulīna seruma līmeņi sievietēm saistījās ar SC taukaidu, bet vīriešiem ar IP taukaidu daudzuma pieaugumu. Sieviešu gadījumā, novērotais SC taukaidu nelabvēlīgais efekts iespējams saistīts ar to, ka segmentējot SC taukaidus, netika izdalīti dziļie un virspusējie SC taukaudi. Pētījumi liecina, ka dziļie SC taukaudi varētu būt iesaistīti insulīna rezistences etioloģijā (Kelley *et al.*, 2000).

Sievietēm lineārās daudzfaktoru regresijas "Modelis B", kurā iekļāva SC taukaidus un kreisās NSTA, apgriezti un ticami ($p = 0,001$) skaidroja $R^2 = 21\%$ ABL-H koncentrācijas vērtību izkliedi. Kreisās NSTA šajā modelī pozitīvi un ticami ($p = 0,038$) skaidroja $R^2 = 11\%$ ABL-H koncentrācijas vērtību pieaugumu. Sievietēm kreisās NSTA apgriezti saistījās ar seruma ZBL-H koncentrācijas izmaiņām. Taukaidu daudzuma pieaugums kreisās nieru sīnūsā skaidroja seruma

ZBL-H koncentrācijas vērtību samazinājumu $R^2 = 10\%$ gadījumu (“Modelis A”). “Modelī B” iesaistot arī RP taukaidu daudzuma mērījumus, taukaidu daudzuma pieaugums kreisās nieres sīnūsā ticami ($p = 0,001$) skaidroja $R^2 = 16\%$ no ZBL-H koncentrācijas samazināšanās gadījumiem. Vīriešiem seruma ABL-H koncentrācija izmaiņas apgriezti saistījās ar RP taukaidu daudzuma palielināšanos (skat. 21. Tabula). Kopumā iegūtie rezultāti liecina, ka sievietēm taukaidu uzkrāšanās nieru sīnūsos potenciāli saistās ar labvēlīgu ietekmi uz seruma ZBL-H un ABL-H līmeņiem.

21. Tabula

Lipidoloģisko rādītāju saistība ar abdomināliem un nieru sīnusu taukajiem

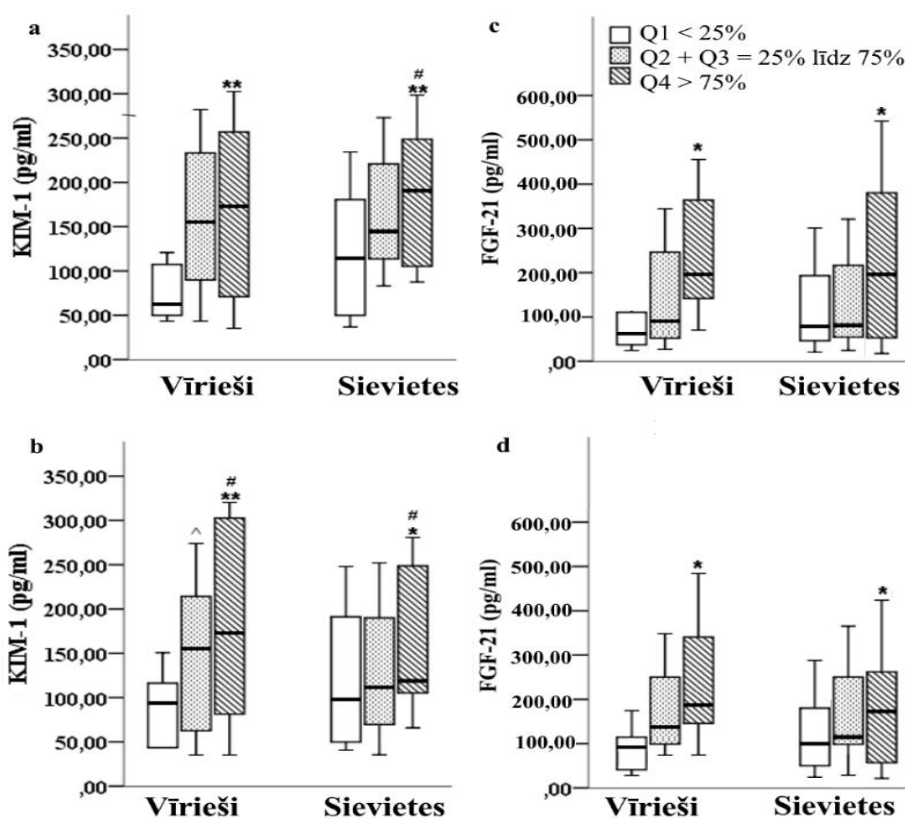
Atkarīgais mainīgais	Neatkarīgie mainīgie	β ; p; 95% CI; $R^2\%$	Neatkarīgie mainīgie	β ; p; 95% CI; $R^2\%$
	<i>Sievietes</i>	<i>Sievietes</i>	<i>Vīrieši</i>	<i>Vīrieši</i>
sqrt TG, mmol/l	sqrt IP, cm ³	0,54; p<0,001; (0,03-0,06); 30%	sqrt IP, cm ³	0,50; p<0,001; (0,02-0,06); 25%
KH, mmol/l	sqrt IP, cm ³	0,25; p=0,037; (0,01-0,13); 7%	sqrt IP, cm ³	0,32; p=0,041; (0,11-0,43); 17%
sqrt ABL-H, mmol/l	sqrt SC, cm ³ ^A	-0,32; p=0,007; ((-0,02)-(-0,01)); 10%	sqrt RP, cm ³	-0,42; p<0,001; ((-0,03)-(-0,01)); 20%
	sqrt SC, cm ³ ^B	-0,41; p=0,001; ((-0,02)-(-0,01))		
	sqrt NSTA ^B kreisās	0,25; p=0,038; (0,07-2,23) Modelis B 21 %		
sqrt ZBL-H, mmol/l	sqrt NSTA ^A kreisās	-0,30; p=0,011; ((-2,64)-(-0,35)); 10%	-	-
	sqrt NSTA ^B kreisās	-0,43; p=0,001; ((-3,35)-(-0,86))		
	sqrt RP, cm ³ ^B	-0,27; p=0,034; ((-0,07)-(-0,01)) Modelis B 16%		
sqrt Glikoze, mmol/l	sqrt SC, cm ³	0,46; p<0,001; (0,02-0,07); 22%	sqrt IP, cm ³	0,67; p<0,001; (0,55-1,34); 34%
sqrt Insulīns, μU/ml	sqrt SC, cm ³	0,70; p<0,001; (0,57-1,01); 47%	sqrt IP, cm ³	0,57; p<0,001; (0,45-1,21); 31%

Modeļa neatkarīgie mainīgie: SC, IP, RP, labās un kreisās NSTA. Modelis A un B attiecīgi 1. vai 2. lineārās daudzfaktoru regresijas analīzes matemātisko sakarību modelis. TG triglicerīdi; KH kopējais holesterols; ABL-H un ZBL-H augsta un zema blīvuma lipoproteīnu holesterols; SC subkutānie; IP intraperitoneālie; RP retroperitoneālie taukajiem; NSTA nieru sīnusu taukaidu attiecība; sqrt kvadrātsaknes transformācija

4.3.4. Nieru sīnusu taukaidu un seruma nieru bioķīmisko rādītāju saistība

Tikai vīriešiem, neatkarīgi no grupēšanas faktora (labās vai kreisās NSTA), vērojams būtiski augstāks kreatinīna līmenis Taukainās nieru kvartīļu grupā, salīdzinot ar Kontroles grupu. Savukārt, neatkarīgi no dzimuma un grupēšanas faktora (labās vai kreisās NSTA), Taukainās nieru kvartīļu grupa uzrādīja būtiski augstākas seruma FGF-21 un KIM-1 koncentrācijas,

salīdzinot ar Kontroles grupu. Grupējot gan sievietes, gan vīriešus trīs grupās, balstoties uz kreisās (skat. 22. Attēls a. un c.) vai labās (22. Attēls b. un d.) NSTA kvartīlēm, KIM-1 un FGF-21 līmeņi bija būtiski augstāki ($p < 0.05$) Q4 ($> 75^{to}$ procentīli) Taukainās nieres kvartīļu grupā. Pārējie nieru funkcionālie – bioķīmiskie rādītāji neuzrādīja būtiskas atšķirības starp Kontroles un Taukainās nieres kvartīļu grupām nedz sievietēm, nedz arī vīriešiem (skat. 22. Tabula).



22. Attēls. Seruma KIM-1 un FGF-21 līmeņi kreisās (a un c) un labās (b un d) nieres sīnusa taukaidu attiecības kvartīļu grupās

Vīrieši (V) un sievietes (S) sadalītas trīs grupās, balstoties uz kreisās vai labās NSTA kvartīlēm: $Q_1 < 25^{to}$ kvartīli (S/V; 34/38); $Q_2+Q_3 = 25^{ta} - 75^{ta}$ kvartīle (S/V; 62/60); $Q_4 > 75^{to}$ kvartīle (S/V; 44/42). * Q_1 vs. Q_4 ; # Q_2+Q_3 vs. Q_4 ; ^ Q_1 vs. Q_2+Q_3 ; *, #, ^ $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; Manna Vitneja U tests. KIM-1 nieru bojājuma molekula 1; FGF-21 fibroblastu augšanas faktors 21

Salīdzinot abu dzimumu grupas bija redzams, ka vīriešiem, salīdzinot ar sievietēm, seruma kreatinīns un cistatīns C kopumā uzrādīja būtiski augstākas koncentrācijas gan Kontroles, gan Taukainās nieres kvartīļu grupās, neatkarīgi no grupēšanas faktora (labās vai kreisās NSTA). Tomēr šīs koncentrācijas atbilda E. Gulbja laboratorijā noteiktiem references intervāliem (Cistatīns C: 0,55 – 1,15 mg/l; Kreatinīns: vīriešiem 30 – 106 μ mol/l, sievietēm 30 – 80 μ mol/l). Līdzīgi, vīriešiem, salīdzinot ar sievietēm, bija vērojamas būtiski augstākas hemoglobīna koncentrācijas asinīs gan Kontroles, gan arī Taukainās nieres kvartīļu grupās, neatkarīgi no grupēšanas faktora (labās vai kreisās NSTA). Tomēr, identiski, kā gadījumā ar cistatīnu C un kreatinīnu, izmaiņas bija E. Gulbja laboratorijas references intervāla robežās (Hemoglobīns: vīriešiem 132 – 175 g/l; sievietēm 120 – 153 g/l). Kopumā seruma kreatinīna un hemoglobīna līmeņa atšķirības starp dzimumiem skaidrojamas ar atšķirīgu muskuļu masu un

dzelzs metabolismu. Cistatīna C līmenis nav dzimuma determinēts, tādēļ, iespējams, ka vīriešiem būtiski augstāks seruma cistatīna C līmenis saistīts ar lielāku taukaidu daudzuma uzkrāšanos nieru sīnosos. GFĀ visiem pētījuma dalībniekiem bija references intervālā: 90 - 120 ml/min/1,73 m². Jāatzīmē, ka atsevišķām personām bija mērena hiperfiltrācija, ko varētu saistīt ar aptaukošanās agrīniem efektiem. Seruma renīna un KIM-1 koncentrācijas vīriešiem, salīdzinot ar sievietēm, gan Kontroles, gan Taukainās nieres kvartīļu grupās, bija būtiski augstākas (skat. 22. Tabula).

22. Tabula

Nieru bioķīmiskie rādītāji labās un kreisās nieres sīnusa taukaidu attiecības kvartīļu grupās

Grupēšanas faktors: Labās nieres sīnusa taukaidu attiecība						
Bioķīmiskie rādītāji	Kontrole (n=96) Sievietes	Taukainā niere (n=44) Sievietes	p	Kontrole (n=103) Vīrieši	Taukainā niere (n=37) Vīrieši	p
Kreatinīns, μmol/l	53,38±6,10	51,85±4,58	0,340	67,10±9,91***	76,44±9,91+++	0,039
Cistatīns C, mg/l	0,67±0,08	0,66±0,09	0,571	0,73±0,12**	0,80±0,12+++	0,086
eGFĀ ¹	116,11±10,31	113,04±11,22	0,278	113,32±10,15	111,98±11,61	0,629
eGFĀ ²	115,49±10,96	112,51±11,95	0,322	112,32±9,89	111,40±13,02	0,746
eGFĀ ³	101,55±13,83	104,07±10,61	0,489	106,07±17,44	97,13±15,39	0,075
Hemoglobīns, g/l	128,35±10,26	132,00±12,51	0,222	149,64±8,54***	149,87±7,26+	0,926
KIM-1, pg/ml	109,80 (62,67-90,30)	118,99 (100,54-248,68)	0,026	114,56* (62,67-208,90)	173,10** (70,19-302,60)	0,047
OPN, ng/ml	7,32 (5,40-9,58)	6,96 (5,72-12,59)	0,872	8,82 (6,03-11,87)	7,82 (6,85-12,33)	0,955
Renīns, ng/ml	1,11 (0,72-1,55)	0,89 (0,71-1,94)	0,884	1,52(1,06-2,07)**	1,42 (0,90-2,55)+	0,956
IL-10, pg/ml	0,39 (0,20-1,18)	0,72 (0,14-1,66)	0,975	0,55 (0,26-1,32)	0,91 (0,29-1,73)	0,329
FGF-21, pg/ml	107,15 (67,87-175,61)	156,70 (66,49-324,86)	0,044	122,85 (67,33-219,28)	206,07 (212,36-276,62)	0,047
Grupēšanas faktors: Kreisās nieres sīnusa taukaidu attiecība						
Kreatinīns, μmol/l	52,61±6,12	54,14±4,8	0,498	67,11±9,91***	73,21±8,97+++	0,045
CistatīnsC, mg/l	0,68±0,08	0,65±0,09	0,392	0,74±0,12**	0,80±0,13++	0,112
eGFĀ ¹	116,32±9,76	112,29±12,69	0,153	113,29±10,42	112,15±10,81	0,687
eGFĀ ²	115,75±10,66	111,64±12,64	0,172	112,68±10,85	110,40±12,27	0,412
eGFĀ ³	103,10±13,93	98,87±9,34	0,244	106,10±17,39	96,38±15,28	0,059
Hemoglobīns, g/l	129,61±11,13	127,76±9,51	0,537	149,68±8,26***	149,79±8,45+	0,962
KIM-1, pg/ml	105,83 (62,67-173,62)	170,30 (105,16-253,77)	0,001	115,43* (62,67-202,90)	193,10* (36,50-260,30)	0,042
OPN, ng/ml	7,39 (5,67-9,58)	6,64 (4,35-12,59)	0,518	7,96 (6,03-11,78)	10,97(7,51-12,48)	0,164
Renīns, ng/ml	0,94 (0,66-1,50)	1,24 (0,84-1,99)	0,097	1,53(1,03-2,45)**	1,39 (0,97-1,83)+	0,437
IL-10, pg/ml	0,39 (0,18-1,41)	0,53 (0,18-1,22)	0,819	0,58 (0,26-1,36)	0,73 (0,34-1,57)	0,539
FGF-21, pg/ml	105,10 (65,09-175,12)	142,22 (76,89-353,62)	0,048	125,50 (66,21-218,76)	205,71 (93,33-391,54)	0,046

Dati, kas atbilst normālam sadalījumam, atspoguļoti: Vidējā vērtības ± SD. Dati, kas neatbilst normālam sadalījumam, atspoguļoti: Mediāna un 25^{ta}, 75^{ta} procentīle; * Kontrole_{sievietēm} vs. Kontrole_{vīriešiem}; + Taukainā niere_{sievietēm} vs. Taukainā niere_{vīriešiem}. ***, +++ p < 0,001; **, ++ p < 0,01; *, + p < 0,05. Grupas salīdzina, izmantojot Manna Vitēja U testu (neparametrisku datu gadījumā) vai nesapāroto Stjūdenta t testu (parametrisku datu gadījumā). GFĀ glomerulu filtrācijas ātrums; KIM-1 nieru bojājuma molekula -1; OPN osteoponīns; IL-10 interleikīns-10; FGF-21 fibroblastu augšanas faktors 21.
¹ eGFĀ-EPIcisC&krea, ml/min/1.73 m² – GFĀ, kas aprēķināts, izmantojot cistatīna C un kreatinīna seruma koncentrācijas; ² eGFĀ-EPIcisC, ml/min/1.73 m² – GFĀ, kas aprēķināts, izmantojot cistatīna C seruma koncentrācijas; ³ eGFĀ-EPIkrea, ml/min/1.73 m² – GFĀ, kas aprēķināts, izmantojot kreatinīna seruma koncentrācijas

Sievietēm, vecuma kontrolētās parciālās Pīrsona korelācijas, uzrādīja vāju apgrieztu saistību starp GFĀ, kas matemātiski aprēķināts, izmantojot seruma cistatīna C un kreatinīna, vai tikai

cistatīna C koncentrācijas un labās, kā arī kreisās NSTA. Tikai vīriešiem bija vērojamas vājas līdz vidēji ciešas pozitīva korelācijas starp kreisās, kā arī labās NSTA un seruma cistatīna C, kā arī IL - 10 koncentrācijām. Savukārt, neatkarīgi no dzimuma gan KIM-1, gan FGF-21 uzrādīja pozitīvas korelācijas ar labās un kreisās NSTA (skat. 23. Tabula).

23. Tabula

Nieru bioķīmisko rādītāju un nieru sīnusu taukaidu attiecību
parciālās Pīrsona korelācijas

Kontrolējamais faktors: Dalībnieku vecums		sqrt Labās NSTA		sqrt Kreisās NSTA	
		<i>Sievietes</i>	<i>Vīrieši</i>	<i>Sievietes</i>	<i>Vīrieši</i>
sqrt Kreatinīns, μmol/l	r	-0,17	-0,05	0,03	-0,02
	p	0,203	0,715	0,852	0,888
sqrt Cistatīns C, mg/l	r	-0,13	0,25	-0,05	0,35
	p	0,341	0,046	0,742	0,006
eGFĀ-EPIcis&krea, ml/min/1.73 m ²	r	-0,27	-0,12	-0,33	-0,23
	p	0,045	0,370	0,025	0,077
sqrt eGFĀ-EPIcis, ml/min/1.73 m ²	r	-0,25	0,03	-0,23	-0,16
	p	0,048	0,826	0,023	0,223
eGFĀ-EPIkrea, ml/min/1.73 m ²	r	0,14	0,05	-0,05	0,02
	p	0,289	0,679	0,693	0,885
sqrt Hemoglobīns, g/l	r	0,06	0,19	0,06	0,06
	p	0,653	0,141	0,663	0,650
sqrt KIM-1, pg/ml	r	0,40	0,41	0,46	0,51
	p	0,014	0,028	0,034	0,024
sqrt OPN, ng/ml	r	0,05	-0,15	-0,08	-0,03
	p	0,690	0,221	0,526	0,802
sqrt Renīns, ng/ml	r	0,08	0,06	0,11	0,09
	p	0,469	0,619	0,346	0,467
sqrt IL-10 pg/ml	r	0,06	0,31	0,09	0,38
	p	0,654	0,019	0,491	0,018
sqrt FGF-21, pg/ml	r	0,22	0,38	0,32	0,40
	p	0,015	0,003	0,046	0,028

NSTA nieru sīnusa taukaidu attiecība; GFĀ glomerulu filtrācijas ātrums; KIM-1 nieru bojājuma molekula -1; OPN osteopontīns; IL-10 interleikīns-10; FGF- 21 fibroblastu augšanas faktors 21; sqrt kvadrātsaknes transformācija

Daudzfaktoru regresijas analīze atklāja interesantu saistību starp kreisās, kā arī labās NSTA un seruma cistatīna C koncentrāciju. Sievietēm “Modelis B”, kurā iekļāva IP taukaidus un labās NSTA, pozitīvi un ticami ($p < 0,001$) skaidroja $R^2 = 30\%$ seruma cistatīna C vērtību izkliedi, turklāt, labās NSTA šajā modelī inversi skaidroja $R^2 = 16\%$ cistatīna C vērtību izkļiedes; $p = 0,019$. Savukārt, vīriešiem kreisās NSTA ticami ($p = 0,004$) un pozitīvi skaidroja 15% cistatīna C vērtību izkliedi (skat. 24. Tabula).

GFĀ un kreatinīns, kā neatkarīgie mainīgie, neuzrādīja saistību ne ar vienu no modelī iekļautiem taukaidu segmentiem. Hemoglobīns, kas pastarpināti liecina par eritropoetīna sintēzi, uzrādīja saistību tikai ar IP taukaudiem (skat. 24. Tabula).

Nieru bioķīmisko rādītāju saistība ar abdomināliem un nieru sīnusu taukaudiem

Atkarīgais mainīgais	Neatkarīgie mainīgie	β ; p; 95% CI; R ² %	Neatkarīgie mainīgie	β ; p; 95% CI; R ² %
	<i>Sievietes</i>	<i>Sievietes</i>	<i>Vīrieši</i>	<i>Vīrieši</i>
sqrt Kreatinīns, $\mu\text{mol/l}$	-	-	-	-
sqrt Cistatīns C, mg/l	sqrt IP, cm^3 ^A	0,34; p=0,005; (0,002-0,008); 14%	-	-
	sqrt IP, cm^3 ^B	0,45; p<0,001; (0,003-0,010)	sqrt kreisās NSTA	0,35; p=0,004; (0,15-0,75); 15%
	sqrt labās NSTA ^B	-0,29; p=0,019; ((-0,78)-(-0,07)) Modelis B 30%		
eGFĀ-EPIcys&crea, ml/min/1.73 m ²	-	-	-	-
sqrt eGFĀ-EPIcys, ml/min/1.73 m ²	-	-	-	-
eGFĀ-EPIcrea, ml/min/1.73 m ²	-	-	-	-
sqrt Hemoglobīns, g/l	sqrt IP, cm^3	0,41; p=0,001; (0,02-0,08); 24%	-	-
sqrt KIM-1, pg/ml	sqrt kreisās NSTA	0,38; p=0,023; (0,15 -0,47); 26%	sqrt kreisās NSTA	0,43; p=0,009; (0,19-0,65); 29%
sqrt OPN, ng/ml	-	-	-	-
sqrt Renīns, ng/ml	-	-	-	-
sqrt IL-10 pg/ml	-	-	sqrt SC, cm^3	0,35; p=0,012; (0,01-0,08); 13%
sqrt FGF-21, pg/ml	sqrt RP, cm^3 ^A	0,77; p<0,001; (0,47-1,31); 35%	sqrt RP, cm^3	0,54; p<0,001; (0,61-1,47); 33%
	sqrt RP, cm^3 ^B	0,87; p<0,001; (0,40-1,38)	sqrt RP, cm^3 ^B	0,71; p<0,001; (0,31-0,99)
	sqrt kreisais NSTA ^B	0,61; p=0,009; (0,24-0,77) Modelis B 34%	sqrt kreisais NSTA ^B	0,56; p=0,009; (0,29-0,72) Modelis B 30%

Modeļa neatkarīgie mainīgie: SC, IP, RP, labās un kreisās NSTA. Modelis A un B attiecīgi 1. vai 2. lineārās daudzfaktoru regresijas analīzes matemātisko sakarību modelis. GFĀ glomerulu filtrācijas ātrums; KIM-1 nieru bojājuma molekula -1; OPN osteopontīns; IL-10 interleikīns-10; SC subkutānie; IP intraperitoneālie; RP retroperitoneālie taukaudi; NSTA nieres sīnusa taukaidu attiecība; sqrt kvadrātsaknes transformācija

Lineārā daudzfaktoru regresijas analīze neuzrādīja būtisku saistību starp seruma KIM-1 līmeni un labās NSTA ($\beta = 0.06$; $p = 0.750$). Tomēr, kreisās NSTA turpināja uzrādīt būtisku

saistību ar seruma KIM-1 līmeni gan vīriešiem ($\beta = 0.43$; 95% CI (0.19 līdz 0.65); $R^2 = 29\%$; $p = 0.009$), gan arī sievietēm ($\beta = 0.38$; 95% CI (0.15 līdz 0.47); $R^2 = 26\%$; $p = 0.023$). Būtiska saistība starp seruma KIM-1 līmeni un abdominālo taukaudu segmentiem, KMI un VA netika konstatēta (skat. 24. Tabula). Visticamāk, šāda sakarība novērota tikai kreisās nieres sīnusa taukaudiem, jo kreisās nieres sīnusā uzkrājas būtiski lielāks taukaudu tilpums. Seruma KIM-1 saistība ar taukaudu daudzumu nieres sīnusā liecina, ka šis taukaudu depo ir iesaistīts nefronu proksimālo izlocīto kanāliņu epitēlija šūnu bojājumu etioloģijā.

Būtiska saistība konstatēta starp seruma FGF-21 līmeni un kreisās NSTA + RP taukaudiem gan vīriešiem ($\beta = 0.56$; 95% CI (0.29 līdz 0.72); $R^2 = 30\%$; $p = 0.009$), gan sievietēm ($\beta = 0.61$; 95% CI (0.24 līdz 0.77); $R^2 = 34\%$; $p = 0.023$) (skat. 24. Tabula). Seruma FGF-21 koncentrācijas pieaugums nereti literatūrā tiek saistīts ar brūno taukaudu aktivāciju. RP taukaudi nieru vārtu līmenī lielā mērā satur perirenālos taukaudus, kas literatūrā tiek aprakstīti, kā brūnie taukaudi (Svensson *et al.*, 2014). Šis fakts varētu skaidrot to, kāpēc tikai RP un NS taukaudi uzrāda pozitīvu saistību ar FGF-21 seruma līmeni. RP un nieru sīnusu taukaudu pozitīvā saistība ar seruma FGF - 21 koncentrācijas pieaugumu, liecina par minēto taukaudu atšķirīgu endokrīno raksturu, salīdzinot ar pārējiem abdominālo taukaudu segmentiem. IL - 10 uzrādīja pozitīvu saistību ar SC taukaudiem, turklāt, sakarība bija spēkā tikai vīriešiem (skat. 24. Tabula).

4.3.5. Nieru sīnusu taukaudu un seruma adipokīnu saistība

Neatkarīgi no dzimuma un grupēšanas faktora (labās vai kreisās NSTA), netika novērotas būtiskas omentīna, rezistīna vai MCP-1 seruma līmeņa atšķirības starp Taukainās nieres un Kontroles kvartīļu grupām. Tikai vīriešiem seruma leptīna un hemerīna līmeņi bija būtiski augstāki Taukainās nieres grupā, salīdzinot ar Kontroles grupu, neatkarīgi no grupēšanas faktora. (skat. 25. Tabula).

Kopumā pētāmā izlasē varēja novērot, ka vīriešiem, salīdzinot ar sievietēm, seruma leptīna koncentrācija Kontroles kvartīļu grupās bija būtiski zemāka, neatkarīgi no grupēšanas faktora. Šī sakarība izzuda, salīdzinot Taukainās nieres kvartīļu grupas. Dzimuma atkarīga leptīna koncentrācija serumā ir novērota arī citos pētījumos, turklāt, līdzīgi tiek apstiprināts fakts, ka sievietēm seruma leptīna koncentrācija ir augstāka, salīdzinot ar vīriešiem (Ramis *et al.*, 2005). Seruma MCP-1 koncentrācija vīriešiem, salīdzinot ar sievietēm, Kontroles grupās bija būtiski augstāka. MCP-1 gadījumā novērotā sakarība saglabājas arī Taukainās nieres kvartīļu grupās, neatkarīgi no grupēšanas faktora (skat. 25. Tabula).

Seruma adipokīnu līmeņi labās un kreisās nieres sīnusa taukaidu attiecības kvartīļu grupās

Grupēšanas faktors: Labās nieres sīnusa taukaidu attiecība						
Bioķīmiskie rādītāji	Kontrole (n=96) Sievietes	Taukainā niere (n=44) Sievietes	p	Kontrole (n=103) Vīrieši	Taukainā niere (n=37) Vīrieši	p
Omentīns, ng/ml	335,31±111,52	365,21±164,24	0,709	337,59±147,38	286,69±123,51	0,207
Leptīns, ng/ml	2,96 (1,26-6,42)	3,49 (2,71-7,98)	0,349	0,85 (0,30-2,19)***	3,65 (1,14-11,86)	0,005
Hemerīns, ng/ml	43,70 (35,88-56,53)	48,87 (43,65-60,87)	0,146	40,77 (29,99-47,06)	49,25 (36,74-62,43)	0,003
Rezistīns, ng/ml	20,43 (15,77-24,09)	25,26 (21,41-27,09)	0,176	18,74 (15,28-20,73)	16,12 (14,38-21,85)	0,447
MCP-1, pg/ml	443,88 (349,80-529,24)	461,62 (369,53-681,62)	0,759	540,94** (438,90-721,52)	628,05** (428,71-833,14)	0,107
Grupēšanas faktors: Kreisās nieres sīnusa taukaidu attiecība						
Omentīns, ng/ml	338,81±110,33	353,10±166,13	0,807	332,07±147,05	302,26±129,17	0,469
Leptīns, ng/ml	3,29 (1,90-6,92)	2,71 (1,07-3,99)	0,305	0,94 (0,45-2,50)***	3,55 (0,38-13,98)	0,047
Hemerīns, ng/ml	45,54 (36,53-57,18)	45,79 (39,86-58,69)	0,763	40,75 (30,90-47,29)	48,47 (39,06-59,95)	0,008
Rezistīns, ng/ml	20,83 (17,02-24,09)	24,66 (14,76-26,83)	0,569	18,74 (15,23-20,98)	16,35 (14,45-18,90)	0,471
MCP - 1, pg/ml	439,83 (353,67-506,53)	479,02 (358,28-688,33)	0,276	564,26* (439,12-721,52)	585,38+ (467,56-888,76)	0,228

Dati, kas atbilst normālam sadalījumam, atspoguļoti: Vidējā vērtības \pm SD. Dati, kas neatbilst normālam sadalījumam, atspoguļoti: Mediāna un 25^ā, 75^ā procentīle; * Kontrole_{sievietēm} vs. Kontrole_{vīriešiem}; + Taukainā niere_{sievietēm} vs. Taukainā niere_{vīriešiem}. *** $p < 0,001$; **, ++ $p < 0,01$; *, + $p < 0,05$. Grupas salīdzina, izmantojot Manna Vitneja U testu (neparametrisku datu gadījumā) vai nesapāroto Stjūdenta t testu (parametrisku datu gadījumā). MCP-1 monocītu hemoatraktanta proteīns 1

Vecuma kontrolētās parciālās Pīrsona korelācijas uzrādīja vidēji ciešas un pozitīvas saistības vīriešiem starp labās vai kreisās NSTA un hemerīna, kā arī MCP-1 seruma līmeņiem (skat. 26. Tabula).

Seruma adipokīnu līmeņu un nieru sīnusu taukaidu attiecību parciālās Pīrsona korelācijas

Kontrolējošais faktors: Dalībnieku vecums		sqrt Labās NSTA		sqrt Kreisās NSTA	
		Sievietes	Vīrieši	Sievietes	Vīrieši
Omentīns, ng/ml	r	0,02	-0,18	0,01	-0,15
	p	0,867	0,141	0,966	0,201
Leptīns, ng/ml	r	0,15	0,30	0,11	0,17
	p	0,371	0,065	0,495	0,305
Hemerīns, ng/ml	r	0,20	0,45	0,09	0,37
	p	0,079	<0,001	0,453	<0,001
Rezistīns, ng/ml	r	0,13	0,003	-0,01	0,06
	p	0,495	0,985	0,983	0,729
MCP - 1, pg/ml	r	0,08	0,27	0,20	0,35
	p	0,516	0,027	0,085	0,004

NSTA nieres sīnusa taukaidu attiecība; MCP - 1 monocītu hemoatraktanta proteīns 1; sqrt kvadrātsaknes transformācija

Iekļaujot lineārā daudzfaktoru regresijas analizē visus analizējamās abdominālo taukaidu segmentus, nedz labās, nedz arī kreisās NSTA nesaistījās ar adipokīnu seruma līmeņa izmaiņām.

Sievietēm seruma omentīna koncentrācija bija apgriezti saistīta ar SC taukaudu daudzumu, bet leptīna un hemerīna koncentrācijas pozitīvi saistījās ar SC taukaudu daudzumu. Pētījumi liecina, ka SC taukaudi gan sievietēm, gan vīriešiem sekretē būtiski vairāk leptīna, tomēr sievietēm, atšķirībā no vīriešiem, nenovēro SC taukaudu adipocītu hipertrofiju un šie taukaudi raksturojas ar zemāka lipoproteīnu lipāzes aktivitāti (Ramis *et al.*, 2005, Mishra *et al.*, 2013). Tā kā sievietēm dominē SC taukaudu uzkrāšanās tips, tad tas konkrētā pētījuma ietvaros varētu skaidrot seruma leptīna saistību ar SC taukaudu daudzuma pieaugumu. Vīriešiem seruma hemerīna līmenis bija atkarīgs no IP taukaudu daudzuma. Savukārt, tPAI-1 un MCP-1 seruma līmeņi abiem dzimumiem bija pozitīvi saistīti ar IP taukaudu pieaugumu (skat. 27. Tabula). Kopumā, pētījumā analizētie seruma adipokīni neuzrādīja būtiskas saistības ar nieru sīnusa taukaudiem, kas varētu liecināt, ka nieru sīnusu taukaudu depo ir pārāk mazs, lai izraisītu izmaiņas adipokīnu līmeņos serumā.

27. Tabula

Seruma adipokīnu līmeņu saistība ar abdomināliem un nieru sīnusu taukaudiem

Atkarīgais mainīgais	Neatkarīgie mainīgie	β ; p; 95% CI; R ² %	Neatkarīgie mainīgie	β ; p; 95% CI; R ² %
	<i>Sievietes</i>	<i>Sievietes</i>	<i>Vīrieši</i>	<i>Vīrieši</i>
Omentīns, ng/ml	sqrt SC, cm ³	-0,26; p=0,033; ((-9,72)-(-0,42)); 9%	-	-
sqrt Leptīns, ng/ml	sqrt SC, cm ³	0,50; p=0,002; (0,02-0,09); 25%	-	-
sqrt Hemerīns, ng/ml	sqrt SC, cm ³	0,40; p=0,001; (0,03 to 0,12); 14%	sqrt IP, cm ³	0,51; p<0,001; (0,07 to 0,16); 26%
sqrt Rezistīns, ng/ml	-	-	-	-
sqrt MCP - 1, pg/ml	sqrt IP, cm ³	0,25; p=0,039; (0,01-0,50); 5%	sqrt IP, cm ³	0,39; p=0,002; (0,24-0,99); 17%

Modeļa neatkarīgie mainīgie: SC, IP, RP, labās un kreisās NSTA. MCP - 1 monocītu hemoatraktantu proteīns - 1. SC subkutānie; IP intraperitoneālie; RP retroperitoneālie taukaudi; NSTA nieru sīnusa taukaudu attiecība; sqrt kvadrātsaknes transformācija

4.3.6. Nieru sīnusu taukaudu un seruma iekaisuma rādītāju saistība

Dalībnieku atlase laikā, viens no iekļaušanas kritērijiem paredzēja, ka dalībniekiem CRO nedrīkst būt augstāks par E. Gulbja normas noteikto vērtību 8 mg/l, lai izslēgtu no pētījuma dalībniekus, kuriem organismā bijis iekaisīgs process. Tāpēc visa pētījuma dalībnieku grupa uzrādīja CRO vērtības robežās no 0 – 6,1 mg/l.

Neatkarīgi no grupēšanas faktora (labās vai kreisās NSTA), sievietēm Taukainās nieru kvartīļu grupā, salīdzinot ar Kontroles kvartīļu grupu, bija būtiski zemāks IL - 6 un TNF α līmenis. Savukārt, neatkarīgi no dzimuma, CRO seruma līmenis bija augstāks Taukainās nieru kvartīļu grupā, salīdzinot ar Kontroles kvartīļu grupu (skat. 28. Tabula).

Salīdzinot abus dzimumus, vīriešiem bija būtiski augstāks IL - 6 un TNF α seruma līmenis Taukainās nieru kvartīļu grupā, salīdzinot ar Kontroles kvartīļu grupu (skat. 28. Tabula).

Iekaisuma rādītāju līmeņi labās un kreisās nierēs sīnusa taukaidu attiecības kvartīļu grupās

Grupēšanas faktors: Labās nierēs sīnusa taukaidu attiecība						
Bioķīmiskie rādītāji	Kontrole (n=96)	Taukainā niere (n=44)	p	Kontrole (n=103)	Taukainā niere (n=37)	p
	Sievietes	Sievietes		Vīrieši	Vīrieši	
IL - 6, pg/ml	1,48 (1,25-1,94)	1,15 (0,77-1,58)	0,032	1,37 (1,09-1,77)	1,31 (0,89-1,52) ⁺	0,275
TNF α , pg/ml	2,36 (1,84-2,38)	2,08 (1,44-2,19)	0,043	2,30 (1,77-3,18)	2,51 (1,94-3,44)	0,343
CRO, mg/l	0,55 (0,10-1,78)	1,25 (0,48-5,22)	0,042	0,70 (0,20-1,30)	1,35 (0,48-2,35)	0,023
Grupēšanas faktors: Kreisās nierēs sīnusa taukaidu attiecība						
IL - 6, pg/ml	1,42 (1,02-1,84)	1,13 (0,99-1,28)	0,038	1,37 (1,11-1,77)	1,13 (0,94-1,45)	0,155
TNF α , pg/ml	2,51 (1,95-2,88)	1,88 (1,57-2,42)	0,007	2,20 (1,79-3,07)	2,70(1,94-3,51) ⁺	0,198
CRO, mg/l	0,45 (0,10-2,05)	0,90 (0,40-5,22)	0,047	0,70 (0,30-1,30)	0,95 (0,40-1,98)	0,045

Dati atspoguļoti: Mediāna un 25^ā, 75^ā procentīle; + Taukainā niere_{sievietēm} vs. Taukainā niere_{vīriešiem}, + p < 0,05. Grupas salīdzina, izmantojot Manna Vitēja U testu. IL-6 interleikīns-6; TNF α tumoru nekrozes faktors alfa; CRO C reaktīvā olbaltumviela.

Vecuma kontrolētā parciālā Pīrsona korelāciju analīze uzrādīja sievietēm vidēji ciešas un pozitīvas korelācijas starp labās un kreisās NSTA, un seruma CRO līmeni (skat. 29. Tabula).

Seruma iekaisuma rādītāju līmeņu un nieru sīnusu taukaidu attiecību parciālās Pīrsona korelācijas

Kontrolējošais faktors: Dalībnieku vecums		sqrt Labās NSTA		sqrt Kreisās NSTA	
		Sievietes	Vīrieši	Sievietes	Vīrieši
IL - 6, pg/ml	r	-0,25	-0,20	-0,05	-0,163
	p	0,107	0,190	0,734	0,291
TNF α , pg/ml	r	-0,10	-0,04	-0,13	-0,01
	p	0,541	0,818	0,394	0,951
CRO, mg/l	r	0,37	0,18	0,37	0,17
	p	0,005	0,161	0,005	0,191

NSTA nierēs sīnusa taukaidu attiecība; IL - 6 interleikīns - 6; TNF α tumoru nekrozes faktors alfa; CRO C reaktīvā olbaltumviela; sqrt kvadrātsaknes transformācija

Lineārā daudzfaktoru regresijas analīze liecināja, ka, neatkarīgi no dzimuma, R² = 24 - 33% gadījumu, CRO un TNF α seruma līmeņa izmaiņas, skaidrojamas ar IP taukaidu daudzuma pieaugumu. Savukārt, tikai vīriešiem, IL-6 seruma līmeņa pieaugums R² = 9% gadījumu skaidrojams ar SC taukaidu daudzuma pieaugumu (skat. 30. Tabula).

Līdzīgi, kā adipokīnu gadījumā, iegūtie rezultāti liecina, ka pētījumā analizētie seruma iekaisuma rādītāji neuzrāda būtiskas saistības ar nierēs sīnusa taukaudiem, kas varētu liecināt, ka nieru sīnusu taukaidu depo ir pārāk mazs, lai izraisītu izmaiņas iekaisuma rādītāju līmeņos serumā.

4.3.7. Nieru sīnusu taukaidu un seruma adhēzijas molekulu saistība

Kopumā vīriešu Kontroles kvartīļu grupa, salīdzinot ar sieviešu Kontroles kvartīļu grupu, uzrādīja būtiski augstāku seruma adhēzija molekulu līmeni. Tomēr būtiskas seruma adhēzijas

molekulu koncentrācijas izmaiņas, salīdzinot Kontroles un Taukainās nierēs kvartīļu grupas, netika konstatētas nedz sievietēm, nedz vīriešiem (skat. 31. Tabula).

30. Tabula

Seruma iekaisuma rādītāju līmeņu saistība ar abdomināliem un nieru sīnusu taukaudiem

Atkarīgais mainīgais	Neatkarīgie mainīgie	β ; p; 95% CI; R ² %	Neatkarīgie mainīgie	β ; p; 95% CI; R ² %
	<i>Sievietes</i>	<i>Sievietes</i>	<i>Vīrieši</i>	<i>Vīrieši</i>
sqrt IL - 6, pg/ml	-	-	sqrt SC, cm ³ ^A	0,32; p=0,020; (0,01-0,08); 9%
TNF α , pg/ml	sqrt IP, cm ³	0,52; p=0,035; (0,32-0,79); 28%	sqrt IP, cm ³	0,64; p=0,015; (0,33-0,99); 33%
sqrt CRO, mg/l	sqrt IP, cm ³	0,49; p<0,001; (0,07-0,20); 24%	sqrt IP, cm ³	0,52; p<0,001; (0,10-0,26); 28%

Modeļa neatkarīgie mainīgie: SC, IP, RP, labās un kreisās NSTA. Modelis A un B attiecīgi 1. vai 2. lineārās daudzfaktoru regresijas analīzes matemātisko sakarību modelis. IL-6 interleikīns-6; TNF α tumoru nekrozes faktors alfa; CRO C reaktīvā olbaltumviela; SC subkutānie; IP intraperitoneālie; RP retroperitoneālie taukaudi; NSTA nierēs sīnusa taukaudu attiecība; sqrt kvadrātsaknes transformācija

31. Tabula

Adhēzijas molekulu līmeņi labās un kreisās nierēs sīnusa taukaudu attiecības kvartīļu grupās

Grupēšanas faktors: Labās nierēs sīnusa taukaudu attiecība						
Bioķīmiskie rādītāji	Kontrole (n=96) <i>Sievietes</i>	Taukainā niere (n=44) <i>Sievietes</i>	p	Kontrole (n=103) <i>Vīrieši</i>	Taukainā niere (n=37) <i>Vīrieši</i>	p
eSelektīns, ng/ml	49,57 (37,69-72,21)	64,50 (40,00-80,00)	0,26	56,15* (39,12-73,08)	76,92 (42,69-81,17)	0,01
sICAM, ng/ml	130,10 (104,08-157,99)	141,15 (101,34-179,85)	0,39	148,60* (127,69-170,56)	153,01 (121,87-189,54)	0,62
sVCAM, ng/ml	1042,14 (898,75-1198,99)	1089,55 (928,84-1279,20)	0,29	1115,77* (1039,47-1256,94)	1087,00 (1024,20-1267,78)	0,81
Grupēšanas faktors: Kreisās nierēs sīnusa taukaudu attiecība						
eSelektīns, ng/ml	49,57 (39,58-71,54)	64,50 (35,97-78,77)	0,34	59,61* (42,69-79,15)	60,37 (41,06-77,31)	0,98
sICAM, ng/ml	132,05 (105,26-162,87)	123,34 (101,34-171,45)	0,99	150,73* (130,30-176,95)	148,77 (116,11-170,36)	0,27
sVCAM, ng/ml	1026,57 (907,05-1167,75)	1096,77 (925,58-1377,97)	0,12	1121,43* (1040,45-1265,87)	1051,47 (1011,23-1227,77)	0,21

*Dati atspoguļoti: Mediāna un 25^ā, 75^ā procentīle; * Kontrole_{sievietēm} vs. Kontrole_{vīriešiem}, * p < 0,05. Grupas salīdzina, izmantojot Manna Vitneja U testu. sICAM-1 intracelulārā adhēzijas molekula; sVCAM-1 vaskulārā adhēzijas molekula*

Līdzīgi, netika konstatētas būtiskas vecuma kontrolētas parcīālās Pīrsona korelācijas starp labās vai kreisās NSTA un adhēzijas molekulu seruma līmeņu izmaiņām (skat. 32. Tabula).

Lineārā daudzfaktoru regresijas analīze liecināja, ka seruma adhēzijas molekulu līmeņu izmaiņas nesaistās ar nieru sīnusu taukaudu daudzuma izmaiņām. eSelektīna seruma līmeņa pieaugums gan sievietēm, gan vīriešiem bija skaidrojams ar IP taukaudu daudzuma pieaugumu vidēji R² = 14 – 22% gadījumu (p = 0,001). Savukārt, vīriešiem R² = 16% gadījumu (p = 0,006), sICAM seruma līmeņa paaugstināšanās, bija skaidrojama ar RP taukaudu daudzuma pieaugumu (skat. 33. Tabula).

**Seruma adhēzijas molekulu līmeņu un nieru sīnusu taukaudu attiecību
parciālās Pīrsona korelācijas**

Kontrolējošais faktors: Dalībnieku vecums		sqrt Labās NSTA		sqrt Kreisās NSTA	
		<i>Sievietes</i>	<i>Vīrieši</i>	<i>Sievietes</i>	<i>Vīrieši</i>
sqrt eSelektīns, ng/ml	r	0,12	0,24	0,12	0,24
	p	0,340	0,060	0,340	0,060
sqrt sICAM ng/ml	r	0,06	0,08	0,05	-0,01
	p	0,613	0,517	0,674	0,932
sqrt sVCAM ng/ml	r	0,20	-0,05	0,17	-0,10
	p	0,303	0,703	0,143	0,398

*NSTA nieres sīnusa taukaudu attiecība; sICAM-1 intracellulārā adhēzijas molekula;
sVCAM-1 vaskulārā adhēzijas molekula; sqrt kvadrātsaknes transformācija*

Seruma adhēzijas molekulu līmeņu saistība ar abdomināliem un nieru sīnusu taukaudiem

Atkarīgais mainīgais	Neatkarīgie mainīgie	β ; p; 95% CI; R ² %	Neatkarīgie mainīgie	β ; p; 95% CI; R ² %
	<i>Sievietes</i>	<i>Sievietes</i>	<i>Vīrieši</i>	<i>Vīrieši</i>
sqrt eSelektīns, ng/ml	sqrt IP, cm ³	0,39; p=0,001; (0,07-0,25); 14%	sqrt IP, cm ³	0,47; p<0,001; (0,09-0,25); 21%
sqrt sICAM ng/ml	-	-	sqrt RP, cm ³	0,34; p=0,006; (0,08-0,45); 16%
sqrt sVCAM ng/ml	-	-	-	-

*Modeļa neatkarīgie mainīgie: SC, IP, RP, labās un kreisās NSTA. sICAM-1 intracellulārā adhēzijas molekula; sVCAM-1 vaskulārā adhēzijas molekula; SC subkutānie; IP intraperitoneālie; RP retroperitoneālie taukaudi;
NSTA nieres sīnusa taukaudu attiecība; sqrt kvadrātsaknes transformācija*

4.3.8. Šķērsriezuma pētījuma parametru savstarpējās saistības

Šajā nodaļā aplūkotas savstarpējās saistības starp svarīgākajiem pētījuma rādītājiem (rādītāji, kas uzrādīja saistības ar nieru sīnusu taukaudiem), kas analizēti iepriekšējās nodaļās (gurnu apkārtmērs; ABL-H; ZBL-H; Cistatīns C; KIM-1 un FGF-21). Tā kā galvenās nieru funkcijas ir asiņu filtrācija un asinsspiediena regulēšana, tad papildus analizē iekļauti tādi rādītāji, kā sistoliskais un diastoliskais asinsspiediens, renīns, leptīns un eGF $\bar{A}_{EPICisC\&krea}$ (iepriekš tiešas saistības starp šiem rādītājiem un nieru sīnusu taukaudiem netika atrastas). Šķērsriezuma pētījuma savstarpējo pētāmo parametru saistības analizētas, pielietojot vecuma kontrolētās parciālās Pīrsona korelācijas (skat. 34. Tabula). Savukārt, lai pārliecinātos par savstarpēji korelējošo parametru ietekmes svaru, atkārtoti izmantota lineārā daudzfaktoru regresijas analīze (skat. 35. Tabula). Lineārā daudzfaktoru regresijas analīzē modeļi veidoti, balstoties uz savstarpēji korelējošiem parametriem.

Neatkarīgi no dzimuma, taukaudu masas pieaugums kreisās nieres sīnusā būtiski un pozitīvi saistījās ar seruma KIM-1 līmeni (skat. 22. Tabula). Tālākā rezultātu analīze liecināja, ka vīriešiem

eGFĀ_{EPIcicC&krea} uzrāda būtisku apgrieztu saistību ar seruma KIM-1 koncentrācijas izmaiņām: seruma KIM-1 pieaugums $R^2 = 21\%$ gadījumā saistās ar GFĀ samazinājumu. Savukārt, sievietēm, GFĀ samazinājums $R^2 = 14\%$ gadījumu saistās ar Cistatīna C koncentrācijas pieaugumu. Turklāt, cistatīna C pieaugums gan sievietēm, gan vīriešiem pozitīvi saistās ar KIM-1 seruma līmeņa pieaugumu (attiecīgi $R^2 = 21\%$ un $R^2 = 12\%$) (skat. 35. Tabula).

Neatkarīgi no dzimuma, taukaidu masas pieaugums kreisās nieres sīnūsā būtiski un pozitīvi saistījās ar seruma FGF-21 līmeni (skat. 22. Tabula). Papildus, FGF-21 koncentrācijas pieaugums serumā apgriezti prognozēja eGFĀ_{EPIcicC&krea} palēnināšanos abiem dzimumiem (sievietēm: $R^2 = 17\%$; vīriešiem: $R^2 = 29\%$ gadījumu). Tikai vīriešiem seruma FGF-21 līmenis apgriezti $R^2 = 38\%$ gadījumu prognozēja seruma ABL-H līmeņa pazemināšanos un tieši saistījās ar gurnu apkārtmēra palielinājumu ($R^2 = 25\%$) (skat. 35. Tabula).

Antropometrisko parametru un NSTA saistības analīze liecināja, ka sievietēm ar platāku gurnu apkārtmēru būtiski mazāk taukaidu uzkrājās nieru sīnosos (skat. 17. Tabula). Analizējot tālāko parametru savstarpējo saistību varēja redzēt, ka platāks gurnu apkārtmērs, neatkarīgi no dzimuma, saistījās ar būtiski zemāku ABL-H seruma līmeni (sievietēm: $R^2 = 17\%$; vīriešiem: $R^2 = 15\%$ gadījumā). Tikai sievietēm novērota būtiska un tiešas saistība starp gurnu apkārtmēru un seruma leptīna līmeni $R^2 = 17\%$ (skat. 35. Tabula).

Seruma renīna līmenis tiešas saistības ar nieru sīnosu taukaidu daudzumu neuzrādīja (skat. 24. Tabula). Tomēr analizējot parametru savstarpējās saistības, sievietēm seruma KIM-1 līmenis uzrādīja būtiskas un tiešas saistības ar seruma renīna līmeni ($R^2 = 19\%$), bet vīriešiem būtiskas un tiešas saistības konstatētas starp seruma cistatīna C un renīna līmeni ($R^2 = 13\%$) (skat. 35. Tabula).

Netiešā saistība starp nieru sīnosu taukaidu tilpuma pieaugumu, glomerulu filtrācijas ātruma samazināšanos un seruma cistatīna C koncentrācijas pieaugumu, varētu liecināt par to, ka nieru sīnosu taukaudi fiziski kompresējot zema spiediena tubulārās struktūras nierē, paaugstina nieres hidrostatisko spiedienu un samazina efektīvo filtrācijas spiedienu glomerulā, kā rezultāta GFĀ palēninās.

Šķērsriezuma pētījuma būtisko parametru savstarpējās vecuma kontrolētās Pīrsona korelācijas

		sqrt KIM-1, pg/ml	sqrt FGF-21, ng/ml	sqrt ABL-H, mmol/l	sqrt ZBL-H, mmol/l	GA, cm	sqrt Cistatīns C, mg/l	sqrt KIM-1, pg/ml	sqrt FGF-21, ng/ml	sqrt ABL-H, mmol/l	sqrt ZBL-H, mmol/l	GA, cm	sqrt Cistatīns C, mg/l
Sievietes							Vīrieši						
sqrt KIM-1, pg/ml	r												
	p												
sqrt FGF-21, ng/ml	r	0,049						0,075					
	p	0,669						0,649					
sqrt ABL-H, mmol/l	r	0,082	-0,158					0,015	-0,389				
	p	0,488	0,173					0,922	0,001				
sqrt ZBL-H, mmol/l	r	-0,187	-0,033	-0,023				0,032	-0,052	-0,012			
	p	0,113	0,775	0,830				0,828	0,652	0,917			
GA, cm	r	-0,025	0,144	-0,313	0,091			0,152	0,298	-0,433	0,122		
	p	0,840	0,215	0,004	0,422			0,326	0,015	0,001	0,923		
sqrt Cistatīns C, mg/l	r	0,326	-0,164	-0,017	-0,060	0,249		0,255	-0,082	0,018	-0,075	0,125	
	p	0,037	0,173	0,886	0,613	0,032		0,011	0,513	0,885	0,533	0,299	
SAS, mmHg	r	0,001	0,017	-0,151	-0,015	0,351	0,122	-0,245	0,258	-0,168	0,195	0,437	-0,120
	p	0,992	0,884	0,891	0,891	0,004	0,300	0,117	0,039	0,148	0,091	0,001	0,318
DAS, mmHg	r	-0,049	-0,164	-0,281	-0,069	0,394	0,253	0,004	0,253	-0,285	0,178	0,395	-0,193
	p	0,691	0,985	0,044	0,541	0,001	0,030	0,979	0,035	0,013	0,124	0,001	0,106
sqrt Renīns, ng/ml	r	0,452	0,034	-0,005	-0,150	-0,103	0,108	0,398	-0,038	-0,033	0,104	-0,002	0,314
	p	0,001	0,765	0,961	0,165	0,359	0,358	0,002	0,757	0,772	0,356	0,985	0,008
eGFĀ- EPIcis&krea, ml/min/1.73 m ²	r	0,114	-0,325	-0,057	-0,085	-0,146	-0,423	-0,388	-0,28	0,102	-0,231	-0,167	-0,456
	p	0,358	0,020	0,615	0,425	0,202	0,012	0,008	0,019	0,376	0,061	0,150	0,015
Leptīns, ng/ml	r	-0,123	-0,27	0,003	-0,172	0,323	0,355	0,265	0,347	-0,333	0,179	0,197	-0,144
	p	0,442	0,011	0,985	0,227	0,031	0,029	0,164	0,026	0,032	0,225	0,199	0,376

KIM-1 nieru bojājuma molekula 1; FGF-21 fibroblastu augšanas faktors-21; ABL-H un ZBL-H augsta un zema blīvuma lipoproteīna holesterols; GA gurnu apkārtmērs; SAS un DAS sistoliskais un diastoliskais asinsspiediens; GFĀ glomerulu filtrācijas ātrums; sqrt kvadrātsaknes transformācija

Šķersgriezuma pētījuma būtisko parametru savstarpējās saistības lineārās daudzfaktoru regresijas modeļos

*Atkarīgais mainīgais	Modelī iekļautie neatkarīgie mainīgie	Neatkarīgie mainīgie, kas saistās ar atkarīgo mainīgo	β ; p; 95% CI; R ² %	Modelī iekļautie neatkarīgie mainīgie	Neatkarīgie mainīgie, kas saistās ar atkarīgo mainīgo	β ; p; 95% CI; R ² %
sqrt KIM-1, pg/ml	Sievietes sqrt Cistatīns C; sqrt Renīns;	Sievietes sqrt Renīns ^A	Sievietes 0,37; p=0,006 (1,38-7,71); 19%	Vīrieši sqrt eGFA-EPI _{cis&krea} ; sqrt Renīns;	Vīrieši sqrt eGFA-EPI _{cis&krea} ^A	Vīrieši -0,42; p=0,007 ((-0,25)-(-0,05)); 21%
		sqrt Cistatīns C ^B	0,32; p=0,021 (0,55-0,70); 21%		sqrt Cistatīns C ^B	0,29; p=0,003 (0,12-0,59); 12%
sqrt FGF-21, ng/ml	sqrt eGFA-EPI _{cis&krea} sqrt Leptīns	sqrt eGFA-EPI _{cis&krea}	-0,35; p=0,021 ((-0,51)-(-0,10)); 17%	sqrt ABL-H; sqrt GA; sqrt SAS; sqrt DAS; sqrt Leptīns; sqrt eGFA-EPI _{cis&krea}	sqrt ABL-H ^A	-0,69; p<0,001 ((-27,09)- (-10,01)); 38%
				sqrt eGFA-EPI _{cis&krea} ^B	-0,39; p<0,001 ((-0,63)-(-0,05)); 20%	
sqrt ABL-H, mmol/l	sqrt GA; sqrt DAS	sqrt GA ^A	-0,32; p=0,04 ((-0,008)-(-0,02)); 17%	sqrt GA; sqrt DAS; sqrt FGF- 21; sqrt Leptīns	sqrt GA ^A	-0,65; p<0,001 ((-0,17)-(-0,007)); 42%
					sqrt FGF- 21 ^B	-0,52; p=0,04 ((-0,02)-(-0,01)); 29%
sqrt ZBL-H, mmol/l	-	-	-	-	-	-
GA, cm	sqrt ABL-H; sqrt Cistatīns C; sqrt SAS; sqrt DAS; sqrt Leptīns	sqrt Leptīns ^A	0,49; p=0,002 (3,79-15,06); 27%	sqrt ABL-H; sqrt FGF- 21; sqrt SAS; sqrt DAS	sqrt FGF- 21 ^A	0,47; p<0,001 (0,43-1,20); 25%
					sqrt ABL-H ^B	-0,28;p=0,012 ((-29,99)-(-10,11)); 15%
sqrt Cistatīns C, mg/l	sqrt KIM-1; sqrt DAS; GA; sqrt eGFA-EPI _{cis&krea}	eGFA-EPI _{cis&krea} ^A	-0,27; p=0,039 ((-0,003)-(-0,001)); 14%	sqrt Renīns; sqrt eGFA- EPI _{cis&krea}	sqrt Renīns ^A	0,27; p=0,004 (0,73-0,85); 13%

A; B; – prioritārā saistību secība, kādā analizējamiem faktori iekļauti lineārās daudzfaktoru regresijas modelī. KIM-1 nieru bojājuma molekula 1; FGF-21 fibroblastu augšanas faktors- 21; ABL-H un ZBL-H augsta un zema blīvuma lipoproteīna holesterols; GA gurnu apkārtmērs; SAS un DAS sistoliskais un diastoliskais asinsspiediens; GFĀ glomerulu filtrācijas ātrums; sqrt kvadrātsaknes transformācija

* Kā atkarīgie mainīgie regresijas modeļos izvēlēti tie rādītāji, kuri uzrādīja saistību ar nieru sīmus taukaudiem.

4.4. Prospektīvā pētījuma rezultāti

Vienu gadu ilgā, prospektīvā pētījumā piedalījās 40 personas (20 vīrieši un 20 sievietes), kurām kreisās NSTA bija lielāka par 75⁻¹⁰ procentīli no kopējās šķērsriezuma pētījuma grupas. Papildus, radiologs - diagnosts šķērsriezuma pētījuma slēdzienā bija devis šīm personām atzinumu par iniciālu aknu steatozi. Vidējās aknu blīvuma vērtības neuzrādīja būtiskas korelācijas ($r = 0,11$, $p = 0,478$) ar nieru sīnusu taukaidu tilpumiem. Lineārās daudzfaktoru regresijas analīze liecināja par būtisku un apgrieztu saistību starp IP taukaidu daudzumu un aknu blīvumu ($\beta = 0,67$, $p = 0,002$; CI ((- 0,87)- (- 0,11); $R^2 = 0,38\%$). Saistība bija apgriezta, jo palielinoties taukaidu daudzumam aknās, aknu blīvuma vērtības (HV) samazinājās vai, smagākos gadījumos, kļuva negatīvas (Silina *et al.*, 2017).

Vidējais vecums prospektīvā pētījuma sākumā sieviešu grupā bija $34,58 \pm 3,63$ gadi un vīriešu grupā $35,84 \pm 4,57$ gadi. Statistiski būtiskas atšķirības starp pētāmajiem parametriem prospektīvā pētījuma sākumā, salīdzinot Iedarbības grupu, kas turpmāko gadu saņēma īsziņas ar veselīga dzīvesveida rekomendācijām un Kontroles grupu (grupa, kas šādas īsziņas nesaņēma), netika konstatētas (skat. 36. Tabula). Vecuma un dzimuma kontrolētas statistiski ticamas atšķirības netika konstatētas arī savstarpēji salīdzinot Kontroles un Iedarbības grupu sākuma, un beigu punktus (skat. 36. Tabula). Var secināt, ka īsziņas ar veselīga dzīvesveida rekomendācijām pētāmo personu grupā nesniedza statistiski ticamu efektu.

36. Tabula

Prospektīvā pētījuma dalībnieku kopējais raksturojums un abdominālo taukaidu mērījumi

Mērījumi	Iedarbība (Īsziņa)		Nav iedarbības	
	Sākums n=20	Beigas n=20	Sākums n=20	Beigas n=20
ĶMI, kg/m ²	35.68±4.31	33.24±3.51	35.86±6.88	34.77±7.37
VA, cm	107.5± 11.37	103.30±9.14	106.71±12.58	102.04±13.82
RP taukaudi, cm ³	76.50±35.02	74.78±34.89	75.01±30.15	74.51±28.69
IP taukaudi, cm ³	245.9± 75.90	238.44±74.66	244.45±69.91	231.06±77.76
SC taukaudi, cm ³	300.0± 132.99	280.56±112.77	333.42±174.61	275.88±120.27
Kreisās NS taukaudi, cm ³	3.56(2.96,6.95)	3.33(2.78,6.37)	3.50(1.25, 4.09)	3.65(1.03, 4.01)
Labās NS taukaudi, cm ³	3.07(1.00,4.56)	2.83(1.24, 4.65)	3.33(0.39, 2.62)	2.40(0.37, 3.11)
KIM - 1,pg/ml	150.37 (69.39,290.96)	137.61 (47.67, 238.83)	159.54 (43.41, 197.10)	147.91 (56.26, 184.13)
FGF - 21,pg/ml	198.41 (160.32, 475.06)	177.25 (132.14, 412.11)	209.52 (176.12, 499.27)	180.33 (143.17, 398.19)
ABL - H, mmol/l	1.25 (0.96, 1.39)	1.29 (1.01, 1.45)	1.27 (1.09, 1.50)	1.37 (1.15, 1.68)
ZBL - H, mmol/l	3.02 (2.83, 3.87)	3.32 (2.78, 3.90)	3.15 (2.51, 3.97)	3.41 (2.61, 3.80)

Neparametriskie dati prezentēti, kā mediāna un 25^ā, 75^ā procentīli, parametriskie dati prezentēti, kā vidējā vērtība ±SD.

ĶMI ķermeņa masas indekss; VA vidukļa apkārtmērs; SC subkutānie taukaudi; IP Intraperitoneālie taukaudi;

RP retroperitoneālie taukaudi; NS nieru sīnusa taukaudi; KIM-1 nieru bojājuma molekula -1;

FGF-21 fibroblastu augšanas faktors – 21; ABL-H un ZBL-H augsta un zema blīvuma lipoproteīna holesterols.

p vērtības tabulā nav norādītas, jo netika konstatētas statistiski ticamas atšķirības

4.4.1. Viscerālo un nieru sīnusu taukaudu saistība

Lai izvērtētu, kā nieru sīnusu un viscerālo taukaudu daudzuma izmaiņas ietekmē citus pētījuma parametrus, turpmākā datu analizē, analizētas relatīvas vērtības - taukaudu segmentu tilpuma procentuālās izmaiņas dinamikā (viena gada griezumā) (“Beigas”/“Sākums” x 100%), tās apzīmējot ar simbolu Δ (%). Tā kā šķērsriezuma pētījums neapstiprināja nieru sīnusu taukaudu tilpuma saistību ar atbilstošās nieres tilpumu, kā arī netika konstatētas būtiskas ($p > 0,05$) nieru tilpuma izmaiņas dinamikā, tad prospektīvā pētījumā izmantotas nieru sīnusu taukaudu tilpuma izmaiņas dinamikā, neattiecinot nieru sīnusu taukaudu tilpumus pret atbilstošās nieres tilpumu. Jāatzīmē, ka prospektīvā pētījuma daļā netika pielietota lineārā daudzfaktoru regresijas analīze, jo dalībnieku skaits bija nepietiekams.

Labās un kreisās nieres sīnusa taukaudu daudzums pozitīvi korelēja ar viscerālo taukaudu daudzumu gan prospektīvā pētījuma sākumā, gan beigās. Pozitīvas korelācijas konstatētas arī starp labās un kreisās nieres sīnusu, un viscerālo taukaudu procentuālām izmaiņām prospektīvā pētījuma laikā (skat. 37. Tabula).

Prospektīvā pētījuma rezultāti liecina, ka salīdzinot ar Kontroles grupu (viscerālo taukaudu samazinājums $< 5\%$; Grupa 1), klīniski būtisks viscerālo taukaudu pieaugums ($> 5\%$; Grupa 3) saistījās ar būtisku ($p < 0.05$) taukaudu daudzuma pieaugumu gan kreisās (skat. 23. Attēls a.), gan labās nieres sīnusā (skat. 23. Attēls b.). Savukārt, klīniski būtisks ($> 5\%$; Grupa 2) viscerālo taukaudu samazinājums, nesaistījās ar būtisku ($p > 0.05$) taukaudu daudzuma samazinājumu nedz kreisās, nedz labās nieres sīnusā (skat. 23. Attēls).

37. Tabula

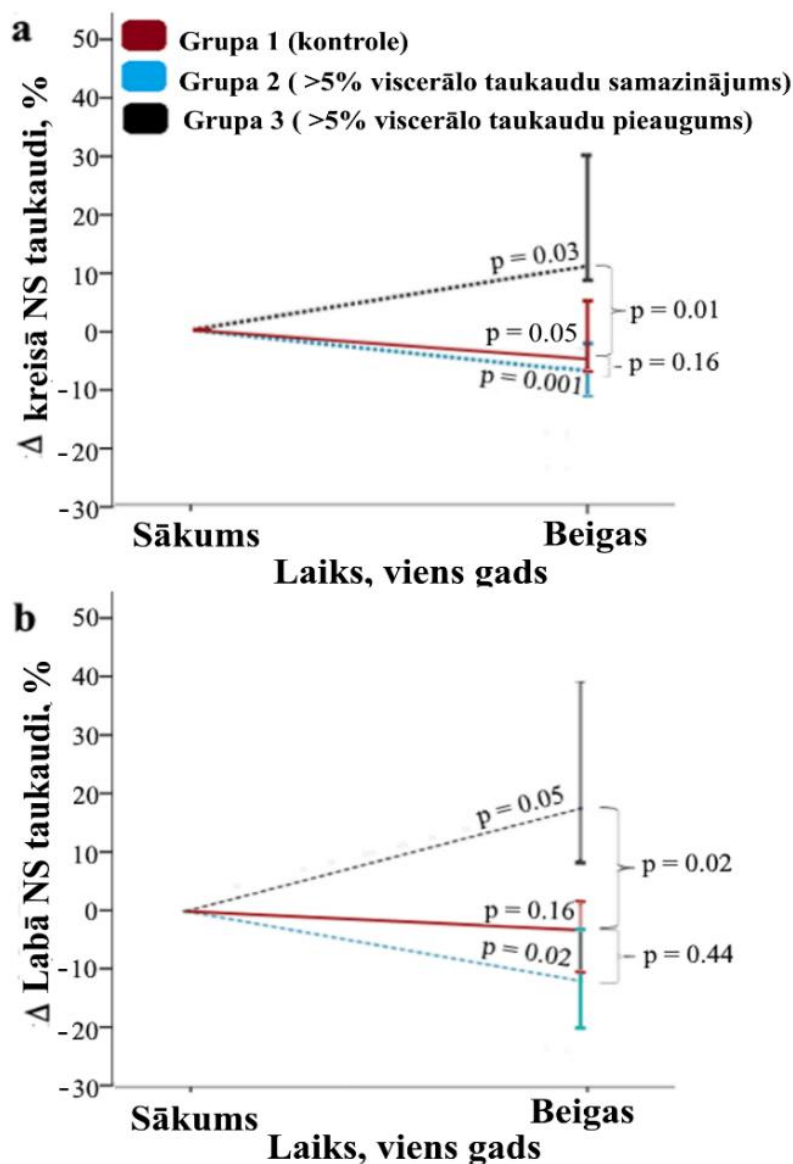
Vecuma un dzimuma kontrolētās parciālās Pīrsona korelācijas (r) starp viscerāliem un nieres sīnusa taukaudiem prospektīvā pētījumā ($n_{\text{Kopā}} = 40$)

	Viscerālie taukaudi Sākums, cm^3	Viscerālie taukaudi Beigas, cm^3	Δ Viscerālie taukaudi, %
Labās NS Sākums, cm^3	0.82 ***		
Kreisās NS Sākums, cm^3	0.79***		
Labās NS Beigas, cm^3		0.76***	
Kreisās NS Beigas, cm^3		0.78***	
Δ Labās NS, %			0.65***
Δ Kreisās NS, %			0.71***

*Δ procentuālā izmaiņa no sākuma; NS nieres sīnusa taukaudi. *** $p < 0.001$.*

4.4.2. Nieru sīnusu taukaudu, seruma KIM-1 un FGF-21 saistība

Prospektīvā pētījuma mērķis bija apstiprināt šķērsriezuma pētījuma rezultātus: Vai seruma KIM-1 un FGF-21 līmeņa izmaiņas saistās ar abdominālo vai nieru sīnusu taukaudu daudzuma izmaiņām. Seruma KIM-1 un FGF-21 līmeņiem aprēķinātas procentuālās izmaiņas gada griezumā (“Beigas”/“Sākums” x 100%), tās apzīmējot ar simbolu Δ (%) ($\Delta\text{KIM-1}$ un $\Delta\text{FGF-21}$).



23. Attēls. Kreisās (a) un labās (b) nieres sīnusa taukaudu tilpuma izmaiņas (%) prospektīvā pētījumā, balstoties uz viscerālo taukaudu klīniski būtisku (> 5%) pieaugumu vai samazinājumu.

Vidējā vērtība punktā "Sākums" izvēlēta, kā relatīva vērtība - 0%. p vērtības, kas attēlotas uz melnās, sarkanās un zilās līnijas norāda atšķirību starp punktiem "Sākums" un "Beigas" (Vilkoksona rangu tests). p vērtība pie figūriekavām norāda atšķirību pētījuma beigās starp kontroli un grupām, kur viscerālo taukaudu samazinājums vai pieaugums bijis būtisks (> 5%) (Manna Vitneja U tests)

Δ KIM-1 uzrādīja pozitīvas, vidēji ciešas dzimuma un vecuma kontrolētas Spīrmana korelācijas tikai ar Δ labās un Δ kreisās nieres sīnusu taukaudu daudzumu. Attiecīgi, var apgalvot, ka šķērsriezuma un prospektīvais pētījums apstiprina pozitīvu saistību starp taukaudu daudzumu nieru sīnosos un seruma KIM-1 līmeni. Abdominālo taukaudu segmenti (Δ ASC, Δ IP, Δ RP) šādu saistību neuzrādīja (skat. 38. Tabula).

Δ FGF-21 uzrādīja pozitīvas, vidēji ciešas dzimuma un vecuma kontrolētas Spīrmana korelācijas ar Δ kreisās nieres sīnusa un Δ RP taukaudu daudzumu (skat. 38. Tabula). Arī šī saistība apstiprina šķērsriezuma pētījumā iegūtos rezultātus.

Dzimuma un vecuma kontrolētās Spīrmana korelācijas starp dažādu taukaidu segmentu tilpumiem, Δ KIM-1 un Δ FGF-21 līmeņu procentuālām izmaiņām

		Δ KIM-1, %	Δ FGF-21, %
Δ RP, %	r	0.19	0.61
	p	0.609	0.002
Δ IP, %	r	0.21	0.14
	p	0.510	0.110
Δ SC, %	r	0.16	0.14
	p	0.667	0.091
Δ Kreisā NS, %	r	0.69	0.47
	p	0.031	0.044
Δ Labā NS, %	r	0.61	0.36
	p	0.039	0.051

Δ procentuālā izmaiņa no sākuma punkta; SC subkutānie taukaudi; IP Intrapertoneālie taukaudi; RP retroperitoneālie taukaudi; NS nieres sīnusa taukaudi; KIM-1 nieru bojājuma molekula -1; FGF-21 fibroblastu augšanas faktors - 21

4.4.3. Nieru sīnusu taukaidu, seruma augsta un zema blīvuma lipoproteīna holesterīnu līmeņu saistība

Neatkarīgi no dzimuma, Δ RP un Δ kreisās nieres sīnusa taukaidu daudzuma pieaugums uzrādīja pozitīvu saistību ar seruma Δ ABL-H līmeni (skat. 39. Tabula). Šķērsgriezuma pētījuma rezultāti uzrādīja pozitīvu saistību starp seruma ABL-H līmeni un taukaidu daudzuma pieaugumu nieru sīnos, kas vienlaicīgi kombinējās ar SC taukaidu tilpuma samazinājumu (skat. 21. Tabula). Kopumā prospektīvais pētījums apstiprināja šķērsgriezuma pētījumā iegūtos datus (skat. 21. Tabula) - sievietēm taukaidu daudzums nieres sīnosā pozitīvi saistās ar seruma ABL-H līmeni. Saistība starp seruma ZBL-H un nieru sīnusu taukaudiem prospektīvā pētījumā netika apstiprināta (skat. 39. Tabula).

Dzimuma un vecuma kontrolētās Spīrmana korelācijas starp dažādu taukaidu segmentu tilpumiem, Δ ABL-H un Δ ZBL-H līmeņu procentuālām izmaiņām

		Δ ABL-H, %	Δ ZBL-H, %
Δ RP, %	r	0.33	0.20
	p	0.047	0.244
Δ IP, %	r	0.03	0.14
	p	0.985	0.339
Δ SC, %	r	0.212	0.18
	p	0.207	0.271
Δ Kreisā NS, %	r	0.28	0.05
	p	0.049	0.784
Δ Labā NS, %	r	0.26	0.13
	p	0.059	0.441

Δ procentuālā izmaiņa no sākuma punkta; SC subkutānie taukaudi; IP Intrapertoneālie taukaudi; RP retroperitoneālie taukaudi; NS nieres sīnusa taukaudi; ABL-H un ZBL-H augsta un zema blīvuma lipoproteīna holesterīns

4.4.4. Nieru sīnusu taukaudu un gurnu apkārtmēra saistība

Šķērsriezuma pētījuma rezultāti liecināja, ka sievietēm ar zemādas glutoefemorālo taukaudu depoziiju, novērojams mazāks taukaudu daudzums nieru sīnusus (skat. 17. Tabula). Prospektīvā pētījuma rezultāti šādu saistību neapstiprināja, uzrādot pozitīvas korelācijas starp gurnu apkārtmēru un visiem abdominālo taukaudu segmentiem (skat. 40. Tabula).

40. Tabula

Dzimuma un vecuma kontrolētās Spīrmana korelācijas starp dažādu taukaudu segmentu tilpumiem un gurnu apkārtmēra procentuālām izmaiņām

		Δ Gurnu apkārtmērs, cm
Δ RP, %	r	0.34
	p	0.041
Δ IP, %	r	0.39
	p	0.018
Δ SC, %	r	0.33
	p	0.048
Δ Kreisā NS, %	r	0.34
	p	0.043
Δ Labā NS, %	r	0.11
	p	0.541

Δ procentuālā izmaiņa no sākuma punkta; SC subkutānie taukaudi; IP Intrapertoneālie taukaudi; RP retroperitoneālie taukaudi; NS nieres sīnusa taukaudi.

4.5. Kopsavilkums par šķērsriezuma un prospektīvā pētījumā iegūtajiem rezultātiem

1. Izmantojot šķērsriezuma pētījumā iegūtos DT attēlus, izstrādāts un aprobēts taukaudu un nieru tilpuma mērīšanas protokols, pielietojot programmu *3D Doctor*;
2. Šķērsriezuma pētījuma rezultāti liecina, ka:
 - a. Taukaudu depozicija ir dzimuma determinēta – vīriešiem dominējošs ir viscerālais, bet sievietēm zemādas taukaudu uzkrāšanās tips;
 - b. Sievietēm ar zemādas glutoefemorālo taukaudu depoziiju, novērojams mazāks taukaudu daudzums nieru sīnusus. Tomēr prospektīvais pētījums šos rezultātus neapstiprina;
 - c. Taukaudi nieru sīnusus uzkrājas asimetriski. Neatkarīgi no dzimuma un nieres tilpuma, kreisās nieres sīnuss akumulē būtiski lielāku taukaudu masu, salīdzinot ar labās nieres sīnusu;
 - d. Neatkarīgi no nieru izmēra, vīriešiem, salīdzinot ar sievietēm, nieru sīnusi uzkrāj būtiski vairāk taukaudu;
 - e. Neatkarīgi no dzimuma, nieres sīnusa taukaudi neuzrāda saistības ar seruma adipokīnu, iekaisuma marķieru un adhēzijas molekulu līmeņiem;

- 3.** Gan šķērsriezuma, gan arī prospektīvā pētījuma rezultāti liecina, ka:
 - a.** Neatkarīgi no dzimuma, seruma KIM-1 koncentrācijas paaugstināšanās uzrāda būtisku saistību ar taukaudu daudzuma pieaugumu nieru sīņšos;
 - b.** Sievietēm taukaudu daudzuma pieaugums nieru sīņšos saistās ar labvēlīgu asins lipidoloģisko profilu - seruma ABL-H līmeņa pieaugumu un ZBL-H līmeņa samazinājumu;
 - c.** Neatkarīgi no dzimuma, seruma FGF-21 līmenis pozitīvi saistās ar RP un nieru sīņšos lokalizēto taukaudu daudzumu;
- 4.** Prospektīvā pētījuma rezultāti liecina, ka taukaudu uzkrāšanās nieru sīņšos saistās ar viscerālo taukaudu daudzuma pieaugumu, tādējādi apstiprinot šo taukaudu depo ilgtermiņa mijiedarbību. Turpretī taukaudu zudums nieru sīņšos nav proporcionāls kopējo viscerālo taukaudu samazinājumam, apstiprinot, ka svāra zudums nekoriģē taukaudu daudzumu nieru sīņšos.

5. DISKUSIJA

Publicētie populāciju pētījumi (Chughtai *et al.*, 2010, Foster *et al.*, 2011b) ir apliecinājuši, ka nierēs sīnusa taukaudi saistās ar hipertensijas un hronisku nieru slimību attīstības riska paaugstināšanos. Tomēr aizvien nav zināms precīzs mehānisms, kādā veidā taukaudu masas palielināšanās nierēs sīnūs, varētu kalpot par cēloni lokālām izmaiņām nierē, radot gan lokālus, gan sistēmiskus nelabvēlīgus efektus. Tāpēc *pētījuma mērķis* bija noteikt nieru sīnusu un abdominālo taukaudu tilpumus, to saistību ar agrīnu nieru bojājuma un taukaudus raksturojošu biomarkieru koncentrācijām serumā asimptomātiskām, vidēja vecuma pieaugušām personām. Pētījuma mērķa sasniegšanai, realizēts novērojuma pētījums ar šķērsriezuma dizainu un vienu gadu ilgs prospektīvs pētījums. Šķērsriezuma pētījumā piedalījās 280 asimptomātiski, vidēja vecuma pieauguši dalībnieki, kuriem noteica abdominālo un nieru sīnusu taukaudu tilpumus, izmantojot DT attēldiagnostiku. Tika noteikti asins bioķīmiskie un imunoloģiskie (nieru un iekaisuma rādītāji, adipokīni, adhēzijas molekulas) marķieri, izmantojot standarta klīnikā pieejamās metodes (E. Gulbja laboratorija) un pētniecībā izmantojamās ELISA, un xMAP testēšanas metodes, kā arī iegūti dažādi antropometriskie mērījumi. Lai apstiprinātu šķērsriezuma pētījuma rezultātus, veikts prospektīvs – vienu gadu ilgs – pētījums, kurā iesaistīja 40 dalībniekus no šķērsriezuma pētījuma. Prospektīvā pētījuma dalībnieku galvenais atlases kritērijs bija taukaudu daudzums kreisās nierēs sīnūsā virs 75^{-tās} procentīles no kopējās šķērsriezuma pētījuma grupas.

Darba hipotēze - Nieru sīnusu taukaudu daudzums pozitīvi saistās ar asinīs cirkulējošiem agrīniem nieru bojājuma un taukaudus raksturojošiem biomarkieriem, neatkarīgi no tādiem faktoriem, kā dažādi abdominālo taukaudu segmenti (RP, SC, IP) - apstiprināta daļēji. Taukaudu daudzums nierēs sīnūsā saistās ar asinīs cirkulējošiem agrīniem nieru bojājuma biomarkieriem, neatkarīgi no tādiem aptaukošanos raksturojošiem faktoriem, kā dažādi abdominālo taukaudu segmenti (RP, SC, IP). Tomēr iekaisuma faktoru, adhēzijas molekulu un adipokīnu līmeņu izmaiņas asinīs nesaistās ar taukaudu daudzumu nieru sīnūsos. Iespējams, tik mazs taukaudu depo, kā nierēs sīnusa taukaudi, neizsauc tādus sistēmiskus efektus, kā iekaisuma citokīnu, adhēzijas molekulu un adipokīnu koncentrāciju izmaiņas asinīs.

Kopumā, šis pētījums raksturo nieru sīnusu taukaudus *per se* un sniedz sekojošas jaunas atziņas par šo anatomisko objektu: (1) Neatkarīgi no dzimuma un atbilstošās nierēs izmēra, kreisās nierēs sīnūsā uzkrāj būtiski vairāk taukaudu, salīdzinot ar labās nierēs sīnusu; (2) Gan šķērsriezuma, gan arī prospektīvais pētījums apstiprina, ka neatkarīgi no dzimuma, KIM-1 seruma līmenis pozitīvi saistās ar taukaudu pieaugumu nieru sīnūsos; (3) Gan šķērsriezuma, gan arī prospektīvais pētījums apstiprina, ka neatkarīgi no dzimuma, FGF-21 seruma līmenis pozitīvi

saistās ar nieru sīnusu un RP taukaidu daudzumu, un vienlaicīgi uzrāda apgrieztu saistību ar GFĀ; (4) Iekaisuma citokīnu, adipokīnu un adhēzijas molekulu līmeņu izmaiņas asins serumā nesaistās ar taukaidu daudzuma pieaugumu nieru sīnusus; (5) Prospektīvā pētījuma rezultāti liecina, ka taukaidu uzkrāšanās nieru sīnusus ir saistīta ar viscerālo taukaidu daudzuma pieaugumu: būtisks (> 5%) viscerālo taukaidu daudzuma pieaugums pozitīvi saistās ar taukaidu daudzuma pieaugumu abu nieru sīnusus. Savukārt, būtisks (>5%) viscerālo taukaidu samazinājums neuzrāda saistību ar taukaidu samazinājumu abu nieru sīnusus. Balstoties uz šiem rezultātiem, var izdarīt pieņēmumu, ka saistībā ar viscerālo taukaidu daudzuma izmaiņām, taukaidu uzkrāšanās nieru sīnusus notiek ātrāk, nekā samazināšanās.

5.1. Abdominālo un nieru sīnusu taukaidu saistība

Klasiski viscerālos un subkutānos taukaidus mēra L₄/L₅ skriemeļu līmenī (Shen *et al.*, 2004, Shen *et al.*, 2003). Šajā pētījumā izvēlēta stratēģija bija mērīt taukaidus nieru vārtu līmenī (skat. 13. Attēls). Nieru vārtu līmenis ir vienīgā vieta, kurā nieres sīnusa taukaidi savienojas ar vēdera dobuma retroperitoneālo telpu, sniedzot iespēju izvērtēt fizisko mijiedarbību starp nieru sīnusu un viscerālo taukaidu depo. Līdzīgi, kā citu autoru pētījumos (Karastergiou&Fried, 2013, Liu *et al.*, 2003), kuros analizē taukaidu daudzumu L₄/L₅ skriemeļu līmenī, iegūtie rezultāti liecina, ka arī nieru vārtu līmenī sievietēm dominē zemādas, bet vīriešiem - viscerālais taukaidu uzkrāšanās tips (skat. 14. Attēls). Tāpēc var apgalvot, ka dzimuma specifiskais abdominālo taukaidu topogrāfiskais izvietojums, klasiskajā L₄/L₅ skriemeļu un nieru vārtu līmenī, proporcionāli saglabājas. Šī pētījuma taukaidu mērījumu trūkumi saistās ar to, ka atsevišķi netika mērīti dziļie un virspusējie SC taukaidi, kā arī netika nošķirti perirenālie un pararenālie taukaidi. Šāda DT attēlu apstrādes tehnika izvēlēta, jo lielai daļai pētījuma dalībnieku nebija iespējams izšķirt fascijas – virspusējo fasciju, kas atdala dziļos un virspusējos SC taukaidus, kā arī nieres jeb Gerota fasciju, kas nodala perirenālos un pararenālos taukaidus. Fascijas nebija iespējams izšķirt, galvenokārt, divu iemeslu dēļ: (1) pieredzes trūkums; (2) DT attēlu izšķirtspējas kvalitāte. Detalizētākiem mērījumiem piemērotāki ir MR attēli (Karastergiou&Fried, 2013, Liu *et al.*, 2003).

Iegūtie rezultāti saskaņā ar Chughtai *et al.* (Chughtai *et al.*, 2010) un Foster *et al.* (Foster *et al.*, 2011b) apstiprina faktu, ka nieres sīnusa taukaidi uzrāda vidēji ciešas, dzimuma un vecuma kontrolētas korelācijas ar RP, SC un IP taukaidu segmentiem (skat. 14. Tabula). Zīmīgi, ka taukaidu daudzums nieru sīnusus tieši saistās ar taukaidu daudzumu vēdera dobuma retroperitoneālajā telpā (skat. 17. Tabula). Tāpat prospektīvā pētījuma rezultāti liecina, ka taukaidu uzkrāšanās nieru sīnusus ir saistīta ar viscerālo taukaidu daudzuma izmaiņām - būtiski palielinoties (> % 5) viscerālo taukaidu (IP + RP) masai, būtiski palielinās arī taukaidu daudzums

nieru sīnosos. Šie rezultāti ir saskaņā ar pētījumu trušu modelī, kas apstiprināja, ka inducējot dzīvniekiem viscerālo aptaukošanos, 12 nedēļu laikā, taukaidu daudzums nieru sīnosos būtiski palielinājās (Dwyer *et al.*, 1995). Šajā gadījumā neatbildēts ir jautājums, vai taukaidi no retroperitoneālās telpas fiziski caur nieru vārtiem infiltrējas nieru sīnosos, jo viscerālo taukaidu ietekmē palielinās intraabdominālais spiediens (Sugerman *et al.*, 1997), vai arī taukaidu daudzums nieru sīnosos palielinās adipocītu hiperplāzijas un hipertrofija rezultātā (Singh *et al.*, 2012). Tomēr interesanti, ka iegūtie pētījuma rezultāti vienlaicīgi liecina, ka būtiski samazinoties (> 5%) viscerālo taukaidu masai, taukaidu daudzums nieru sīnosos būtiski nesamazinās (skat. 23. Attēls). Dati, par nieru sīnosu taukaidiem literatūrā, ir limitēti, tomēr netrūkst informācijas par to, ka dažādi reģionālie taukaidu depo, reaģē atšķirīgi uz kopējām svāra izmaiņām. Piemēram, Singh ar līdzautoriem (Singh *et al.*, 2012) parāda, ka svāra zaudēšanas gadījumā abdominālo taukaidu, tai skaitā viscerālo taukaidu, apjoms samazinās būtiski ātrāk, salīdzinot ar taukaidu apjomu, kas lokalizējas gurnu rajonā. Iemesli, kādēļ dažādi taukaidu depo (un līdz ar to adipocīti) atšķirīgi reaģē uz kopējo svāra samazināšanos ir: (1) kopējais taukaidu apjoms, dažādās ķermeņa vietās, var samazināties gan uz adipocītu skaita samazināšanās rēķina (hiperplāzijas inhibīcija), gan arī fiziski samazinoties adipocītu izmēram (hipertrofijas inhibīcija) (Singh *et al.*, 2012); (2) dažādos taukaidu depo lokalizētiem adipocītiem ir atšķirīga triglicerīdu uzglabāšanas un lipolīzes nodrošināšanas spēja (Marin *et al.*, 1990); (3) dažādos taukaidu depo lokalizētiem adipocītiem ir atšķirīga afinitāte pret triglicerīdiem, kas tiek uzņemti ar uzturu (Votruba&Jensen, 2006), kā arī atšķirīga spēja reaģēt uz lipolītiskiem signāliem (Jensen *et al.*, 2003, Marin *et al.*, 1990). Atgriežoties pie nieru sīnosu taukaidiem, balstoties uz iepriekš minētiem pētījumiem, varētu izteikt minējumu, ka šie taukaidi fizioloģiski atšķiras no viscerālajiem taukaidiem, kā rezultātā taukaidu masas samazināšanās nieru sīnosos notiek lēnāk. Papildus ir neatbildēts jautājums par nieru sīnosu taukaidu histoloģisko raksturu – tie ir baltie vai brūnie taukaidi.

Brūno taukaidu klātbūtne perirenālos taukajos ir apstiprināta ar biopsiju palīdzību veseliem nieru donoriem (Svensson *et al.*, 2014). Pielietojot pozitronemisijas tomogrāfiju / DT attēdiagnostiku un ¹⁸F- fluorodeoksiglikozi, pieaugušiem cilvēkiem apstiprināta brūno adipocītu klātbūtne perirenālos taukajos (Nedergaard *et al.*, 2007). Līdzīgi arī Oullet *et al.* apjomīgā populācijas (n = 4842) pētījumā apliecina, ka perirenālie taukaidi ir brūnie taukaidi (Oullet *et al.*, 2011). Tā pat arī pētījumi ar pelēm apliecina, ka perirenālie taukaidi satur gan brūnos, gan arī baltos adipocītus (Fisher *et al.*, 2012). Netrūkst pētījumu, kas apliecina, ka perirenālie taukaidi satur brūnos adipocītus. Ja nieri apņem perirenālie taukaidi, kas lokalizējas vēdera dobuma retroperitoneālajā telpā, tad iespējams, brūnie adipocīti veido arī taukaidu masu, kas lokalizēta nieru sīnosos.

Brūno taukaudu masas samazināšanos organismā saista ar aptaukošanās riska palielināšanos. Pētījumi liecina, ka vidēji 50 g brūno taukaudu (kopējā brūno taukaudu masa pieaugušam indivīdam), kas ir maksimāli aktivēti, spēj utilizēt līdz pat 20% kaloriju no bazālā metabolisma (Rothwell&Stock, 1983). Jaunākie pētījumi papildus liecina, ka zaudējot svaru fizisku treniņu rezultātā, baltie adipocīti var mainīt savu fenotipu un kļūt bēši, funkcionējot līdzīgi, kā brūnie adipocīti (Nakhuda *et al.*, 2016). Ja nieru sīnusu taukaudi histoloģiski ir brūnie taukaudi, vai arī baltie, kas fenotipiski kļuvuši bēši, tad loģiski, ka samazinoties kopējam viscerālo taukaudu daudzumam, šis metaboliski labvēlīgais taukaudu depo apjoma ziņā nemazinātos. Šajā gadījumā gan atklāts paliek jautājums, kāpēc palielinoties viscerālo taukaudu masai, būtiski palielinās arī taukaudu daudzums nieru sīnosos. Turpmākos pētījumos nepieciešams asinīs noteikt mitohondriālā atjūdzējproteīna 1 (UPC-1) koncentrāciju, kas kalpo, kā brūno taukaudu marķieris.

5.2. Antropometrisko parametru un nieru sīnusu taukaudu saistība

Pētījumā novērotas pozitīvas, vidēji ciešas korelācijas starp vidukļa apkārtmēru, ĶMI un taukaudu daudzumu nieru sīnosos (skat. 16. Tabula), kas ir saskaņā ar publicētiem pētījumiem (Foster *et al.*, 2011b, Chughtai *et al.*, 2010). Tomēr, lineārā daudzfaktoru regresijas analīze uzrāda, ka tādi kopējie aptaukošanos raksturojoši faktori, kā ĶMI, vidukļa apkārtmērs, kā arī auguma un svara attiecības, ir saistīti ar SC un IP taukaudu daudzumu (skat. 17. Tabula). Attiecīgi, primārie, antropometriskie kopējo aptaukošanos raksturojošie parametri, nesniedz tiešu informāciju par taukaudu daudzumu nieru sīnosos. Tomēr, tā kā iegūtie rezultāti apstiprina pozitīvu saistību starp nieru sīnosu un viscerālo taukaudu daudzumu, tad var prognozēt, ka personām ar paaugstinātu ķermeņa masas indeksu un palielinātu vidukļa apkārtmēru, nieru sīnosos varētu uzkrāties vairāk taukaudu.

Šķērsriezuma pētījuma rezultāti liecināja, ka vienlaicīgs SC taukaudu tilpuma pieaugums un taukaudu daudzuma samazinājums nieru sīnosos, saistās ar platāku gurnu apkārtmēru (skat. 17. Tabula). Savukārt, prospektīvā pētījuma rezultāti uzrādīja pozitīvu saistību starp taukaudu daudzumu kreisās nieres sīnosā un gurnu apkārtmēru (skat. 40. Tabula), neapstiprinot šķērsriezuma pētījuma rezultātus. Atšķirīgi rezultāti, iespējams, iegūti, jo prospektīvā pētījumā bija iekļautas tikai 40 personas. Tā kā gurnu apkārtmērs mērīts ar mērlenti, iespējams, kad prospektīvā pētījuma beigās atkārtotais mērījums netika veikts tajā pašā vietā, kurā to veica pētījumu uzsākot. Papildus, antropometriskie rādītāji neatspoguļo audu kompozīcijas (muskuļaudi vs. taukaudi) izmaiņas. Balstoties uz šķērsriezuma pētījuma rezultātiem, var apgalvot, ka sievietēm ar ginoīdo aptaukošanās tipu, nieru sīnosos uzkrājas mazāk taukaudu. Šis rezultāts nav pārsteigums, jo ginoīdais aptaukošanās tips kopumā tiek uzskatīts par "labdabīgu" aptaukošanās

veidu (Pinnick *et al.*, 2012), kad taukaudi pārsvarā uzkrājas gurnu reģiona zemādā. Papildus, tā kā sievietēm kopumā ir būtiski mazāks viscerālo taukaudu daudzums (skat. 14. Attēls), tad arī nieru sīnosos uzkrājas mazāk taukaudu. Šie rezultāti varētu liecināt, ka taukaudu masas pieaugums nieru sīnosos saistās ar viscerālo taukaudu radīto paaugstināto intraabdominālo spiedienu (Sugerman *et al.*, 1997), kā rezultātā taukaudi no retroperitoneālās telpas fiziski tiek spiesti nieru sīnosos. Gadījumos, kad dominē ginoīdais aptaukošanās tips, viscerālo taukaudu daudzums ir salīdzinoši mazāks, kā rezultātā intraabdominālais spiediens ir zemāks un nieru sīnosos infiltrēto taukaudu daudzums ir mazāks.

5.3. Nieru sīnosu taukaudu saistība ar arteriālā asinsspiediena izmaiņām

Sadalot pētījuma dalībniekus grupās, balstoties uz NSTA, saistības starp taukaudu daudzumu nieru sīnosos un arteriālo asinsspiedienu netika konstatētas (skat. 15. Tabula). Tā pat lineārā daudzfaktoru regresijas analīze apliecināja, ka galvenais taukaudu segments, kas saistās ar arteriālā asinsspiediena paaugstināšanos, ir IP taukaudi (skat. 17. Tabula). Tomēr veicot visu pētījuma dalībnieku pārgrupēšanu, balstoties uz optimāla un augsti normāla arteriālā asinsspiediena klasifikatoru (Tran&Giang, 2014), var redzēt, ka pētījuma dalībniekiem ar augsti normālu arteriālo asinsspiedienu, taukaudi nieru sīnosos ir būtiski vairāk, salīdzinot ar pētījuma dalībniekiem, kuriem ir optimāls arteriālais asinsspiediens (skat. 18. Tabula). Protams, tā kā taukaudu daudzums nieru sīnosos pozitīvi saistās ar kopējo viscerālo taukaudu daudzumu, tad viennozīmīgi, dalībnieki augsti normālā arteriālā asinsspiediena grupā raksturojas ar lielāku abdominālo taukaudu masu. Tomēr būtiski, ka salīdzinot šīs divas grupas, asimetriskās taukaudu depozicijas modelis labās un kreisās nieres sīnosā saglabājas, turklāt, būtiski lielāks taukaudu tilpums nieru sīnosos ir augsti normālā arteriālā asinsspiediena pētījuma dalībnieku grupā.

Publicētie pētījumi liecina, ka nieru sīnosu taukaudu daudzums pozitīvi saistās ar arteriālo asinsspiedienu (Foster *et al.*, 2011a, Foster *et al.*, 2011b, Chughtai *et al.*, 2010, Murakami *et al.*, 2016), ko skaidro ar RAAS sistēmas aktivāciju (Hall *et al.*, 2014, Hall *et al.*, 2015, Hall *et al.*, 2010, Hall *et al.*, 2002, Hall *et al.*, 1999, Hall, 1997). Iemesli, kāpēc grupējot pētījuma dalībniekus, balstoties uz NSTA, netika atrastas pozitīvas saistības ar asinsspiediena vērtībām, varētu būt šādi: (1) Citi autori mēra nieru sīnosu taukaudus vienā DT griezumā, kas iespējams nereprezentē kopējo taukaudu daudzumu. Tā kā nieru sīnosu taukaudi sīnosā izvietoti pilienveidā, tad precīzi noteikt, kurā griezumā taukaudi ir pārstāvēti visvairāk, ir grūti; (2) Šajā pētījumā tika pārbaudīta visu parametru saistība ar nieru sīnosu taukaudiem, paralēli saistības kontrolējot ar pārējo abdominālo taukaudu segmentiem, kas palīdzēja detalizētāk izvērtēt, kurš no taukaudu depo uzrāda visspēcīgāko ietekmi uz konkrēto parametru; (3) Šajā pētījumā analizējām vidēja vecuma

pieaugušas asimptomātiskas personas. Publicētos pētījumos dati iegūti no hipertensijas pacientiem (Chughtai *et al.*, 2010), pacientiem, ar citām sirds - asinsvadu slimībām (Foster *et al.*, 2011a, Foster *et al.*, 2011b), kā arī no salīdzinoši veciem pētījuma dalībniekiem (65 ± 10 gadi) (Murakami *et al.*, 2016).

Pētījuma rezultāti neapstiprināja saistību starp nieru sīnusu taukaudiem un seruma leptīna līmeni (skat. 27. Tabula). Kā minēts literatūras apskatā, leptīnu uzskata par vienu no faktoriem, kas, aktivējot SNS, paaugstina arteriālo asinsspiedienu (skat. 2.3.1.1 apakšnodaļa). Iemesli, kādēļ šādas saistības netika novērotas, varētu būt: (1) nieru sīnusu taukaudu depo ir relatīvi neliels, salīdzinot ar abdomināliem taukaudiem, tāpēc to sekretētā leptīna daudzums, uz kopējā cirkulējošā leptīna fona, ir nebūtisks; (2) dažādi taukaudu depo sekretē atšķirīgā daudzumā leptīnu. Piemēram, pierādīts, ka visaktīvāk leptīnu ekspresē zemādas dziļie taukaudi (Van Harmelen *et al.*, 1998). Šajā gadījumā varētu izteikt pieņēmumu, ka nieru sīnusu taukaudi uzrāda atšķirīgu endokrīnu raksturu no pārējiem abdomināliem taukaudiem.

5.4. Nieru sīnusu taukaudu asimetriska depoziija

Viens no interesantiem, anatomiskiem atklājumiem saistās ar to, ka pētījuma dalībniekiem taukaudi nieru sīnusus uzkrājas asimetriski – kreisais nieres sīnuss uzkrāj būtiski vairāk taukaudu (skat. 20. Attēls). Cik zināms, šāds anatomisks fenomens līdz šim nav aprakstīts. Galvenie iemesli varētu būt divi: (1) nieru sīnusu taukaudu objekts līdz šim nav ticis plaši pētīts; (2) līdz šim zinātniskās publikācijās aprakstītie pētījumi dizainiski ir atšķirušies no šajā darbā pielietotās metodes. Foster *et al.* (Foster *et al.*, 2011a) nieres sīnusa taukaudus segmentē tikai labajā nierē. Savukārt, Chughtai *et al.* (Chughtai *et al.*, 2010) un Wagner *et al.* (Wagner *et al.*, 2012) analizē abu nieru sīnusus, tomēr mērījumi tiek iegūti vienā DT griezumā (*single-slice analysis*), kā rezultātā iespējams netika novērota šī anatomiskā atšķirība.

Kaut arī pašas nieres vēdera dobumā izvietotas nedaudz asimetriski, salīdzinot vienas personas labo un kreiso nieri, izmēra ziņā tās būtiski neatšķiras (skat.11. Tabula). Jāatzīmē, ka nieres tilpums sevī iekļauj tikai parenhīmas audus, tomēr būtiskas atšķirības starp labo un kreiso nieri netiek novērotas arī mērot nieres maksimālos garenlielumus. Gan vīriešiem, gan arī sievietēm raksturīgi, ka kreisajai nierei, salīdzinot ar labo nieri, platākā vietā (nieru vārtu līmenī) ir būtiski garāks sagitālais diametrs, vienlaicīgi uzrādot būtiski īsāku laterālo diametru. Tāpēc kreisā niere formas ziņā ir nedaudz laterāli saplacināt, taču to kompensē sagitālā diametra palielināšanās. Visticamāk, tas saistīts ar tādu orgānu, kā aknas un liesas topogrāfisko lokalizāciju. Tā kā labā un kreisā niere kopējā tilpuma ziņā būtiski neatšķiras, uzkrātais taukaudu daudzums nieres sīnūsā

nesaistās ar pašas nieres tilpuma palielinājumu. Tādēļ rodas jautājumi - kādēļ kreisās nieres sīnuss spēj uzkrāt lielāku taukaudu tilpumu? Vai sīnusā lokalizētās struktūras ir anatomiski asimetriski izvietotas, kas ļauj kreisās nieres sīnusā uzkrāties būtiski lielākai taukaudu masai?

Meklējot atbildes uz šiem jautājumiem, jāsaka, ka viens no iemesliem varētu būt saistīts ar to, ka kreisās nieres urīnvada lūmena diametrs, salīdzinot ar labā urīnvada lūmena diametru, ir platāks. Pētījumi malaiziešu populācijā liecina, ka kreisās nieres urīnvada diametrs gan sievietēm, gan vīriešiem nieru vārtu rajonā (robeža, kur urīnvads pāriet nieru bļodiņā) ir lielāks (Sievietēm: labais urīnvads $3,90 \pm 1,13$ mm vs. kreisais urīnvads $4,38 \pm 1,17$ mm; Vīriešiem: labais urīnvads $4,18 \pm 1,21$ mm vs. kreisais urīnvads $4,51 \pm 1,19$ mm; $p > 0,005$) (Wong&Abdul Hamid, 2010). Kaut arī atšķirība urīnvadu lūmenu diametros nav būtiska, iespējams, šī anatomiskā atšķirības kalpo par iemeslu arī atšķirīgam nieru sīnusu izmēram. Diskutabls ir arī jautājums par nieru lielo un mazo piltuvju anatomisko izvietojumu nieres sīnusā. Zināms, ka piltuvju skaits un izvietojums nieres sīnusā ir atšķirīgs (Miller *et al.*, 2013), tomēr konsekventus, salīdzinošu pētījumu par atšķirībām labajā un kreisajā nierē izvietoto piltuvju topogrāfiju zinātniskā literatūrā neizdodas atrast. Miller *et al.* (Miller *et al.*, 2013) darbs ir viens no jaunākajiem un detalizētākajiem šajā jomā, tomēr autori ir izvēlējušies analizēt abas nieres kopā, līdz ar to nav iespējams spriest tieši par atšķirībām starp labās un kreisās nieres sīnusu. Līdzīgi, asimetrija novērota arī starp labo un kreiso nieres vēnu. Labās nieres vēna saņem asinis tikai no labās nieres, bet kreisā nieres vēna uzņem zarus no virsnieru vēnas (*vena suprarenalis*), sēklinieku kreisās vēnas (*vena testicularis*) vai olnīcas kreisās vēnas (*vena ovarica*) (labajā pusē šie asinsvadi zem šaura leņķa savienojas tieši ar apakšējo dobo vēnu) (Anjamrooz *et al.*, 2012). Būtiska atšķirība starp labās un kreisās nieres vēnas lūmena diametru netiek konstatēta (diametrs $\sim 1.2 \pm 0.2$ cm) (Satyapal *et al.*, 1995), bet iespējams šī anatomiskā atšķirība nosaka pastiprinātu taukaudu depoziciju kreisās nieres sīnusā. Kopumā šajā promocijas darba pētījumā nav izdevies segmentēt nieru piltuves, jo pētījumā nav izmantota kontrastviela, tāpēc bija grūti precīzi nieres sīnusā izšķirt asinsvadus un piltuves. Jāatzīmē, ka nieru piltuvēm un asinsvadiem ir līdzīgs pikseļu blīvums jeb Haunsfīlda vienību reģions, kas papildus apgrūtina struktūru izšķiršanu natīvos DT griezumos.

Nevar izslēgt iespēju, ka asimetrija saistās ar tādu faktoru, kā bipedālisms. Veicot pilota mērījumus žurku nieru sīnusu taukaudiem, konsekventa taukaudu asimetriska depozicija nieru sīnusus netika novērota (mērījumi veikti, pateicoties Farmaceutiskās farmakoloģijas laboratorijas vadītājam Dr. pharm M. Dambrovai un Dr. pharm. R. Vilšķērstam). Tā kā taukaudi žurkai nieres sīnusā ir ļoti mazā apjomā, tad nevar izslēgt iespēju, ka taukaudi netika vienlīdz precīzi izņemti no abām nierēm, turklāt, iespējams, tie varēja zaudēt svaru izzūstot. Katrā ziņā, tā kā cilvēks ķermeni pozicionē telpā vertikālā stāvoklī un orgānu izvietojums vēdera dobumā nav bilaterāli

simetrisks, tad specifiskā orgānu topogrāfija, iespējams, varētu inducēt arī strukturālas izmaiņas nierēs sīnūsā.

Kopumā, atskaitot nieru izvietojuma topogrāfisko asimetriju, bieži vien novēro arī funkcionālo asimetriju. Pētījumi liecina, ka viena no nierēm, nereti, uzrāda līdz pat 30 % augstākus funkcionālos rādītājus (Oh *et al.*, 2006, El Maghraby *et al.*, 1998). Klīnikās izvērtē nieru funkcionālo asimetriju, lai izvēlētos, kuru no donora nierēm transplantēt recipientam (Salehipour *et al.*, 2008). Nieru transplantācijas gadījumā, iespēju robežās izvēlas transplantēt kreiso nieri, jo anatomiski tai ir garāki asinsvadi, kas atvieglo transplantācijas procesu (Oh *et al.*, 2006). Savukārt, Van Onna *et al.* (Van Onna *et al.*, 2002) savā pētījumā 51% hipertensijas pacientu apraksta asimetrisku nieru asins plūsmu (pētījumā kopumā iekļautas 148 personas). Zīmīgi, ka būtiski lēnākus asins plūsmas rādītājus uzrāda tieši kreisā niere. Caralps *et al.* (Caralps *et al.*, 1974) konstatē līdzīgu parādību 10 no 11 pacientiem. Van Onna *et al.* līdzīgi novēro, ka pētījuma grupas pacientiem nierēs tūlums nesaistās ar asimetrisku asins plūsmu (Van Onna *et al.*, 2002). Kopumā autori noslēdzot publikāciju atstāj neatbildētu jautājumu, vai šī nierēs asins plūsmas asimetrija ir hipertensijas sekas vai arī iedzimts anatomisks fenomens. Spekulējot, varētu atbildēt, ka iespējams, asimetriskā nieru asins plūsmā saistās ar taukaudu daudzumu nierēs sīnūsā. Tā kā tieši kreisās nierēs sīnuss uzkrāj būtiski vairāk taukaudu, tad iespējams, taukaudi varēti fiziski kompresēt zema spiediena asinsvadus un palēnināt nieru asins plūsmu.

Zīmīgi, ka nieru sīnusu taukaudu pilot mērījumi pacientiem ar bilaterālu nefrolitiāzi, arī apstiprina iepriekš aprakstīto asimetrisko taukaudu uzkrāšanās principu. Turklāt, pacientu gadījumā, salīdzinot ar asimptomātisko pētījuma dalībnieku grupu, taukaudu daudzums labajā un kreisajā nierē ir būtiski lielāks (skat. 12. Tabula). Literatūrā neizdevās atrast statistiku par to, kurā no nierēm biežāk tiek atklāti dažādi patoloģiski procesi. Tomēr interesants ir metaanalīzes pētījums, kas liecina, ka statistiski ticami biežāk iedzimtas nieru un urīnvadu patoloģijas tiek konstatētas tieši kreisajā nierē (Schreuder, 2011). Metaanalīzes pētījumā apkopota informācija par piecām populārākām iedzimtām nieru patoloģijām, iekļaujot kopumā 7248 pacientus no 107 kohorta pētījumiem. Kā iespējamus faktoros šādai asimetrijai autors min: (1) atšķirīga asinsvadu attīstība katrā no nierēm; (2) diferencēts gēnu ekspresijas profils, katrai no nierēm; (3) atšķirīga jutība uz dažādiem vides faktoriem, piemēram, hipoksiju (Schreuder, 2011). Šajā gadījumā paliek atklāts jautājums par to, vai faktoram, ka kreisās nierēs sīnuss uzkrāj būtiski vairāk taukaudus ir primāra saistība ar dažādu nieru patoloģiju attīstību.

Saistot kopā nieru sīnusu spēju taukaudus uzkrāt atšķirīgā daudzumā un pētījumā iegūtās saistības starp dažādiem antropometriskiem, bioķīmiskiem un citoķīmiskiem parametriem, var izvirzīt jaunu hipotēzi, ka taukaudu loma, labajā un kreisajā nierēs sīnūsā, ir identiska. Tomēr, tā

kā taukaudi nieru sīnosos uzkrājas asimetriski un nieru sīnosu taukaudu darbības modelis (vismaz iniciālā fāzē) ir lokāls, tad labās un kreisās nieres sīnuss raksturo nedaudz atšķirīgas taukaudu iniciētas izmaiņas. Tā kā kreisās nieres sīnuss uzkrāj būtiski lielāku taukaudu daudzumu, arī taukaudu inducētās izmaiņas kreisajā nierē nereti ir izteiktākas. Piemēram, tikai kreisās nieres sīnusa taukaudu daudzums uzrāda pozitīvu saistību ar seruma KIM-1 un FGF-21 līmeņiem (skat. 24. Tabula). Protams, pētījuma dizains ļauj tikai netiešā veidā spriest par izmaiņām katrā no nierēm. Lai šo hipotēzi apstiprinātu, būtu nepieciešami nieru un to sīnosu histoloģiski, un morfoloģiski pētījumi, kā arī fizioloģiskie, izolēto nieru pētījumi dzīvnieku modeļos.

5.5. Nieru sīnosu taukaudu un seruma nieru bioķīmisko rādītāju saistība

Šķēsgriezuma un prospektīvā pētījuma rezultāti, neatkarīgi no dzimuma, apstiprina būtisku saistību starp taukaudu daudzumu nieru sīnosos un seruma KIM-1, kā arī FGF-21 līmeņiem. Konstatēta arī dzimuma specifiska saistība starp taukaudu daudzuma izmaiņām nieru sīnosos un cistatīna C seruma līmeni (skat. 24. Tabula). Minēto bioķīmisko un citoķīmisko parametru saistība ar taukaudu daudzumu nieru sīnosos, tiks iztīrīta šīs diskusijas nodaļas 5.5.1, 5.5.2 un 5.5.3 apakšnodaļās. Pārējie analizētie nieru funkcionālie un citoķīmiskie rādītāji būtiskas saistības ar nieru sīnosu taukaudiem neuzrādīja (skat. 24. Tabula).

Tādiem populāriem nieru funkcionāliem rādītājiem, kā GFĀ un kreatinīnam ir būtiski ierobežojumi, jo pamatā šo rādītāju izmaiņas analizēs, nereti, liecina par kādu nopietnāku patoloģisku procesu norisi nierē (Gowda *et al.*, 2010). Tā kā pētījumā piedalījās asimptomātiskas personas, būtiskas atšķirības starp grupām minētiem rādītājiem netika konstatētas. Tomēr līdzīgi, kā citi autori (Stein *et al.*, 2009, Lee *et al.*, 2015), mēs novērojam, ka GFĀ ir apgriezti saistīts ar seruma FGF-21 līmeni. Tas skaidrojams ar to, ka seruma FGF-21 līmenis ir atkarīgs no nieru spējas to ekskretēt urīnā, tādējādi nodrošinot normālu šī biomarkiera līmeni organismā (Stein *et al.*, 2009, Zhang *et al.*, 2015, Lee *et al.*, 2015). Izvērstu šo parametru savstarpējās mijiedarbības analīzi skatīt 5.5.2 apakšnodaļā.

Tieša saistība, starp seruma renīna koncentrācijas izmaiņām un taukaudu daudzumu nieru sīnosos, netika konstatēta (skat. 24. Tabula). Tomēr pētījuma dalībnieku sistoliskā un diastoliskā asinsspiediena vērtības uzrādīja pozitīvas, vidēji ciešas vecuma un dzimuma kontrolētas korelācijas ar seruma renīna līmeni (šie dati disertācijā nav atspoguļoti). Literatūrā aprakstītais mehānisms skaidro, ka taukaudi nieru sīnosos fiziski saspiež nierēs esošās zema spiediena tubulārās struktūras – limfkapilārus, vēnulas, vēnas un urīnvadus. Rezultātā, renīna sintēze tiek stimulēta divos veidos: (1) Pieaug hidrostatiskais spiediens nieres starpsūnu telpā, tam seko hidrostatiskā spiediena paaugstināšanās nefrona kanāliņos, kas rezultējas ar GFĀ palēnināšanos,

samazinātu NaCl pieplūdumu distālā kanāliņa *macula densa* šūnām, kas stimulē renīna sintēzi un aktivē RAAS (Ott *et al.*, 1971, Dwyer *et al.*, 1995); (2) Starpšūnu telpas hidrostatiskā spiediena pieaugums un pašas nieres tilpuma maiņa, paralēli inducē Na⁺ reabsorbcijas paaugstināšanos nieres proksimālos izlocītos kanāliņos un Henles cilpā, kas rezultējās ar Na⁺ retenci un, attiecīgi, samazinātu Na⁺ ekskreciju, kas atkal stimulē renīna sintēzi un aktivē RAAS (Burnett *et al.*, 1982). Daudzfaktoru lineārās regresijas analīze sievietēm uzrādīja pozitīvu saistību starp seruma KIM-1 un renīna līmeni. Savukārt, vīriešiem, renīna līmenis tieši saistās ar cistatīna C koncentrācijas pieaugumu, kas, savukārt, pozitīvi saistās ar seruma KIM-1 līmeni (skat. 35. Tabula). Iegūtie rezultāti pastarpināti saista seruma renīna koncentrācijas pieaugumu ar taukaidu daudzuma palielinājumu nieru sīņusos. Iemesli, kāpēc netika atklātas tiešas saistības starp šiem parametriem, varētu būt: (1) Pētījuma dalībniekiem asinsspiediens bija fizioloģiskās normas robežās. Būtu nepieciešams analizēt seruma renīna līmeņus pacientiem ar hipertensiju un izvērtēt to saistību ar taukaidu daudzumu nieru sīņusos; (2) Būtu nepieciešams noteikt renīna līmeni serumā, pielietojot ortostatiskā stresa provokācijas testu.

Hemoglobīns izvēlēts, kā nieru funkcionālais marķieris, lai pastarpināti spriestu par nieru spēju sintezēt eritropoetīnu. Eritropoetīnu nierēs sintezē peritubulārie fibroblasti, kā arī proksimālo un distālo izlocīto kanāliņu šūnas, kas detektē skābekļa koncentrāciju nierē (Nagai *et al.*, 2014). Nereti, nieru mazspējas gadījumā, eritropoetīna sintēze ir pazemināta, kas rezultējas ar anēmiju (Kliger *et al.*, 2013). Tā kā pētījumā konstatēta pozitīva saistība starp taukaidu daudzumu nieru sīņusos un KIM-1 seruma līmeni, kas liecina par proksimālo izlocīto nieru kanāliņu hipoksijas inducētiem bojājumiem, tad varētu sagaidīt, ka hemoglobīna līmenis tieši saistās ar taukaidu daudzumu nieru sīņusos vai seruma KIM-1 līmeni. Tomēr šādas saistības netika konstatētas, jo iespējams: (1) izvēlētajā asimptomātiskajā vidēja vecuma pieaugušo indivīdu grupā darbojas kompensatori mehānismi, kas iniciālā fāzē kompensē nieru sīņusu taukaidu radīto hipoksiju; (2) taukaidu lokāli radītā kompresija un hipoksija ir nepietiekoša, lai aktivētu eritropoetīna sintēzes mehānismu. Būtu lietderīgi pārbaudīt, vai, piemēram, hipertensijas pacientiem var novērot pozitīvu saistību starp eritropoetīna līmeni un taukaidu daudzumu nieru sīņusos.

Saistība starp taukaidu daudzumu nieru sīņusos un osteopontīnu netika konstatēta (skat. 24. Tabula). Osteopontīns nav specifisks nieru funkcionālais marķieris. To sintezē kaulaudi, epitēlijaudi un nefrona Henles cilpas ascendējošā daļa (Xie *et al.*, 2001). Tā pat osteopontīnu sekretē makrofāgi (Singh *et al.*, 1990), gludie miocīti (Giachelli *et al.*, 1991), aktivētas T šūnas (Weber&Cantor, 1996), endoteliocīti (Liaw *et al.*, 1995), kā arī osteopontīns ir iesaistīts makrofāgu rekrutācijas procesā taukaidos (Kahles *et al.*, 2014). Tā kā šajā pētījumā netika konstatētas saistības starp nieru sīņusu taukaudiem un tādiem klasiskiem iekaisuma marķieriem,

kā IL-6 un TNF α (skat. 30. Tabula), tad likumsakarīgi, arī osteopontīns šādu saistību neuzrādīja. Turklāt osteopontīns kopumā neuzrāda saistības ar abdomināliem taukaudu segmentiem. Literatūrā jaunākie pētījumi gan liecina, ka arī adipocīti sintezē osteopontīnu un tieši šis citokīns izsauc kaulaudu reabsorbciju, kas rezultējas ar osteoporozi (De Fusco *et al.*, 2017). Kopumā, osteopontīns, iespējams, nav gana specifisks un agrīns marķieris, lai raksturotu nieru sīnusu taukaudus asimptomātiskām vidēja vecuma pieaugušām personām.

IL-10 uzrāda pretiekaisuma iedarbību (Deng *et al.*, 2001), turklāt *in vitro* pētījums apliecina, ka viscerālie taukaudi sekretē IL-10 (Juge-Aubry *et al.*, 2005). Promocijas darba pētījumā saistība, starp IL-10 un viscerālo taukaudu daudzumu, netika konstatēta (skat. 24. Tabula). Pieejamā literatūra liecina, ka cistatīns C, nieru mezangiālās šūnās, regulē IL-10 sintēzi (Sinuani *et al.*, 2013). Saistību starp cistatīna C un IL-10 seruma līmeņiem netika konstatēta, tā pat arī IL-10 seruma līmenis neuzrādīja saistības ar taukaudu daudzumu nieru sīnusus. Iespējams, šādu saistības var konstatēt tikai *in vitro* pētījumos, izolētās nieru mezangiālo šūnu kultūrās. Wagner ar līdzstrādniekiem (Wagner *et al.*, 2017) uzsver, ka nieru sīnusu adipocīti *per se* nesekretē IL-10 un to producē taukaudos infiltrētie makrofāgi.

5.5.1. Nieru sīnusu taukaudu saistība ar seruma KIM-1 līmeni

Šajā apakšnodaļā analizēta nieru sīnusu taukaudu saistība ar seruma KIM-1 līmeni, kontekstā ar GFĀ un seruma renīna līmeni.

Šķērsgriezuma un prospektīvais pētījums apliecina pozitīvu saistību starp seruma KIM-1 līmeni un taukaudu daudzumu nieru sīnusus (skat. 24. Tabula; 38. Tabula; 22. Attēls), turklāt, šādu saistību neuzrādīja pārējie analizētie taukaudu segmenti (skat. 24. Tabula). KIM-1 var uzskatīt par jaunās paaudzes ļoti agrīnu, specifisku nieru bojājumu biomarķieri (Huo *et al.*, 2010, Han *et al.*, 2002, Bonventre, 2009), nieru akūtu un hronisku bojājumu izvērtēšanai gan grauzējiem, gan arī cilvēkiem (Sabbisetti *et al.*, 2014, Alter *et al.*, 2012). Tā kā KIM-1 sekretē tieši nieru proksimālo izlocīto kanāliņu epitēlija šūnas, tas ļauj specifiski spriest par bojājumiem šajā nefrona daļā (Bonventre, 2009, Han *et al.*, 2002).

Sākotnēji uzskatīja, ka KIM-1 ekspresē nierēs, kurās ir išēmijas radīti bojājumi (Ichimura *et al.*, 1998). Vēlāk pierādīja ka arī veselas nierēs, zemā koncentrācijā spēj sekretēt KIM-1, kas detektējams gan urīnā, gan arī zemākā līmenī - pateicoties reabsorbcijas procesam nierēs – asins serumā (Ichimura *et al.*, 2004, Jin *et al.*, 2013b). Šķērsgriezuma pētījuma Kontroles grupas (NSTA < 75^{to} procentīli) vidējā seruma KIM-1 koncentrācija bija 110.10 (52.21 līdz 235.14) pg/ml. Jin *et al.* (Jin *et al.*, 2013b) savā pētījumā kontroles grupas dalībniekiem, ar līdzīgu vecumu (35.4 ± 6.32 gadi), apraksta tuvas seruma KIM-1 koncentrācijas - 126.2 ± 53.5 pg/ml.

Tāpēc ir pamats uzskatīt, ka cilvēkam šāds seruma KIM-1 līmenis varētu raksturot fizioloģisko normu un bazālo seruma koncentrāciju. Savukārt, šķērsriezuma pētījuma Taukainās nierēs grupā (NSTA > 75^{to} procentīli) seruma KIM-1 koncentrācija bija būtiski paaugstināta abiem dzimumiem, salīdzinot ar Kontroles grupu. Tā kā KIM-1 ir specifisks nieru proksimālo izlocīto kanāliņu epitēlija šūnu bojājuma marķieris (Bonventre, 2009, Han *et al.*, 2002), tad pamatoti var uzskatīt, ka nierēs sīnusa taukaudi nelabvēlīgi ietekmē nieru proksimālo izlocīto kanāliņu epitēlija šūnas. Proksimālo izlocīto kanāliņu epitēlija šūnas uzskatāmas par vienām no metaboliski aktīvākajām šūnām nierēs, jo tās nodrošina līdz pat 65% Na⁺ reabsorbcijas. Attiecīgi, daudzas akūtas un hroniskas nieru saslimšanas sākotnēji manifestē tieši proksimālos izlocītos nieru kanāliņos (Nakhoul&Batuman, 2011). Tāpēc saistība starp KIM-1 un taukaudu masas pieaugumu nieru sīnūsā varētu skaidrot, iniciālus aptaukošanās inducētus nieru saslimšanas mehānismus.

Zināms, ka KIM-1 koncentrācijas pieaugumu, urīnā un serumā, veicina nierēs išēmija un tai sekojoša hipoksija. Pelēm, pēc 24- 48h ilgas nieru išēmijas, konstatēja būtisku KIM- 1 gēnu aktivāciju (Bonventre, 2009). Iespējams, ka taukaudu uzkrāšanās nieru sīnūsos rada fizikāli – mehānisku kompresiju uz nierēs asinsvadiem (nierēs vēnu un *vasa recta*), tādējādi ierosinot išēmiju un hipoksiju, kas izsauc nieru proksimālo izlocīto kanāliņu epitēlija šūnu bojājumus un seruma KIM-1 līmeņa būtisko pieaugumu (skat. 24. Tabula). Kā tika minēts literatūras apskatā, šis ir viens no vadošiem uzskatiem, kādā veidā taukaudi nieru sīnūsos varētu radīt nelabvēlīgus efektus (Montani *et al.*, 2004, Hall *et al.*, 2014, Foster *et al.*, 2011b).

Iztirzājot seruma renīna rezultātus, jau tika akcentēts, ka nieru sīnūsos taukaudi, var fiziski saspiest zema spiediena tubulārās struktūras nierēs, tādējādi paaugstinot hidrostatisko spiedienu nierē, palēninot GFĀ un inducējot Na⁺ reabsorbcijas paaugstināšanos nierēs proksimālos izlocītos kanāliņos un Henles cilpā, kas rezultējās ar Na⁺ retenci un, attiecīgi, samazinātu Na⁺ ekskreciju (Ott *et al.*, 1971, Dwyer *et al.*, 1995, Burnett *et al.*, 1982). Pastiprināta Na⁺ reabsorbcija rezultējas ar to, ka *macula densa* rajonā Na⁺ koncentrācija samazinās un tiek stimulēta renīna sintēze. Šo teoriju apstiprina arī iegūtie rezultāti: Sievietēm pastāv tieša saistība starp seruma KIM-1 un renīna līmeni. Vīriešiem seruma KIM-1 līmenis pozitīvi saistās ar cistatīna C līmeni, kas, savukārt, uzrāda pozitīvu saistību ar seruma renīna līmeni (skat. 35. Tabula). Apkopojot rezultātus, var teikt, ka nieru sīnūsos taukaudu iedarbība, spriežot pēc iegūtiem rezultātiem, ir divejāda: (1) Radot išēmiju un tai sekojošu hipoksiju, tie veicina nefrona proksimālo kanāliņu bojājumus, par ko liecina paaugstināts seruma KIM-1 līmenis; (2) Fiziski kompresējot zema spiediena tubulārās struktūras nierēs, tie paaugstina kopējo hidrostatisko spiedienu nierē, tādējādi stimulējot gan Na⁺ reabsorbciju nefrona proksimālā izlocītā kanāliņā, gan arī palēninot GFĀ, tiek stimulēta renīna sintēze. Iegūtie rezultāti apstiprina, ka vīriešiem novērota apgriezta saistība starp seruma KIM-1

līmeni un GFĀ, bet sievietēm seruma KIM-1 līmenis tieši saistās ar seruma cistaīna C līmeni, kas savukārt, apgriezti saistīts ar GFĀ (skat. 35. Tabula).

Atgriežoties pie jautājuma, kādā veidā taukaudi nieru sīnosos var fiziski saspiest zema spiediena tubulārās struktūras, jāpievērš uzmanība pāris aspektiem: (1) Kaut arī taukaudi konsistences ziņā ir “mīkstāki” audi salīdzinot ar nieres parenhīmu, jāņem vērā fakts, ka nieres iekšējās serdes daļas parenhīma no sīnusa puses nav izoderēta ar nieres šķiedraino apvalku (Lamacchia *et al.*, 2011); (2) Nieres sīnuss ir noslēgts dobums ar vienu atveri nieru vārtu rajonā (skat. 3. Attēls). Nieres sīnusa piepildīšanās ar taukaudiem var izsaukt būtisku spiediena paaugstināšanos sākotnēji pašā sīnosā, kas attiecīgi tālāk rada kompresiju uz nieres iekšējās serdes daļas parenhīmu. Būtiski, ka nieres sīnusa taukaudi primāri var ietekmēt tieši jukstamedulāros nefronus, jo šie nefroni izvietojas nieres serdes daļā (skat. 7. Attēls). Tā kā jukstamedulāro nefronu, salīdzinot ar kortikālo nefronu, skaits nierē ir būtiski mazāks (vidēji 10- 20%) (Hall, 2010), tas varētu būt viens no skaidrojumiem, kāpēc nieres sīnusa taukaudu daudzuma pieaugums vidēji apraksta 25 – 29% no KIM-1 koncentrācijas vērtību izkliedes (skat. 24. Tabula).

Montani *et al.* (Montani *et al.*, 2004) savā pētījumā izteica minējumu, ka retroperitoneāli lokalizētie taukaudi caur nieres vārtiem fiziski rada papildus spiedienu uz nieres sīnosā lokalizētiem taukaudiem. Iegūtie rezultāti liecina, ka IP un RP taukaudu segmenti uzrāda vidēji ciešas pozitīvas korelācijas ar taukaudu daudzumu nieru sīnosos (skat. 14. Tabula), tomēr lineārā daudzfaktoru regresijas analīze neuzrādīja saistību ar KIM-1 seruma koncentrāciju. Tāpēc Montani *et al.* minētais retroperitoneāli lokalizēto taukaudu pastiprinošais kompresijas efekts uz nieres sīnusa taukaudiem netiek apstiprināts. Tomēr jāņem vērā, ka šie rezultāti iegūti pētot asimptomātisku dalībnieku grupu, tāpēc var runāt tikai par ļoti agrīnām un vieglas izpausmes izmaiņām.

5.5.2. Nieru sīnosu taukaudu saistība ar seruma FGF-21 līmeni

Šajā apakšnodaļā analizēta nieru sīnosu taukaudu saistība ar seruma FGF-21 līmeni, kontekstā ar GFĀ un seruma lipidoloģisko profilu.

FGF faktori un to receptori ir plaši pārstāvēti glomerula mesangiālās, endotēlija un gludās muskulatūras šūnās. Normā, šo faktoru saime glomerulā nodrošina normālu šūnu proliferāciju, diferenciāciju un ārpusšūnas matricas sintēzi (Liu&Zhuang, 2016). Gan šķērsriezuma, gan prospektīvā pētījumā RP un nieru sīnosu taukaudi uzrādīja tiešu saistību ar seruma FGF-21 līmeni (skat. 24. Tabula; 38. Tabula; 22. Attēls). Seruma FGF-21 līmeņa pieaugumu, saistībā ar taukaudu daudzumu nieru sīnosos, var interpretēt divējādi: (1) FGF-21, galvenokārt, sekretē aknas (Lin *et al.*, 2017), kā arī aktivēti brūnie adipocīti (Kiefer, 2017, Fisher *et al.*, 2012, Kim *et al.*, 2013).

Tāpēc var izteikt pieņēmumu, ka nieru sīņusos un retroperitoneālajā telpā uzkrājas brūnie taukaudi. (2) Seruma FGF-21 līmenis ir atkarīgs no nieru spējas to ekskretēt urīnā, tādējādi organismā uzturot normālu šī biomarkķiera līmeni (Stein *et al.*, 2009, Zhang *et al.*, 2015, Lee *et al.*, 2015). Līdzīgi, kā citi autori (Stein *et al.*, 2009, Lee *et al.*, 2015), mēs novērojām, ka GFĀ ir apgriezti saistīts ar seruma FGF- 21 līmeni, kas ļauj šo markķieri izmantot, kā nieru funkcionālo rādītāju.

Jau iepriekš diskusijā izteikts pieņēmums, ka nieru sīņusos uzkrājas brūnie taukaudi. Šajā pētījumā netika noteikts seruma UPC-1 līmenis, ko uzskata par vienu no brūno taukaudu aktivitātes raksturojošiem seruma markķieriem (Bartelt *et al.*, 2011, Fisher *et al.*, 2012). Tāpat pētījumā mērīti tikai RP taukaudi, kas, atkarībā no kopējās viscerālās aptaukošanās pakāpes, satur gan pararenālos taukaudus, gan arī perirenālos jeb nieres taukaudu kapsulas taukaudus (skat. 2.2.2 apakšodaļu). Tomēr iegūtie rezultāti liecina, ka, neatkarīgi no dzimuma, tikai nieru sīņusu un RP taukaudi saistās ar būtisku seruma FGF-21 koncentrācijas pieaugumu. Tā kā FGF-21 nav specifisks brūno adipocītu markķieris un analizējamais RP taukaudu segments ir perirenālo un pararenālo taukaudu kombinācija, tad viennozīmīgi nevar apgalvot, ka perirenālie un nieres sīņusa taukaudi satur brūnos adipocītus. Tomēr par labu šim pieņēmuma liecina fakts, ka pētījumā netika atrastas saistības starp nieres sīņusa taukaudiem un tādiem baltos taukaudus raksturojošiem adipokīniem, kā leptīns, hemeīns, rezistīns, tPAI-1 un MCP-1 (skat. 27. Tabula). Protams, nevar izslēgt iespēju, ka saistības starp minēto adipokīnu seruma līmeņiem un nieres sīņusa taukaudiem netika novērotas tāpēc, ka nieres sīņusa taukaudu depo ir salīdzinoši maza izmēra, un nespēj izraisīt serumā nosakāmas markķieru izmaiņas.

Dislipidēmiju saista ar nieru funkcionāliem traucējumiem un tai ir būtiska loma nieru mazspējas attīstībā. Gan I, gan II cukura diabēta tipa gadījumā, nelabvēlīgs cirkulējošais lipīdu profils saistās ar agrīnu albuminūriju, kad GFĀ atbilst normai vai ir tikai nedaudz paaugstināts (Trevisan *et al.*, 2006). Ja nieres sīņusā uzkrājas brūnie taukaudi, tad aizvien apstiprinās iepriekš aprakstītais mehānisms, ka taukaudu pārmērīga uzkrāšanās var izraisīt fizikāli - mehānisku nieres zema spiediena tubulāro struktūru kompresiju (Montani *et al.*, 2004, Foster *et al.*, 2011b, Chughtai *et al.*, 2010). Tomēr, vienlaicīgi, brūnie taukaudi var palīdzēt nodrošināt labvēlīgu lipidoloģisko profilu. Peļu modeļos pierādīts, ka brūnie adipocīti ekspresē CD36 receptorus, kas piedalās lipoproteīnu daļiņu endocitozes procesā (Bartelt *et al.*, 2011). Piemēram, CD36 receptoru trūkums inhibē makrofāgu spēju endocitozes ceļā uzņemt oksidēto ZBL-H, tādējādi iniciējot aterosklerotiskus procesus (Nozaki *et al.*, 1995). Tā pat CD36 receptori regulē selektīvu holesterola esteri uzņemšanu no ABL-H (Anderson *et al.*, 2015, Calvo *et al.*, 1998). Anderson *et al.* (Anderson *et al.*, 2015) apraksta brūno taukaudu CD36 receptoru lomu koenzīma Q saturošu lipoproteīnu endocitozē. Jāzīmē, ka koenzīms Q ir bieži sastopams ZBL-H frakcijā (Tomasetti *et*

al., 1999). Bartel et al. peļu modelī brūnos taukaudus apraksta, kā būtisku struktūru, kas nodrošina seruma ļoti zema blīvuma lipoproteīna daļiņu izvadīšanu. Savukārt, pētījumi ar aukstuma ekspozīciju liecina, ka aukstuma ietekmē brūnie taukaudi būtiski pazemina arī seruma TG līmeni. Savukārt, paralēli tiek novērots arī ABL-H koncentrācijas pieaugums, ko saista ABL-H priekšteča (triglicerīdiem bagāta lipoproteīna) koncentrācijas pieaugumu asins serumā (Bartel *et al.*, 2011).

Iegūtos rezultātus ir grūti salīdzināt ar rezultātiem, kas ir pieejami publicētos pētījumos. Analizējot Chughtai et al. (Chughtai *et al.*, 2010) publicētos rezultātus, redzams, ka viņš savā darbā uzrāda apgrieztu saistību starp ZBL-H, ABL-H un taukaudu daudzumu nierēs sīnosos. Turpretī, Foster et al. neapstiprina saistību starp ABL-H un taukaudu daudzumu nierēs sīnosā, kontrolējot abu parametru korelācijas ar viscerālo taukaudu daudzumu (Chughtai *et al.*, 2010, Foster *et al.*, 2011b). Jāatzīmē, ka arī abu publicēto pētījumu rezultātus nav korekti salīdzināt. Abi autori lieto atšķirīgas statistiskās metodes – Chughtai et al. salīdzina datus izmantojot Spīrmana korelācijas, bet Foster et al. pielieto lineārās regresijas metodi, statistiskajos modeļos iekļaujot viscerālo taukaudu daudzumu. Papildus, Chughtai et al. analizē mērījumus, kas iegūti, nieru vārtu līmenī vienā MR griezumā, turklāt nieru sīnosu taukaudu mērījums ir vidējā vērtība no labās un kreisās nierēs sīnusa taukaudu laukuma. Savukārt, Foster et al. analizē mērījumus, kas iegūti, tikai labās nierēs vārtu līmenī vienā DT griezumā. Mūsu pētījumā iegūtie rezultāti, šajā aspektā, ir pretrunīgi un dzimuma atkarīgi.

Gan šķērsriezuma, gan prospektīvais pētījums tikai sievietēm apstiprina apgrieztu saistību starp taukaudu daudzumu nieru sīnosos un seruma ZBL-H, un pozitīvu saistību – seruma ABL-H līmeni. Turklāt, šķērsriezuma pētījumā ABL-H līmenis pozitīvi saistās ar taukaudu daudzuma pieaugumu nieru sīnosos un vienlaicīgi ar samazinātu SC taukaudu daudzumu. Savukārt, prospektīvā pētījumā ABL-H līmenis pozitīvi saistās ar taukaudu daudzuma pieaugumu nieru sīnosos un vienlaicīgi ar palielinātu RP taukaudu daudzumu (skat. 21. Tabula; 39. Tabula). Ņemot vērā faktu, ka būtisks ABL-H koncentrācijas palielinājums konstatēts arī Taukainās nierēs grupās, salīdzinot ar Kontroles grupu (skat. 19. Tabula), ir pamats domāt, ka taukaudu daudzuma palielināšanās nierēs sīnosā saistās ar ABL-H koncentrācijas pieaugumu. Interesanti, ka vīriešiem konstatēta tikai apgriezta saistība starp seruma FGF-21 un ABL-H līmeni (skat. 35. Tabula), kamēr tieša saistība starp taukaudu daudzumu nieru sīnosos un seruma lipidoloģiskiem rādītājiem, netiek konstatēta (skat. 21. Tabula). Iemesls, kādēļ labvēlīgie metabolie efekti (ABL - H koncentrācijas pieaugums, ZBL - H koncentrācijas samazinājums) novēroti tikai sieviešu grupā, varētu būt saistīts ar to, ka brūnie taukaudi sievietēm funkcionāli ir aktīvāki un arī masas ziņā būtiski vairāk, salīdzinot ar vīriešiem (Ouellet *et al.*, 2011, Au-Yong *et al.*, 2009, Pfannenbergs *et al.*, 2010). Dzimuma dimorfisms, attiecībā uz brūno taukaudu termogēnēzi,

novērots arī dzīvnieku eksperimentos (Valle *et al.*, 2007). Pētījumi liecina, ka sievietēm ir augstāks aukstuma stimulācijas sliekšnis (respektīvi, sievietes ķermenis ir jutīgāks pret aukstumu), tāpēc brūnie taukaudi ir aktīvāki (Saito *et al.*, 2009). No otras puses, tā kā vīriešiem raksturīgs viscerālais taukaudu uzkrāšanās tips, tas varētu saistīties ar salīdzinoši nelabvēlīgāku kopējo lipidoloģisko profilu. Jāņem vērā arī fakts, ka pētījumā rekrutētas sievietes ir pre-menopauzes periodā, tāpēc nevar izslēgt, ka salīdzinoši labvēlīgāks lipidoloģiskais profils iespējams saistās ar estradiola kontrolētiem efektiem (Gong *et al.*, 2003), kas kopumā nosaka sievietēm labvēlīgāku metabolo "fonu". Vīriešiem konstatētā apgrieztā saistība starp seruma FGF-21 un ABL-H līmeņiem, aprakstīta arī atsevišķos literatūras avotos (Salehi *et al.*, 2013, Tyynismaa *et al.*, 2011). Vīriešiem, salīdzinot ar sievietēm, kopumā ir nelabvēlīgāks lipidoloģiskais profils – būtiski zemāks ABL-H līmenis un augstāks ZBL-H līmenis, gan kontroles, gan taukainās nieres grupās (skat. 19. Tabula). Tā pat vīriešu grupa, salīdzinot ar sieviešu grupu, uzrāda tendenci augstākām seruma FGF-21 vērtībām. Kopumā šos rezultātus varētu skaidrot ar dzimuma specifisko viscerālo taukaudu uzkrāšanās tipu un tam sekojošu FGF-21 rezistenci, kas nosaka ABL-H pazeminātu un FGF-21 paaugstinātu līmeni asinīs (Berti *et al.*, 2015).

Cits aspekts, kādēļ nieru sīnusu taukaudi varētu saistīties ar ABL-H koncentrācijas paaugstināšanos, ir ABL-H recirkulācija nierēs (Braschi *et al.*, 2000, Woollett&Spady, 1997). Krikken *et al.* (Krikken *et al.*, 2010) pētot asimptomātiskas personas secina, ka seruma ABL-H un apolipoproteīns A1 apgriezti saistās ar GFĀ. ABL-H, pateicoties nieru glomerulu filtrācijas barjerai, netiek reabsorbēts. Tomēr apolipoproteīns A1 (kā arī citas lipīdu nabadzīgās formas), tiek reabsorbēts nieru proksimālos kanāliņos endocitozes ceļā caur kubulīna-megalīna receptoriem (Moestrup&Nielsen, 2005, Hammad *et al.*, 2000). Uzskata, ka endocitozes ceļā caur minētajiem receptoriem nierēs tiek reabsorbēts arī holesterols no preβ-ABL-H daļiņām. Jāatzīmē gan, ka saistība starp ABL-H un GFĀ šajā pētījumā netika novērota.

Atgriežoties pie seruma FGF-21 līmeņa apgrieztās saistības ar GFĀ, vēlreiz jāakcentē, ka neatkarīgi no dzimuma, taukaudu daudzuma pieaugums nieru sīnusus, saistās ar paaugstinātu seruma FGF-21 līmeni, kas, savukārt, saistās ar pazeminātu GFĀ (skat. 24. Tabula; 35. Tabula). Wagner ar līdzstrādniekiem (Wagner *et al.*, 2017), pašlaik vienīgajā nieru sīnusu taukaudu *in vitro* pētījumā, apliecina, ka nieru sīnusu taukaudi parakrīni var regulēt asinsvadu diametru glomerulā. Metaboliski labvēlīgos apstākļos, nieru sīnusu adipocīti samazina glomerulu endoteliocītu un podocītu izdalīto iekaisuma faktoru līmeni, un producē adipocītu izcelsmes asinsvadu relaksējošus faktorus, veicinot vazodilatāciju un nomācot vazokonstrikciju, tādējādi paātrinot GFĀ. Tomēr metaboliski nelabvēlīgos apstākļos (viscerālā aptaukošanās, aknu steatoze), adipokīni un hepatokīni, iedarbojoties uz nieru sīnusu adipocītiem, nomāc to pozitīvos efektus.

Rezultātā tiek inducēta vazokonstrikcija, palēnināts GFĀ, radot nieru disfunkciju un bojājumus. Savukārt, palēlinoties GFĀ, FGF-21 netiek pietiekošā daudzumā filtrēts nieru glomerulos un ekskretēts urīnā, kā rezultātā marķiera līmenis asinīs paaugstinās (Anuwatmatee *et al.*, 2017).

5.5.3. Nieru sīnusu taukaudu saistība ar seruma cistatīna C līmeni

Iegūtie rezultāti liecina, ka sievietēm IP taukaudi un taukaudu daudzums labās nieres sīnūsā pozitīvi saistās ar seruma cistatīna C līmeni, turklāt, taukaudu daudzums labās nieres sīnūsā šajā modelī ar cistatīna C līmeni saistās apgriezti. Savukārt, vīriešiem taukaudu daudzums kreisās nieres sīnūsā pozitīvi saistās ar seruma cistatīna C līmeni (skat. 24. Tabula). Tā kā cistatīnu C sekretē visas šūnas, kas satur kodolus un tā sekrēcija nav dzimuma atkarīga (Murty *et al.*, 2013), tad iespējama skaidrojums varētu būt saistīts ar taukaudu daudzumu nieru sīnūsos. Kā minēts iepriekš, labās nieres sīnūs, neatkarīgi no dzimuma, uzkrāj būtiski mazāk taukaudu, salīdzinot ar kreisās nieres sīnūs, turklāt, vīriešu nieru sīnūs uzkrāj būtiski vairāk taukaudu, salīdzinot ar sievietes nieru sīnūs (skat. 20. Attēls). Analizējot abu dzimumu abu nieru sīnūs, taukaudu daudzums būtiski palielinās šādā secībā: (1) Sieviešu labās nieres sīnūs; (2) Vīriešu labās nieres sīnūs; (3) Sieviešu kreisās nieres sīnūs; (4) Vīriešu kreisās nieres sīnūs. Cistatīna C apgrieztā saistība ar taukaudu daudzumu labās nieres sīnūsā sievietēm un pozitīvā saistība ar taukaudu daudzumu kreisās nieres sīnūsā vīriešiem, varētu atspoguļot nieres sīnūsā taukaudu daudzuma ietekmi uz cistatīna C seruma līmeni. Ja pieļaujama taukaudu daudzums nieres sīnūsā tiek pārsniegts, tad novērojami tādi nelabvēlīgi efekti, kā piemēram, seruma cistatīna C līmeņa paaugstināšanās.

Līdzīgi, kā citi autori (Murty *et al.*, 2013, Ferguson *et al.*, 2015), konstatējām arī apgrieztu saistību starp seruma cistatīna C koncentrāciju un GFĀ, kas apliecina, ka, samazinoties glomerulu filtrācijas spējai, seruma cistatīna C koncentrācija pieaug. Tā pat jāatzīmē, ka pētījumā GFĀ tika aprēķināts, izmantojot: (1) tikai seruma kreatinīna koncentrāciju; (2) tikai seruma cistatīna C koncentrāciju; (3) seruma kreatinīna un cistatīna C koncentrāciju. Saistības ar citiem pētījuma parametriem uzrādīja GFĀ, kas tika aprēķināts, izmantojot seruma cistatīna C un kreatinīna koncentrācijas. Šie rezultāti ir saskaņā ar citu autoru pētījumiem, kas apliecina, ka aprēķinot GFĀ, precīzāk ir izmantot abu seruma parametru koncentrācijas, lai spriestu par glomerulu filtrācijas spēju (Inker *et al.*, 2012). Turklāt, šis GFĀ aprēķināšanas veids ir piemērots filtrācijas ātruma izvērtēšanai asimptomātisku cilvēku populācijā (Wagner *et al.*, 2017).

5.6. Nieru sīnusu taukaudu saistība ar seruma adipokīniem, iekaisuma rādītājiem un adhēzijas molekulām

Turpmākās šīs diskusijas nodaļas apakšnodaļās iztirzāti rezultāti par nieru sīnusu taukaudu saistību ar seruma adipokīnu, iekaisuma rādītāju un adhēzijas molekulu līmeņiem. Uzreiz jāsaprot, ka nieru sīnusu un RP taukaudi saistības ar uzskaitītajiem rādītājiem neuzrāda. Tas ļauj secināt, ka RP un nieru sīnusu taukaudi raksturojas ar atšķirīgu endokrīnu profilu. Gan RP, gan arī nieru sīnusu taukaudi uzrāda saistību ar labvēlīgu seruma lipidoloģisko profilu (pazeminātu ZBL- H un paaugstinātu ABL-H seruma līmeni), kā arī seruma FGF-21 līmeni, kas varētu liecināt par brūno vai bēšo taukaudu uzkrāšanos nieru sīnusus un retroperitoneālajā telpā. Papildus, atšķirībā no lielajiem taukaudu segmentiem (SC un IP taukaudi), RP un nieru sīnusu taukaudi neuzrāda saistības ar seruma iekaisuma, adhēzijas molekulu un “nelabvēlīgo” adipokīnu līmeņiem. Iespējams, nieru sīnusu taukaudu depo, sava relatīvi mazā izmēra dēļ, nespēj izraisīt centrālus efektus, kas nosakāmi asinīs. Tā pat daudzus taukaudu izdalītus adipokīnus, patiesībā sekretē taukaudos infiltrētie makrofāgi. Tāpēc atklāts ir jautājums par nieru sīnusus lokalizēto taukaudu morfoloģiju.

5.6.1. Nieru sīnusu taukaudu saistība ar seruma adipokīniem

Seruma adipokīni uzrāda saistības tikai ar SC un IP taukaudiem. Turklāt sievietēm adipokīnu seruma līmenis biežāk saistās ar SC taukaudiem, bet vīriešiem – IP taukaudiem (skat. 27. Tabula). Šādas saistības ir loģiskas, jo sievietēm dominē zemādas aptaukošanās tips, bet vīriešiem, attiecīgi, viscerālais aptaukošanās tips (skat. 14. Attēls). Iemesls, kāpēc sievietēm SC taukaudu segments saistās ar relatīvi “nelabvēlīgu” adipokīnu seruma līmeņa pieaugumu, iespējams, atkal jāskaidro ar faktu, ka pētījumā netika atsevišķi izdalīti virspusējie un dziļie zemādas taukaudi. Balstoties uz literatūrā pieejamo informāciju, dziļie un virspusējie zemādas taukaudi uzrāda atšķirīgas morfoloģiskās un funkcionālās īpašības (Cancello *et al.*, 2013). Sievietēm kontroles grupā, salīdzinot ar vīriešiem, konstatēts būtiski augstāks leptīna līmenis (skat. 25. Tabula), kas ir saskaņā ar citu autoru pētījumu rezultātiem (Al Maskari&Alnaqdy, 2006, Minocci *et al.*, 2000). Šādi rezultāti pamatoti ar faktu, ka leptīnu aktīvāk sekretē zemādas taukaudu adipocīti (Minocci *et al.*, 2000). Arī mūsu pētījuma rezultāti liecina, ka leptīna līmeni asinīs serumā nosaka SC taukaudu daudzums (skat. 27. Tabula).

Omentīns, marķieris, kas līdzīgi, kā adiponektīns, klasificējas, kā “labvēlīgs” adipokīns, pētījumā uzrāda apgriezto saistību ar SC taukaudiem, turklāt, saistība konstatēta tikai sievietēm (skat. 27. Tabula). Dati literatūrā liecina, ka seruma omentīna daudzums apgriezti saistās ar viscerālo taukaudu daudzumu, turklāt vīriešiem, omentīna līmenis asinīs ir būtiski augstāks (Lesná

et al., 2015), ko loģiski var skaidrot ar faktu, ka vīriešiem dominē viscerālā aptaukošanās. Šādas sakarības savā pētījumā nenovērojām, iespējams tāpēc, ka vairums literatūrā pieejamie pētījumu veikti cukura diabēta un metabolā sindroma pacientiem. Atgriežoties pie nieru sīnusu taukaudiem, omentīna potenciālā loma attiecībā uz šo taukaudu depo, varētu realizēties caur iekaisuma reakcijas mazinošu efektu (Miyamoto&Sharma, 2013). Tā kā mēs nekonstatējām nieru sīnusu taukaudu saistību ar seruma iekaisuma marķieriem (skat. 30. Tabula), tad arī omentīna iespējamie pozitīvie pretiekaisuma efekti netika novēroti.

Rezistīnu un MCP-1, galvenokārt, sekretē taukaudos infiltrētie makrofāgi. Wagner ar līdzstrādniekiem (Wagner *et al.*, 2017), apjomīgajā un šajā jomā unikālā nieru sīnusu taukaudu *in vitro* pētījumā apliecina, ka paši nieru sīnusu taukaudu adipocīti neseekretē MCP-1. Nav arī specifisku pētījumu par nieru sīnusu taukaudos rezidējošiem makrofāgu subtipiem, un to spēju sekretēt dažādas bioloģiski aktīvas vielas. Attiecībā uz rezistīnu, interesanti, ka mūsu pētījumā šis marķieris vispār neuzrāda saistību ar abdomināliem taukaudiem. Saskaņā ar literatūrā pieejamo informāciju, to varētu skaidrot ar faktu, ka rezistīnu galvenokārt sekretē makrofāgi nevis paši adipocīti (Badoer *et al.*, 2015).

Hemerīns, līdzīgi, kā pārējie adipokīni, neuzrādīja saistību nedz ar RP, nedz arī nieru sīnusu taukaudiem (skat. 27. Tabula). Hemerīns kopumā tiek saistīts ar dažādu nieru patoloģiju attīstību, kā arī palēninātu GFĀ (Ruster&Wolf, 2013). Iemesls, kāpēc mūsu pētījuma rezultāti neapstiprina šos datus, visticamāk ir tāds, ka hemerīna saistība ar nieru funkcionāliem parametriem ir pētīta pacientiem ar hroniskām nieru saslimšanām. Tā kā šajā pētījumā rekrutētas asimptomātiskas personas, šādas saistības nav iespējams novērot. Tā pat, rezultāti liecina, ka hemerīna seruma līmenis saistās ar lielajiem abdominālo taukaudu segmentiem (SC un IP).

5.6.2. Nieru sīnusu taukaudu saistība ar seruma iekaisuma rādītājiem

Seruma iekaisuma rādītāji neuzrādīja saistības ar RP un nieru sīnusu taukaudiem. Savukārt, SC un IP taukaudi uzrādīja pozitīvas saistības ar seruma iekaisuma rādītājiem (skat. 30. Tabula). Pašlaik vienīgajā zināmajā *in vitro* pētījumā, kurā pētīti cilvēka nieru sīnusu adipocīti, kā arī tie kultivēti kopā ar podocītu un endoteliocītu kultūrām, secināts, ka nieru sīnusu adipocītiem ir pretiekaisuma ietekme. Tie samazina IL-6 ekspresiju endoteliocītos un podocītos (Wagner *et al.*, 2017). Tomēr šī ietekme mainās atkarībā no centrāliem metaboliem aspektiem. Piemēram, aknu steatozes gadījumā, asinsritē izdalās Fetuins A, kas nieru sīnusu adipocītu pretiekaisuma darbību maina uz iekaisumu stimulējošu iedarbību (Wagner *et al.*, 2017).

Cūkas perirenālo adipocītu kultūrās atklāts, ka šie adipocīti izdala TNF α un rada endotēlija disfunkciju (Ma *et al.*, 2016). Tomēr Wagner ar līdzstrādniekiem (Wagner *et al.*, 2017) uzsver, ka

nieru sīnusu adipocīti *per se* nesekretē TNF α un to producē taukaudos infiltrētie makrofāgi. Šis fakts liecina par labu tam, ka nieru sīnusos varētu uzkrāties brūnie taukaudi. Balto taukaudu spēja sekretēt TNF α ir apstiprināta vairākos pētījumos, kā arī eksperimentālos diabēta un aptaukošanās modeļos (Felizardo *et al.*, 2014). Savukārt, brūno taukaudu gadījumā TNF α līmeņa pieaugums izsauc brūno adipocītu apoptozi, inhibējot β_3 adrenoreceptorus, samazinot UPC-1 aktivitāti un rezultātā mazinot termoadaptīvo atbildes reakciju (Nisoli *et al.*, 2000).

Iegūtie rezultāti apstiprina, ka seruma TNF α un CRO līmenis, neatkarīgi no dzimumam, pozitīvi saistās ar IP taukaudu daudzumu. Savukārt, IL-6 uzrāda pozitīvu saistību ar SC taukaudiem, turklāt saistība novērota tikai vīriešu grupā (skat. 30. Tabula). Tā pat sievietēm, salīdzinot ar vīriešiem, kopumā iekaisuma rādītāju līmenis Kontroles un Taukainās nieres grupā ir zemāks. Šos rezultātus, saskaņā ar literatūrā atrodamo informāciju, var skaidrot ar estrogēna inhibitoriem efektiem attiecībā uz iekaisumu rādītāju ekspresiju, jo pētījumā piedalījās sievietes pre-menopauzes vecumā (Ershler&Keller, 2000, An *et al.*, 1999).

5.6.3. Nieru sīnusu taukaudu saistība ar seruma adhēzijas molekulām

Pētījumā testētām adhēzijas molekulām (eSelektīns, sICAM-1, sVCAM-1) saistība ar nieru sīnusu taukaudiem netika konstatēta. Tomēr interesanti, ka tikai sICAM-1 uzrādīja pozitīvu saistību ar RP taukaudiem, turklāt, šāda saistība ir dzimuma atkarīga un novērota tikai vīriešu grupā (skat. 33. Tabula). Tā pat, būtiski augstāks visu pētījumā testēto seruma adhēzijas molekulu līmenis novērots vīriešiem Kontroles grupā, salīdzinot ar sievietes Kontroles grupu (skat. 31. Tabula), kas ir saskaņā ar publicētiem pētījumiem (Ponthieux *et al.*, 2003). Literatūrā adhēzijas molekulu saistība ar RP taukaudiem nav pētīta. Esošiem pētījumi liecina, ka viscerālo taukaudu daudzums kopumā pozitīvi saistās ar adhēzijas molekulu līmeni asinīs (Bosanska *et al.*, 2010). Uzskata, ka adhēzijas molekulu efekts ir parakrīna iekaisuma reakcijas regulācija, realizējot makrofāgu aktivāciju taukaudos (Brake *et al.*, 2006). Adhēzijas molekulu līmeņa izmaiņas liecina par agrīniem strapšūnu telpas bojājumiem audos, tai skaitā nierēs (Genovese *et al.*, 2014). Tā kā nieru sīnusu taukaudu objekts ir relatīvi mazs un arī pašas nieres ir nelielas, tad tas varētu skaidrot to, kāpēc saistības netika konstatētas.

5.7. Pētījuma ierobežojumi

(1) Netiešu metožu pielietošana, analizējot nieres sīnusa taukaudu saistību ar pārējiem pētījuma parametriem; (2) KIM-1 līmenis netika izvērtēts urīnā. Pētījumi apstiprina seruma KIM-1, kā agrīnu nieru proksimālo izlocīto kanāliņu epitēlija šūnu bojājuma marķieri, tomēr KIM-1 noteikšana urīnā sniegtu precīzākus rezultātus. Kaut arī pētījuma dalībnieki rekrutēti, kā

asimptomātiskas personas, lietderīgi būtu bijis izvērtēt mikroalbuminūriju. Tā pat, lai spriestu par Na^+ retenci, informatīvi būtu bijis noteikt antidiurētiskā hormona un aldosterona koncentrācijas; (3) Pētījumā netika analizēts UPC-1, ko uzskata par brūnos taukaudus raksturojošu marķieri; (4) Dati, kas neatbilda normālam sadalījumam, pielietojot matemātiskās kvadrātsaknes transformācijas metodi, tika transformēti; (5) Neliels pētāmo personu skaits ($n = 40$) prospektīvā pētījumā; (6) Prospektīvā pētījumā iesaistītas personas ar iniciālu aknu steatozi. Kaut korelācijas strap aknu blīvuma samazinājumu un taukaudu daudzuma pieaugumu nieru sīnosos netika konstatētas, jaunākie *in vitro* pētījumi liecina (Wagner *et al.*, 2017), ka atsevišķi hepatokīni asinīs var ietekmēt nieru sīnosu taukaudu parakrīno darbību.

5.8. Pētījuma stiprās puses

(1) Veikta apjomīga dažādu taukaudu segmentu analīze; (2) Nieres sīnusa taukaudu daudzums standartizēts pret katra dalībnieka attiecīgo nieru, izslēdzot iespēju, ka nieres izmērs ietekmē taukaudu daudzumu nieru sīnosos; (3) Nieres sīnusa taukaudi mērīti abās nierēs (publicētos pētījumos mērījumi veikti tikai vienā nierē). Iegūtie rezultāti apstiprina, ka šāda stratēģija ir būtiska, jo kreisās nieres sīnuss uzkrāj būtiski vairāk taukaudu, salīdzinot ar labās nieres sīnosu; (4) Šķērsriezuma pētījuma grupā iekļauts salīdzinoši liels dalībnieku skaits ($n = 280$), balstoties uz striktiem iekļaušanas un izslēgšanas kritērijiem; (5) Pētījuma grupu veido 30 - 45 gadus veci cilvēki. Šāda vecuma grupa ir piemērota, lai meklētu inicālas funkcionālās izmaiņas; (6) Pirmo reizi noteikts plašs biomarķieru panelis un analizēta tā saistība ar nieru sīnosu taukaudiem; (7) Nieru sīnosu taukaudi analizēti gan šķērsriezuma, gan arī prospektīvā pētījumā.

5.9. Noslēguma piezīmes un nākotnes perspektīvas

Pieejams salīdzinoši neliels publikāciju skaits, kas veltīts nieru sīnosu taukaudu depo izpētei. Nieru sīnosu taukaudu ietekmi uz nieres funkcionalitāti, *in vivo* pētījumos cilvēkiem, ir grūti izpētīt. Tā kā nieres ir divas, tad arī asins un urīna paraugos nosakāmie parametri, liecina par summāro abu orgānu efektu. 1960. gadā slavenais itāļu nefrologs Hary Goldblatt, okludējot vienu nieru, aprakstīja renovaskulārās hipertensijas mehānismu žurku modelī (Field *et al.*, 2010). Viņš secināja, ka okludētajā nierē samazinājās spiediens aferentā arteriolā, palēninājās GFĀ un samazinājās Na^+ ekskrēcija, kā arī pastiprinājās renīna sekrēcija un paaugstinājās asinsspiediens. Tomēr, otra, neokludētā niere, reaģējot uz paaugstināto asinsspiedienu, samazināja Na^+ reabsorbciju, kā rezultātā pieauga Na^+ ekskrēcija. Summāri, dažu nedēļu laikā, asinsspiediens stabilizējās (agrīnā fāze - īslaicīga). Tāpēc var apgalvot, ka starp abām nierēm pastāv salīdzinoši komplikēti pašregulācijas kompensatorie mehānismi. Šajā pētījumā ieguvām rezultātus, kas

apstiprina stabilu, asimetrisku taukaidu uzkrāšanos nieru sīnosos. Jāatzīmē, kad gadu pēc šo rezultātu publicēšanas, Wagner ar līdzstrādniekiem (Wagner *et al.*, 2017), savā darbā apstiprināja mūsu pētījumā iegūtos rezultātus. Tomēr novērojuma dizaina pētījumā, pielietojot tiešas metodes, nav iespējams izvērtēt taukaidu efektu uz katru nieru atsevišķi. Matemātiskās – netiešās metodes, protams, var sniegt tikai provizoriskus rezultātus, kas būtu jāapstiprina izolētu nieru modeļos.

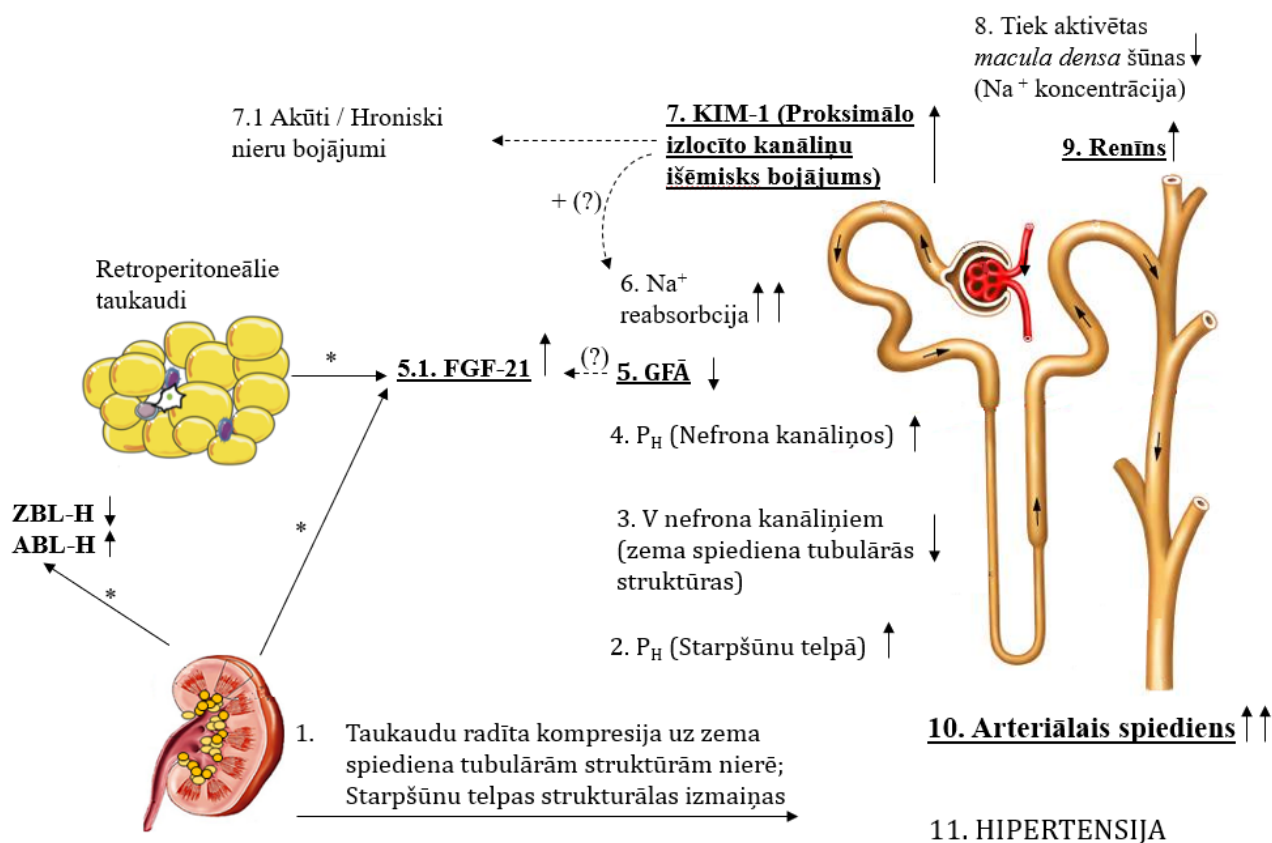
Šī promocijas darba ietvaros, tika mēģināts izprast nieres sīnusa taukaidu saistību ar asinīs cirkulējošiem agrīniem nieru bojājuma un taukaidus raksturojošiem biomarķieriem, neatkarīgi no tādiem faktoriem, kā dažādi abdominālo taukaidu segmenti. Darbā gūtās atziņas kalpo par iemeslu daudziem jauniem jautājumiem. Pētījumā pētītas asimptomātiskas personas ar lieko svaru. Tomēr jājautā – vai aptaukošanās pati par sevi ir normāls fizioloģisks process? Atbilde, visticamāk, ir: “Nē”. Aptaukošanās stāvokli var uzskatīt par robežšķirkni starp fizioloģisko normu un slimību. Ja izskan jautājums, kāda ir nieru sīnusa taukaidu loma organismā, viennozīmīgi būtu jāsaka, ka taukaidiem nieres sīnosā ir jābūt, ko apliecina fakts, ka pilnīgi visiem pētījuma dalībniekiem, neatkarīgi no KMI, nieres sīnuss satur taukaidus variējošā daudzumā. Tā kā daudzi pētījumi apliecina, ka perirenālie taukaidi satur brūnos adipocītus, tad tikai loģiski būtu, ja arī nieres sīnosā uzkrātos brūnie taukaidi (jo pati niere ir ieslēgta perirenālajā telpā). Wagner ar līdzstrādniekiem (Wagner *et al.*, 2017) izdalīja nieru sīnusa taukaidus un kultivēja *in vitro* apstākļos. Līdz šim, šis ir vienīgais *in vitro* pētījums, kurā pētīti cilvēka nieru sīnusa adipocīti. Tomēr autors savā darbā neuzsver, kāda morfoloģiskā tipa adipocīti – balti, bēši vai brūni – tie ir.

Brūno taukaidu primārā loma ir termogēnēze, tomēr aizvien jauni pētījumi liecina, ka tiem ir būtiska loma labvēlīga lipidoloģiskā profila nodrošināšanā. Balsoties uz novērojuma tipa pētījuma rezultātiem, grūti apgalvot, kāda tipa taukaidi uzkrājas nieru sīnosos. Būtu nepieciešami detalizēti attēldiagnostikas un biopsijas izmeklējumi, kas pilnībā apstiprinātu šo pieņēmumu. Tomēr nieres sīnusa taukaidu saistība ar labvēlīgām ABL-H un ZBL-H līmeņa izmaiņām, kā arī nieru sīnusa un RP taukaidu pozitīvā saistība ar seruma FGF-21 līmeni, varētu liecināt, ka šie taukaidu depo uzrāda no viscerāliem un zemādas taukaidiem atšķirīgu, endokrīnu raksturu. Neatbildēts ir jautājums, kāpēc šajā vietā būtu jāuzkrājas brūniem taukaidiem - tā kā nieres sīnuss atrodas nieres iekšienē un arī pašas niere atrodas viscerālā telpā, cik funkcionāli svarīgi šeit būtu izvietot taukaidus, kur loma ir termogēnēze? Tomēr fizioloģijas pamati liecina, ka niere saņem vidēji 25% no sirds minūtes tilpuma (Hall, 2010), kas ir salīdzinoši liels asiņu tilpums. Tā pat pētījumi liecina, ka perivaskulāri novietotajiem brūnajiem taukaidiem, ir būtiska loma intravaskulārās temperatūras regulācijā (Gil-Ortega *et al.*, 2015). Tāpēc varētu izvirzīt hipotēzi, ka niere ir lieliska vieta, kur brūnie taukaidi var realizēt savu termogēnēzes funkciju un regulēt asiņu temperatūru, jo pirmurīns nierēs tiek relatīvi lēnām filtrēts un reabsorbēts, cirkulējot cauri nefronu

kanāliņiem un kapilāru tīklam. Tomēr tiešu pierādījumu tam, ka nieru sīnosos uzkrājas brūnie taukaudi, nav. Tā pat nevar izslēgt, ka aptaukošanās gadījumā, potenciālie brūnie adipocīti nieru sīnosu taukaudos transformējas par baltajiem adipocītiem, par ko varētu liecināt fakts, ka nieres sīnusa taukaudi tomēr uzrāda vidēji ciešas, pozitīvas korelācijas ar viscerālo taukaudu daudzumu. Tomēr jāatgādina, ka būtiski samazinoties viscerālo taukaudu daudzumam, taukaudu daudzums nieru sīnosos nesamazinās.

Neskatoties uz to, kāda morfoloģiskā tipa taukaudi varētu uzkrāties nieres sīnosā, līdz šim izvirzītā taukaudu fizikālās kompresijas teorija tiek apstiprināta arī šajā darbā. Pētījuma laikā gūti jauni, līdz šim zinātniskā literatūrā nepublicēti, rezultāti. Nieres sīnusa taukaudu daudzums saistās ar būtisku nefronu proksimālo kanāliņu epitēlija šūnu bojājumiem, ko apliecina seruma KIM-1 koncentrācijas pieaugums. Apkopojot literatūrā pieejamo informāciju un pētījumā iegūtos datus, var apgalvot, ka taukaudi nieru sīnosos fiziski kompresējot zema spiediena tubulārās struktūras, paaugstina kopējo hidrostatisko spiedienu nierē un bojā funkcionāli visaktīvāko nefrona daļu – proksimālos kanāliņus. Izmainītā hidrostatiskā spiediena ietekmē, pastiprināti tiek reabsorbēti Na^+ (Burnett *et al.*, 1982). Parāleli KIM-1 uzrāda likumsakarīgu un apgrieztu saistību ar GFĀ un pozitīvu saistību ar seruma renīna līmeni, kas ir kompensatora atbilde uz pastiprinātu Na^+ reabsorbciju (skat. 24. Attēls).

Nieres sīnusa taukaudu lomas un darbības mehānismu izpētē ir daudz neatbildētu jautājumu, tāpēc paveras plašas turpmāko pētījumu iespējas. Šajā pētījumā varam tikai minēt, ka nieres sīnosā uzkrājas brūnie taukaudi. Līdz galam nav arī atbildēts jautājums – vai tiešām nieres sīnusa taukaudu uzkrāšanās saistās ar diametrāli pretējiem efektiem (labvēlīgu ietekmi uz seruma lipidoloģisko profilu un vienlaicīgiem, nieru proksimālo izlocīto kanāliņu bojājumiem). Ir tikai pieņēmumi, kādēļ kreisās nieres sīnuss uzkrāj būtiski lielāku taukaudu tilpumu. Vai šāda asimetrija novērojama arī dzīvniekiem? Ja nieres sīnusa taukaudiem ir loma hipertensijas un nieru slimību attīstībā, varbūt veicot liposakciju un samazinot taukaudu daudzumu nieru sīnosos, ir iespējams novērst slimību progresēšanu? Tāpēc galvenās nākotnes perspektīvas varētu būt: **(1)** Pētījumi dzīvnieku modeļos – anatomiskās asimetrijas izvērtēšana; **(2)** Nieru funkcionālie izmeklējumi – scintigrāfijas un nieru asins plūsmas mērījumi, lai izvērtētu funkcionālo rādītāju saistību ar nieru sīnosu taukaudu daudzumu; **(3)** Nieru ekskrecijas parametru analīze; **(4)** Veikt attēldiagnostikas izmeklējumus ar aukstuma testa provokācijām un noteikt UPC- 1 līmeni asinīs, lai izvērtētu brūno taukaudu klātbūtni nieres sīnosā.



* Efekts, iespējams, skaidrojams ar brūno taukaidu uzkrāšanos

24. Attēls. Iespējamais nieru sīnusu taukaidu darbības mehānisms

Nieru sīnusu taukaudi, radot kompresijas efektu, fizikāli-mehāniski paaugstina hidrostatisko spiedienu (P_H) starpšūnu telpā un nefrona kanāliņos (kompresijas rezultātā samazinās to tilpums (V)). Hidrostatiskā spiediena pieaugums nefrona kanāliņos, savukārt, palēnina glomerulu filtrācijas ātrumu (GFĀ). Paralēli nieru sīnusu taukaudi rada išēmisku proksimālo izlocīto kanāliņu epitēlija šūnu bojājumus (KIM-1 līmenis serumā būtiski paaugstinās). Iespējams, ka nefronu proksimālo izlocīto kanāliņu epitēlija šūnu bojājumi papildus stimulē Na^+ reabsorbciju. Palēninātā GFĀ un pastiprinātās Na^+ reabsorbcijas rezultātā, tiek stimulētas macula densa šūnas, sintezēts renīns un aktivēta renīna – angiotenzīna – aldosterona sistēma, kas stimulē filtrācijas procesu nierē un rezultātā vēl vairāk tiek reabsorbēts Na^+ , kas rezultējas ar paaugstinātu arteriālo asinsspiedienu. Paralēli, paaugstinātais fibroblastu augšanas faktora (FGF)-21 līmenis saistās ar palēninātu GFĀ un palielinātu taukaidu daudzumu retroperitoneālajā telpā, un nieru sīnos. Tas varētu liecināt, ka šajās vietās uzkrājas brūnie taukaudi un šie taukaudi uzrāda atšķirīgu endokrīno profilu, salīdzinot ar pārējiem abdominālo balto taukaidu segmentiem. Papildus šo faktu apstiprina nieru sīnusu taukaidu saistība ar labvēlīgu lipidoloģisko profilu (paaugstinātu augsta blīvuma lipoproteīna holesterola (ZBL-H) un pazeminātu zema blīvuma lipoproteīna holesterola (ZBL-H) līmeni).

Treknrakstā un pasvītrotie punkti ir promocijas darbā apstiprinātās saistības.

SECINĀJUMI

1. Taukaudi nieru sīnosos, neatkarīgi no dzimuma, uzkrājas asimetriski – kreisās nieres sīnosos uzkrāj lielāku taukaudu daudzumu, tāpēc primārie nieru sīnosu taukaudu efekti jāizvērtē kreisajā nierē.
2. Tā kā taukaudi nieru sīnosos uzkrājas asimetriski un nieru sīnosu taukaudu darbības mehānisms (vismaz iniciālā fāzē) ir lokāls, tad kopumā izraisītie efekti labajā un kreisajā nierē, visticamāk, ir vienādi, tikai katra no nierēm raksturo atšķirīgu izmaiņu etapu.
3. Nieres tilpums neietekmē uzkrāto taukaudu daudzumu tās sīnosā, tāpēc pietiekoši mērīt taukaudu tilpumu nieres sīnosā, tādējādi datu apstrādes procesu padarot ērtāku un ātrāku.
4. Sievietēm nieres sīnusa taukaudi saistās ar labvēlīgu lipidoloģisko profilu (ABL-H koncentrācijas pieaugumu, ZBL-H koncentrācijas samazinājumu), kas liecina par to, ka normā šim taukaudu depo varētu būt loma seruma holesterīna līmeņa regulācijā.
5. Neatkarīgi no dzimuma, taukaudu uzkrāšanās nieru sīnosos saistās ar seruma KIM-1 koncentrācijas pieaugumu, kas liecina, par lokāliem nieru proksimālo izlocīto kanāliņu epitēlija šūnu bojājumiem.
6. RP un nieru sīnosu taukaudu pozitīvā saistība ar seruma FGF-21 koncentrācijas pieaugumu, liecina par minēto taukaudu atšķirīgu endokrīno raksturu, salīdzinot ar pārējiem abdominālo taukaudu segmentiem.
7. Nieres sīnusa taukaudi neuzrāda saistību ar iekaisuma citokīnu, adhēzijas molekulu un adipokīnu līmeņiem asins serumā, jo nieru sīnosu taukaudu depo ir salīdzinoši mazs un neietekmē šo rādītāju līmeni asinīs.
8. Taukaudu uzkrāšanās nieru sīnosos saistās ar viscerālo taukaudu daudzuma pieaugumu, tādējādi apstiprinot šo taukaudu depo ilgtermiņa mijiedarbību.
9. Taukaudu zudums nieru sīnosos nav proporcionāls kopējo viscerālo taukaudu samazinājumam, apstiprinot, ka svara zudums nekoriģē taukaudu daudzumu nieru sīnosos.

TĒZES

1. Seruma KIM-1 līmenis pozitīvi saistās ar taukaudu daudzuma pieaugumu nieru sīnosos, apliecinot nieru sīnosu taukaudu nelabvēlīgo ietekmi uz nefronu proksimālo izlocīto kanāliņu epitēlija šūnām, tādējādi skaidrojot iespējamo aptaukošanās lomu nieru bojājumu izcelsmē.
2. Seruma FGF-21 līmenis ir apgriezti saistīts ar glomerulu filtrācijas ātrumu un tieši saistīts ar taukaudu daudzuma pieaugumu nieru sīnosos, un retroperitoneālajā telpā, apliecinot nieru sīnosu taukaudu saistību ar nieru disfunkcijām, kā arī savstarpēji saistot nieru sīnosu un retroperitoneālos taukaudus.
3. Taukaudi nieru sīnosos uzkrājas asimetriski, tāpēc agrīnās izmaiņas primāri asociēties ar taukaudu daudzuma izmaiņām kreisās nieres sīnosā.
4. Nieres sīnusa taukaudus neraksturo intraperitoneālo un subkutāno taukaudu endokrinoloģiskais profils.
5. Taukaudu uzkrāšanās nieru sīnosos saistās ar viscerālo taukaudu daudzuma pieaugumu, tādējādi, apstiprinot šo taukaudu depo ilgtermiņa mijiedarbību. Turpretī, taukaudu zudums nieru sīnosos nav proporcionāls kopējo viscerālo taukaudu samazinājumam, apstiprinot, ka svāra zudums nekoriģē taukaudu daudzumu nieru sīnosos.

REZULTĀTU APROBĀCIJA

Publikācijas

1.Krievina G., Tretjakovs P., Skuja I., Silina V., Keisa L., Krievina D., Bahs G., **2016**. Ectopic adipose tissue storage in the left and the right renal sinus is asymmetric and associated with serum kidney injury molecule-1 and fibroblast growth factor-21 levels increase. *EBioMedicine* 13: 274- 283.

2.Silina V., Tessma M.K., Senkane S., **Krievina G.**, Bahs G. **2017**. Text messaging (SMS) as a tool to facilitate weight loss and prevent metabolic deterioration in clinically healthy overweight and obese subjects: a randomised controlled trial. *Scandinavian journal of primary health care*. 35 (3): 262- 270. doi:10.1080/02813432.2017.1358435.

Konferences: Straptautiska mēroga

1.Krievina G., Tretjakovs P., Skuja I., Silina V., Bahs G. **2017**. Serum fibroblast growth factor-21 is associated with renal sinus fat increasment independently of total intraabdominal obesity. Proceedings of the Physiological Society; Austria Wien, September 13-15.

2.Krievina G., Tretjakovs P., Skuja I., Silina V., Marksa I., Bahs. G. **2015**. Renal sinus fat gender specific favourable metabolic effects. 56th International Conference on the bioscience of lipids; Argentina, Misiones, September 22-26.

3.Krievina G., Skuja I., Silina V., Tretjakovs P., **2015**. Blood pressure association with segmented abdominal fat. Proceedings of the Physiological Society Soc 34, PC103; UK, Cardiff, July 6-8.

4.Krievina G., Tretjakovs P., Skuja S., Stukena I., Bahs G. **2014**. Kidney injury molecule KIM-1 and osteopontin: linkage between renal sinus fat and chronic kidney diseases. European Congress on Obesity; Bulgaria, Sofia, May 28-31.

5.Krievina G., Skuja I., Stukena I., Tretjakovs P., **2013**. Associations between risk factors for atherosclerosis and ratio of intra-abdominal to total abdominal fat volume. 6th Baltic atherosclerosis congress; Riga, Latvia; October 11th – 12th.

6.Krievina G., Tretjakovs P., Skuja I., Marksa I., Silina V., Bahs G., **2013**. Ratio of intra-abdominal to total abdominal fat volume is a biomarker of dyslipidemia. 54th International conference on the bioscience of lipids; Bari, Italy, September 17th – 21st.

7.Krievina G., Skuja I., Silina V., Jurka A., Tretjakovs P., Stukena I., Lejnieks A., Bahs G. **2012**. Gender specific associations between plasma biomarker levels and endothelial function in insulin resistant men and women. 6th Baltic Congress of Endocrinology joined with the 1st Baltic Congress of Podology in Riga, Latvia, August 24th – 25th.

8.Krievina G., Skuja I., Stukena I., Jurka A., Lejnieks A., Tretjakovs P., **2012**. The Effect of Hypercholesterolemia and Chemokines on microvascular dysfunction. The world congress of clinical lipidology, Budapest, Hungary. December 6th– 8th.

9.Krievina G., Tretjakovs P., Jurka A. **2012**. Relation of inflammatory chemokines and adhesion molecules to body mass index in coronary artery disease patients. 19th European Congress on Obesity; Obesity facts The European journal of Obesity; 5 (suppl):1-280, 176 pp.; Lyon, France; May 9th - 12th.

Konferences: Vietēja mēroga

1.Krieviņa G., Skuja I., Siliņa V., Tretjakovs P., **2013**. Seruma adhēzijas molekulu saistība ar zemādas un viscerālo taukaudu segmentāru lokalizāciju. RSU Zinātniskā konference; Rīga, Latvija; 21. – 22. martā.

2.Krieviņa, G., Skuja I., Tretjakovs P., **2013**. Nieres sīnusa taukaudu daudzuma saistība ar viscerālo aptaukošanos un endoteliālo disfunkciju. Latvija Universitātes 71 konference, Rīga, Latvija; 8. februārī.

3.Krieviņa G., Tretjakovs P., Jurka A., Meija L. **2012**. Relation of inflammatory cytokines to body mass index in metabolically healthy individuals. Latvijas Universitātes 70. Zinātniskā konference, Medicīnas sekcija; Rīga, Latvija; 2. februārī.

PATEICĪBAS

Liels paldies promocijas darba vadītājam Prof. Pēterim Tretjakovam par sniegto iespēju izstrādāt promocijas darbu viņa vadībā, par iespēju realizēt savas idejas, par uzticēšanos, atbalstu un daudzām jaunām zināšanām.

Sirsnīgs paldies Prof. Jurim Imantam Aivaram – cilvēkam, kurš parādīja cilvēka fizioloģijas burvību un palīdzēja to iemīlēt.

Paldies Asoc. prof. Līgai Ozoliņai – Mollai, Asoc. prof. Līgai Plakanei un Asoc. prof. Zbignevam Marcinkēvičam par vērtīgajiem padomiem darba tapšanas laikā.

Paldies manām dārgajām cīņas biedrēm – dakterēm: Ilzei Skujai un Vijai Siliņai. Bez jūsu abu līdzdalības šāds darbs nebūtu tapis.

Milzīgs paldies maniem bijušajiem Grindeka kolēģiem – jo sevišķi Ilmāram Stonānam. Paldies par sniegto atbalstu, par iespēju apvienot doktorantūras studijas ar darbu Grindekā. Paldies par pieredzi un daudz, jo daudz vērtīgām zināšanām!

Paldies Farmaceutiskās farmakoloģijas laboratorijas vadītājai Dr. pharm. M. Dambrovai un Dr. pharm. R. Vilšķērstam par iespēju veikt pilot mērījumus žurku nieru sīnusu taukaudiem.

Mīļš paldies maniem draugiem un kolēģiem. Jo īpaši lielu paldies, par vērtīgiem padomiem, atbalstu un uzmundrinājumu, vēlos teikt Artūram Papardem. Liels paldies Antrai Jurkai par apmācību darbā ar Luminex un visiem praktiskajiem padomiem. Īpašs paldies arī manai dārgajai draudzenei - optimisma dzirkstelītei - Natālijai Sokolovai!

Un visbeidzot, bet nekādā ziņā mazsvarīgākie paldies – PALDIES manai ģimenei. Paldies vecākiem, kuri mani iedrošināja tālākai izaugsmei. Paldies manam visbrīnīšķīgākajam dzīvesdraugam – Valdim, kurš ir bijis kopā brīžos, kad viss ir lieliski un arī tajos brīžos, kad gribas padoties un visam atnest ar roku. Paldies meitiņai Evai Robertai par garajiem miedziņiem un laiku, ko varēju veltīt šim darbam.

Darba ietvaros veiktie pētījumi bija iespējami, pateicoties projektu finansiālajam atbalstam:

1. Eiropas Sociālā fonda projekts "Atbalsts doktora studijām Latvijas Universitātē"
Nr.009/0138/1DP/1.1.2.1.2/09/IPIA/VIAA/004
2. Valsts pētījumu programma, grants Nr. 2010,10-4/VPP-4/5
3. Valsts pētījumu programma, grants Nr.2014.10-4/VPP-5/16 BIOMEDICINE

Projekti, kuros doktorantūras laikā ņemta dalība un gūtas vērtīgas iemaņas:

1. Mūžizglītības programma Leonardo DaVinči Nr. 2010-LV1-LE002-00679
2. ESF projekts "Inovātīvas biomedicīnisko attēlu iegūšanas un apstrādes tehnoloģijas"
Nr.2013/0009/1DP/1.1.1.2.0/APIA/VIAA/014

LITERATŪRAS ATSAUCES

1. Abate, N., Burns, D., Peshock, R. M., Garg, A. & Grundy, S. M. 1994. Estimation of adipose tissue mass by magnetic resonance imaging: validation against dissection in human cadavers. *Journal of Lipid Research*, 35, 1490-6.
2. Al Maskari, M. Y. & Alnaqdy, A. A. 2006. Correlation between Serum Leptin Levels, Body Mass Index and Obesity in Omanis. *Sultan Qaboos University Medical Journal*, 6, 27-31.
3. Alfadda, A. A., Sallam, R. M., Chishti, M. A., Moustafa, A. S., Fatma, S., Alomaim, W. S., Al-Naami, M. Y., Bassas, A. F., Chrousos, G. P. & Jo, H. 2012. Differential patterns of serum concentration and adipose tissue expression of chemerin in obesity: adipose depot specificity and gender dimorphism. *Molecules and Cells*, 33, 591-6.
4. Alicic, R. Z., Patakoti, R. & Tuttle, K. R. 2013. Direct and indirect effects of obesity on the kidney. *Advances in Chronic Kidney Disease*, 20, 121-7.
5. Alonso-Galicia, M., Dwyer, T. M., Herrera, G. A. & Hall, J. E. 1995. Increased hyaluronic acid in the inner renal medulla of obese dogs. *Hypertension*, 25, 888-92.
6. Alter, M. L., Kretschmer, A., Von Websky, K., Tsuprykov, O., Reichetzedler, C., Simon, A., Stasch, J. P. & Hocher, B. 2012. Early urinary and plasma biomarkers for experimental diabetic nephropathy. *Clínica y Laboratorio*, 58, 659-71.
7. An, J., Ribeiro, R. C., Webb, P., Gustafsson, J. A., Kushner, P. J., Baxter, J. D. & Leitman, D. C. 1999. Estradiol repression of tumor necrosis factor- α transcription requires estrogen receptor activation function-2 and is enhanced by coactivators. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 96, 15161-6.
8. Anderson, C. M., Kazantzis, M., Wang, J., Venkatraman, S., Goncalves, R. L., Quinlan, C. L., Ng, R., Jastroch, M., Benjamin, D. I., Nie, B., Herber, C., Van, A. A., Park, M. J., Yun, D., Chan, K., Yu, A., Vuong, P., Febbraio, M., Nomura, D. K., Napoli, J. L., Brand, M. D. & Stahl, A. 2015. Dependence of Brown Adipose Tissue Function on CD36-Mediated Coenzyme Q Uptake. *Cell Rep*, 10, 505-15.
9. Anjamrooz, S. H., Azari, H. & Abedinzadeh, M. 2012. Abnormal patterns of the renal veins. *Anatomy & Cell Biology*, 45, 57-61.
10. Anuwatmatee, S., Tang, S., Wu, B. J., Rye, K. A. & Ong, K. L. 2017. Fibroblast growth factor 21 in chronic kidney disease. *Clinica Chimica Acta*.
11. Apicella, L., Vallone, G., Vitale, S., Garofalo, G., Russo, L., Gallo, R., Federico, S. & Sabbatini, M. 2011. Renal sinus lipomatosis in transplanted kidneys: an unusual clinical case. *Case Rep Transplant*, 2011, 161759.
12. Au-Yong, I. T., Thorn, N., Ganatra, R., Perkins, A. C. & Symonds, M. E. 2009. Brown adipose tissue and seasonal variation in humans. *Diabetes*, 58, 2583-7.
13. Axelsson, J., Bergsten, A., Qureshi, A. R., Heimbürger, O., Barany, P., Lonnqvist, F., Lindholm, B., Nordfors, L., Alvestrand, A. & Stenvinkel, P. 2006. Elevated resistin levels in chronic kidney disease are associated with decreased glomerular filtration rate and inflammation, but not with insulin resistance. *Kidney International*, 69, 596-604.
14. Badoer, E., Kosari, S. & Stebbing, M. J. 2015. Resistin, an Adipokine with Non-Generalized Actions on Sympathetic Nerve Activity. *Frontiers in Physiology*, 6.
15. Balagopal, P. B., De Ferranti, S. D., Cook, S., Daniels, S. R., Gidding, S. S., Hayman, L. L., McCrindle, B. W., Mietus-Snyder, M. L. & Steinberger, J. 2011. Nontraditional risk factors and biomarkers for cardiovascular disease: mechanistic, research, and clinical considerations for youth: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 123, 2749-69.
16. Banfi, G. & Del Fabbro, M. 2006. Serum creatinine values in elite athletes competing in 8 different sports: comparison with sedentary people. *Clinical Chemistry*, 52, 330-1.
17. Bartelt, A., Bruns, O. T., Reimer, R., Hohenberg, H., Ittrich, H., Peldschus, K., Kaul, M. G., Tromsdorf, U. I., Weller, H., Waurisch, C., Eychmüller, A., Gortds, P. L., Rinninger, F., Bruegelmann, K., Freund, B., Nielsen, P., Merkel, M. & Heeren, J. 2011. *Brown adipose tissue activity controls triglyceride clearance* [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21258337> [Accessed 2 17].
18. Berfield, A. K., Andress, D. L. & Abrass, C. K. 2002. IGF-1-induced lipid accumulation impairs mesangial cell migration and contractile function. *Kidney International*, 62, 1229-37.
19. Berti, L., Irmeler, M., Zdichavsky, M., Meile, T., Böhm, A., Stefan, N., Fritsche, A., Beckers, J., Königsrainer, A., Häring, H. U., De Angelis, M. H. & Staiger, H. 2015. Fibroblast growth factor 21 is

elevated in metabolically unhealthy obesity and affects lipid deposition, adipogenesis, and adipokine secretion of human abdominal subcutaneous adipocytes. *Mol Metab*, 4, 519-27.

20.Bevc, S., Hojs, R., Ekart, R., Završnik, M., Gorenjak, M. & Puklavec, L. 2012. Simple cystatin C formula for estimation of glomerular filtration rate in overweight patients with diabetes mellitus type 2 and chronic kidney disease. *Exp Diabetes Res*, 2012, 179849.

21.Bjorndal, B., Burri, L., Staalesen, V., Skorve, J. & Berge, R. K. 2011. Different adipose depots: their role in the development of metabolic syndrome and mitochondrial response to hypolipidemic agents. *Journal of Obesity*, 2011, 490650.

22.Bonventre, J. V. 2009. Kidney injury molecule-1 (KIM-1): a urinary biomarker and much more. *Nephrology, Dialysis, Transplantation*, 24, 3265-8.

23.Bosanska, L., Michalsky, D., Lacinova, Z., Dostalova, I., Bartlova, M., Haluzikova, D., Matoulek, M., Kasalicky, M. & Haluzik, M. 2010. The influence of obesity and different fat depots on adipose tissue gene expression and protein levels of cell adhesion molecules. *Physiological Research*, 59, 79-88.

24.Brake, D. K., Smith, E. O., Mersmann, H., Smith, C. W. & Robker, R. L. 2006. ICAM-1 expression in adipose tissue: effects of diet-induced obesity in mice. *American Journal of Physiology: Cell Physiology*, 291, C1232-9.

25.Branten, A. J., Vervoort, G. & Wetzels, J. F. 2005. Serum creatinine is a poor marker of GFR in nephrotic syndrome. *Nephrology, Dialysis, Transplantation*, 20, 707-11.

26.Braschi, S., Neville, T. A., Maugeais, C., Ramsamy, T. A., Seymour, R. & Sparks, D. L. 2000. Role of the kidney in regulating the metabolism of HDL in rabbits: evidence that iodination alters the catabolism of apolipoprotein A-I by the kidney. *Biochemistry*, 39, 5441-9.

27.Breau, R. H., Clark, E., Bruner, B., Cervini, P., Atwell, T., Knoll, G. & Leibovich, B. C. 2013. A simple method to estimate renal volume from computed tomography. *Can Urol Assoc J*, 7, 189-92.

28.Briffa, J. F., Mcainch, A. J., Poronnik, P. & Hryciw, D. H. 2013. Adipokines as a link between obesity and chronic kidney disease. *American Journal of Physiology: Renal Physiology*, 305, F1629-36.

29.Britton, K. A. & Fox, C. S. 2011. Ectopic fat depots and cardiovascular disease. *Circulation*, 124, e837-41.

30.Brown, J. D., Buscemi, J., Milsom, V., Malcolm, R. & O'neil, P. M. 2016. Effects on cardiovascular risk factors of weight losses limited to 5–10 %. *Translational Behavioral Medicine*, 6, 339-46.

31.Burnett, J. C., Jr., Haas, J. A. & Knox, F. G. 1982. Segmental analysis of sodium reabsorption during renal vein constriction. *American Journal of Physiology*, 243, F19-22.

32.Burnett, J. C., Jr. & Knox, F. G. 1980. Renal interstitial pressure and sodium excretion during renal vein constriction. *American Journal of Physiology*, 238, F279-82.

33.Calvo, D., Gomez-Coronado, D., Suarez, Y., Lasuncion, M. A. & Vega, M. A. 1998. Human CD36 is a high affinity receptor for the native lipoproteins HDL, LDL, and VLDL. *Journal of Lipid Research*, 39, 777-88.

34.Campese, V. M., Ku, E. & Park, J. 2011. Sympathetic renal innervation and resistant hypertension. *International Journal of Hypertension*, 2011, 814354.

35.Cancello, R., Zulian, A., Gentilini, D., Maestrini, S., Della Barba, A., Invitti, C., Cora, D., Caselle, M., Liuzzi, A. & Di Blasio, A. M. 2013. Molecular and morphologic characterization of superficial- and deep-subcutaneous adipose tissue subdivisions in human obesity. *Obesity (Silver Spring)*, 21, 2562-70.

36.Caralps, A., Rius, J. M., Vilardell, M., Magrina, N., Sarrias, J. & Brulles, A. 1974. Asymmetrical interlobar nephrosclerosis. *Lancet*, 1, 534-6.

37.Cash, J. L., Hart, R., Russ, A., Dixon, J. P., Colledge, W. H., Doran, J., Hendrick, A. G., Carlton, M. B. & Greaves, D. R. 2008. Synthetic chemerin-derived peptides suppress inflammation through ChemR23. *Journal of Experimental Medicine*, 205, 767-75.

38.Catalan, V., Gomez-Ambrosi, J., Rodriguez, A., Ramirez, B., Valenti, V., Moncada, R., Silva, C., Salvador, J. & Fruhbeck, G. 2015. Peripheral mononuclear blood cells contribute to the obesity-associated inflammatory state independently of glycemic status: involvement of the novel proinflammatory adipokines chemerin, chitinase-3-like protein 1, lipocalin-2 and osteopontin. *Genes Nutr*, 10, 460.

39.Chow, F. Y., Nikolic-Paterson, D. J., Ozols, E., Atkins, R. C., Rollin, B. J. & Tesch, G. H. 2006. Monocyte chemoattractant protein-1 promotes the development of diabetic renal injury in streptozotocin-treated mice. *Kidney International*, 69, 73-80.

40.Chughtai, H. L., Morgan, T. M., Rocco, M., Stacey, B., Brinkley, T. E., Ding, J., Nicklas, B., Hamilton, C. & Hundley, W. G. 2010. Renal sinus fat and poor blood pressure control in middle-aged and

elderly individuals at risk for cardiovascular events. *Hypertension*, 56, 901-6.

41. Cohen, J. B. & Cohen, D. L. 2015. Cardiovascular and renal effects of weight reduction in obesity and the metabolic syndrome. *Current Hypertension Reports*, 17, 544.

42. D'elia, J. A., Roshan, B., Maski, M. & Weinrauch, L. A. 2009. Manifestation of renal disease in obesity: pathophysiology of obesity-related dysfunction of the kidney. *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease*, 2, 39-49.

43. De Fusco, C., Messina, A., Monda, V., Viggiano, E., Moscatelli, F., Valenzano, A., Esposito, T., Sergio, C., Cibelli, G., Monda, M. & Messina, G. 2017. Osteopontin: Relation between Adipose Tissue and Bone Homeostasis. *Stem Cells Int*, 2017.

44. De Vries, A. P., Ruggenenti, P., Ruan, X. Z., Praga, M., Cruzado, J. M., Bajema, I. M., D'agati, V. D., Lamb, H. J., Pongrac Barlovic, D., Hojs, R., Abbate, M., Rodriguez, R., Mogensen, C. E. & Porrini, E. 2014. Fatty kidney: emerging role of ectopic lipid in obesity-related renal disease. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2, 417-26.

45. Deng, J., Kohda, Y., Chiao, H., Wang, Y., Hu, X., Hewitt, S. M., Miyaji, T., Mcleroy, P., Nibhanupudy, B., Li, S. & Star, R. A. 2001. Interleukin-10 inhibits ischemic and cisplatin-induced acute renal injury. *Kidney International*, 60, 2118-28.

46. Despres, J. P., Lemieux, I., Bergeron, J., Pibarot, P., Mathieu, P., Larose, E., Rodes-Cabau, J., Bertrand, O. F. & Poirier, P. 2008. Abdominal obesity and the metabolic syndrome: contribution to global cardiometabolic risk. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 28, 1039-49.

47. Dimitriadis, K., Tsioufis, C., Selima, M., Tsiachris, D., Miliou, A., Kasiakogias, A., Andrikou, E., Tousoulis, D. & Stefanadis, C. 2009. Independent association of circulating resistin with glomerular filtration rate in the early stages of essential hypertension. *Journal of Human Hypertension*, 23, 668-73.

48. Do Carmo, J. M., Da Silva, A. A., Cai, Z., Lin, S., Dubinion, J. H. & Hall, J. E. 2011. Control of blood pressure, appetite, and glucose by leptin in mice lacking leptin receptors in proopiomelanocortin neurons. *Hypertension*, 57, 918-26.

49. Do Carmo, J. M., Da Silva, A. A., Dubinion, J., Sessums, P. O., Ebaady, S. H., Wang, Z. & Hall, J. E. 2013. Control of metabolic and cardiovascular function by the leptin-brain melanocortin pathway. *IUBMB Life*, 65, 692-8.

50. Dubinion, J. H., Da Silva, A. A. & Hall, J. E. 2011. Chronic blood pressure and appetite responses to central leptin infusion in rats fed a high fat diet. *Journal of Hypertension*, 29, 758-62.

51. Dwyer, T. M., Banks, S. A., Alonso-Galicia, M., Cockrell, K., Carroll, J. F., Bigler, S. A. & Hall, J. E. 2000. Distribution of renal medullary hyaluronan in lean and obese rabbits. *Kidney International*, 58, 721-9.

52. Dwyer, T. M., Mizelle, H. L., Cockrell, K. & Buhner, P. 1995. Renal sinus lipomatosis and body composition in hypertensive, obese rabbits. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*, 19, 869-74.

53. Eckel, R. H., Jakicic, J. M., Ard, J. D., De Jesus, J. M., Houston Miller, N., Hubbard, V. S., Lee, I. M., Lichtenstein, A. H., Loria, C. M., Millen, B. E., Nonas, C. A., Sacks, F. M., Smith, J. S. C., Svetkey, L. P., Wadden, T. A. & Yanovski, S. Z. 2014. 2013 AHA/ACC Guideline on Lifestyle Management to Reduce Cardiovascular Risk: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*, 63.

54. El Maghraby, T. A., Van Eck-Smit, B. L., De Fijter, J. W. & Pauwels, E. K. 1998. Quantitative scintigraphic parameters for the assessment of renal transplant patients. *European Journal of Radiology*, 28, 256-69.

55. Elmarakby, A. A., Abdelsayed, R., Yao Liu, J. & Mozaffari, M. S. 2010. Inflammatory cytokines as predictive markers for early detection and progression of diabetic nephropathy. *EPMA J*, 1, 117-29.

56. Endlich, N. & Endlich, K. 2012. The challenge and response of podocytes to glomerular hypertension. *Seminars in Nephrology*, 32, 327-41.

57. Ennequin, G., Boisseau, N., Caillaud, K., Chavanelle, V., Etienne, M., Li, X., Montaurier, C. & Sirvent, P. 2015. Neuregulin 1 affects leptin levels, food intake and weight gain in normal-weight, but not obese, db/db mice. *Diabetes and Metabolism*, 41, 168-72.

58. Ershler, W. B. & Keller, E. T. 2000. Age-associated increased interleukin-6 gene expression, late-life diseases, and frailty. *Annual Review of Medicine*, 51, 245-70.

59. Esler, M. D., Krum, H., Schlaich, M., Schmieder, R. E., Bohm, M. & Sobotka, P. A. 2012. Renal sympathetic denervation for treatment of drug-resistant hypertension: one-year results from the Symplicity HTN-2 randomized, controlled trial. *Circulation*, 126, 2976-82.

- 60.**Faegenburg, D., Bosniak, M. & Evans, J. A. 1964. RENAL SINUS LIPOMATOSIS: ITS DEMONSTRATION BY NEPHROTOMOGRAPHY. *Radiology*, 83, 987-98.
- 61.**Fatima, S. S., Rehman, R., Baig, M. & Khan, T. A. 2014. New roles of the multidimensional adipokine: chemerin. *Peptides*, 62, 15-20.
- 62.**Felizardo, R. J., Da Silva, M. B., Aguiar, C. F. & Camara, N. O. 2014. Obesity in kidney disease: A heavyweight opponent. *World J Nephrol*, 3, 50-63.
- 63.**Ferguson, T. W., Komenda, P. & Tangri, N. 2015. Cystatin C as a biomarker for estimating glomerular filtration rate. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 24, 295-300.
- 64.**Field, A. 2011. *Discovering statistics using SPSS*, London, SAGE.
- 65.**Field, M., Pollock, C. & Harris, D. 2010. *The renal system. Basic science and clinical conditions*, Churchill Livingstone Elsevier.
- 66.**Finucane, M. M., Stevens, G. A., Cowan, M. J., Danaei, G., Lin, J. K., Paciorek, C. J., Singh, G. M., Gutierrez, H. R., Lu, Y., Bahalim, A. N., Farzadfar, F., Riley, L. M. & Ezzati, M. 2011. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *Lancet*, 377, 557-67.
- 67.**Fisher, F. M., Kleiner, S., Douris, N., Fox, E. C., Mepani, R. J., Verdeguer, F., Wu, J., Kharitonov, A., Flier, J. S., Maratos-Flier, E. & Spiegelman, B. M. 2012. FGF21 regulates PGC-1 α and browning of white adipose tissues in adaptive thermogenesis. *Genes and Development*, 26, 271-81.
- 68.**Fleming, T., Robinson, M., Thomson, B., Graetz, N., Margono, C., Mullany, E. C., Biryukov, S., Abbafati, C., Abera, S. F., Abraham, J. P., Abu-Rmeileh, N. M., Achoki, T., Albuhairan, F. S., Alemu, Z. A., Alfonso, R., Ali, M. K., Ali, R., Guzman, N. A., Ammar, W., Anwari, P., Banerjee, A., Barquera, S., Basu, S., Bennett, D. A., Bhutta, Z., Blore, J., Cabral, N., Nonato, I. C., Chang, J. C., Chowdhury, R., Courville, K. J., Criqui, M. H., Cundiff, D. K., Dabhadkar, K. C., Dandona, L., Davis, A., Dayama, A., Dharmaratne, S. D., Ding, E. L., Durrani, A. M., Esteghamati, A., Farzadfar, F., Fay, D. F., Feigin, V. L., Flaxman, A., Forouzanfar, M. H., Goto, A., Green, M. A., Gupta, R., Hafezi-Nejad, N., Hankey, G. J., Harewood, H. C., Havmoeller, R., Hay, S., Hernandez, L., Husseini, A., Idrisov, B. T., Ikeda, N., Islami, F., Jahangir, E., Jassal, S. K., Jee, S. H., Jeffreys, M., Jonas, J. B., Kabagambe, E. K., Khalifa, S. E., Kengne, A. P., Khader, Y. S., Khang, Y. H., Kim, D., Kimokoti, R. W., Kinge, J. M., Kokubo, Y., Kosen, S., Kwan, G., Lai, T., Leinsalu, M., Li, Y., Liang, X., Liu, S., Logroscino, G., Lotufo, P. A., Lu, Y., Ma, J., Mainoo, N. K., Mensah, G. A., Merriman, T. R., Mokdad, A. H., Moschandreas, J., Naghavi, M., Naheed, A., Nand, D., Narayan, K. M., Nelson, E. L., Neuhouser, M. L., Nisar, M. I., Ohkubo, T., Oti, S. O., Pedroza, A., Prabhakaran, D., Roy, N., Sampson, U., Seo, H., Sepanlou, S. G., Shibuya, K., Shiri, R., Shiue, I., Singh, G. M., Singh, J. A., Skirbekk, V., Stapelberg, N. J., Sturua, L., Sykes, B. L., Tobias, M., Tran, B. X., Trasande, L., Toyoshima, H., Van De Vijver, S., Vasankari, T. J., Veerman, J. L., Velasquez-Melendez, G., Vlassov, V. V., Vollset, S. E., Vos, T., Wang, C., Wang, X., Weiderpass, E., Werdecker, A., Wright, J. L., Yang, Y. C., Yatsuya, H., Yoon, J., Yoon, S. J., Zhao, Y., Zhou, M., Zhu, S., Lopez, A. D., Murray, C. J. & Gakidou, E. 2014. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*, 384, 766-81.
- 69.**Foster, M. C., Hwang, S. J., Porter, S. A., Massaro, J. M., Hoffmann, U. & Fox, C. S. 2011a. Development and reproducibility of a computed tomography-based measurement of renal sinus fat. *BMC Nephrology*, 12, 52.
- 70.**Foster, M. C., Hwang, S. J., Porter, S. A., Massaro, J. M., Hoffmann, U. & Fox, C. S. 2011b. Fatty kidney, hypertension, and chronic kidney disease: the Framingham Heart Study. *Hypertension*, 58, 784-90.
- 71.**Fowler, J. D., Johnson, N. D., Haroldson, T. A., Brintnall, J. A., Herrera, J. E., Katz, S. A. & Bernlohr, D. A. 2009. Regulated renin release from 3T3-L1 adipocytes. *American Journal of Physiology: Endocrinology and Metabolism*, 296, E1383-91.
- 72.**Fox, C. S., Massaro, J. M., Hoffmann, U., Pou, K. M., Maurovich-Horvat, P., Liu, C. Y., Vasan, R. S., Murabito, J. M., Meigs, J. B., Cupples, L. A., D'agostino, R. B., Sr. & O'donnell, C. J. 2007. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation*, 116, 39-48.
- 73.**Frigolet, M. E., Torres, N. & Tovar, A. R. 2013. The renin-angiotensin system in adipose tissue and its metabolic consequences during obesity. *J Nutr Biochem*, 24, 2003-15.
- 74.**Gayer, G., Zissin, R., Rimon, U., Guranda, L., Apter, S. & Hertz, M. 2003. Vascular lesions of the renal sinus. *Emerg Radiol*, 10, 135-41.

- 75.**Gealekman, O., Guseva, N., Hartigan, C., Apotheker, S., Gorgoglione, M., Gurav, K., Tran, K. V., Straubhaar, J., Nicoloso, S., Czech, M. P., Thompson, M., Perugini, R. A. & Corvera, S. 2011. Depot-specific differences and insufficient subcutaneous adipose tissue angiogenesis in human obesity. *Circulation*, 123, 186-94.
- 76.**Genovese, F., Manresa, A. A., Leeming, D. J., Karsdal, M. A. & Boor, P. 2014. The extracellular matrix in the kidney: a source of novel non-invasive biomarkers of kidney fibrosis? *Fibrogenesis Tissue Repair*, 7, 4.
- 77.**Giacchetti, G., Faloia, E., Sardu, C., Camilloni, M. A., Mariniello, B., Gatti, C., Garrapa, G. G., Guerrieri, M. & Mantero, F. 2000. Gene expression of angiotensinogen in adipose tissue of obese patients. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*, 24 Suppl 2, S142-3.
- 78.**Giachelli, C., Bae, N., Lombardi, D., Majesky, M. & Schwartz, S. 1991. Molecular cloning and characterization of 2B7, a rat mRNA which distinguishes smooth muscle cell phenotypes in vitro and is identical to osteopontin (secreted phosphoprotein I, 2aR). *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 177, 867-73.
- 79.**Gil-Ortega, M., Somoza, B., Huang, Y., Gollasch, M. & Fernandez-Alfonso, M. S. 2015. Regional differences in perivascular adipose tissue impacting vascular homeostasis. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 26, 367-75.
- 80.**Glodny, B., Unterholzner, V., Taferner, B., Hofmann, K. J., Rehder, P., Strasak, A. & Petersen, J. 2009. Normal kidney size and its influencing factors - a 64-slice MDCT study of 1.040 asymptomatic patients. *BMC Urology*, 9, 19.
- 81.**Goldberg, I. J., Trent, C. M. & Schulze, P. C. 2012. Lipid metabolism and toxicity in the heart. *Cell Metab*, 15, 805-12.
- 82.**Goncalves Torres, M. R., Cardoso, L. G., De Abreu, V. G., Sanjuliani, A. F. & Francischetti, E. A. 2009. Temporal relation between body mass index and renal function in individuals with hypertension and excess body weight. *Nutrition*, 25, 914-9.
- 83.**Gong, M., Wilson, M., Kelly, T., Su, W., Dressman, J., Kincer, J., Matveev, S. V., Guo, L., Guerin, T., Li, X. A., Zhu, W., Uittenbogaard, A. & Smart, E. J. 2003. HDL-associated estradiol stimulates endothelial NO synthase and vasodilation in an SR-BI-dependent manner. *Journal of Clinical Investigation*, 111, 1579-87.
- 84.**Goodfriend, T. L. & Calhoun, D. A. 2004. Resistant hypertension, obesity, sleep apnea, and aldosterone: theory and therapy. *Hypertension*, 43, 518-24.
- 85.**Gowda, S., Desai, P. B., Kulkarni, S. S., Hull, V. V., Math, A. A. & Vernekar, S. N. 2010. Markers of renal function tests. *North American Journal of Medical Sciences*, 2, 170-3.
- 86.**Greger, R. 1997. How does the macula densa sense tubule function? *Nephrology, Dialysis, Transplantation*, 12, 2215-7.
- 87.**Gunduz, Z., Dursun, N., Akgun, H., Ozturk, F., Okur, H. & Koc, N. 2005. Renal effects of long-term leptin infusion and preventive role of losartan treatment in rats. *Regulatory Peptides*, 132, 59-66.
- 88.**Haynes, W. G., Morgan, D. A., Djalali, A., Sivitz, W. I. & Mark, A. L. 1999. Interactions between the melanocortin system and leptin in control of sympathetic nerve traffic. *Hypertension*, 33, 542-7.
- 89.**Hall, J. E. 1997. Mechanisms of abnormal renal sodium handling in obesity hypertension. *American Journal of Hypertension*, 10, 49S-55S.
- 90.**Hall, J. E. 2010. *Guyton and Hall Textbook of medical physiology*, Saunders.
- 91.**Hall, J. E., Brands, M. W. & Henegar, J. R. 1999. Angiotensin II and long-term arterial pressure regulation: the overriding dominance of the kidney. *Journal of the American Society of Nephrology*, 10 Suppl 12, S258-65.
- 92.**Hall, J. E., Crook, E. D., Jones, D. W., Wofford, M. R. & Dubbert, P. M. 2002. Mechanisms of obesity-associated cardiovascular and renal disease. *American Journal of the Medical Sciences*, 324, 127-37.
- 93.**Hall, J. E., Da Silva, A. A., Do Carmo, J. M., Dubinion, J., Hamza, S., Munusamy, S., Smith, G. & Stec, D. E. 2010. Obesity-induced hypertension: role of sympathetic nervous system, leptin, and melanocortins. *Journal of Biological Chemistry*, 285, 17271-6.
- 94.**Hall, J. E., Do Carmo, J. M., Da Silva, A. A., Wang, Z. & Hall, M. E. 2015. Obesity-induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms. *Circulation Research*, 116, 991-1006.
- 95.**Hall, M. E., Do Carmo, J. M., Da Silva, A. A., Juncos, L. A., Wang, Z. & Hall, J. E. 2014. Obesity, hypertension, and chronic kidney disease. *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease*, 7, 75-88.

- 96.**Hamm, L. L. & Chen, J. 2011. Fat chance for hypertension and chronic kidney disease. *Hypertension*, 58, 756-7.
- 97.**Hammad, S. M., Barth, J. L., Knaak, C. & Argraves, W. S. 2000. Megalin acts in concert with cubilin to mediate endocytosis of high density lipoproteins. *Journal of Biological Chemistry*, 275, 12003-8.
- 98.**Han, D. C., Isono, M., Chen, S., Casaretto, A., Hong, S. W., Wolf, G. & Ziyadeh, F. N. 2001. Leptin stimulates type I collagen production in db/db mesangial cells: glucose uptake and TGF-beta type II receptor expression. *Kidney International*, 59, 1315-23.
- 99.**Han, W. K., Bailly, V., Abichandani, R., Thadhani, R. & Bonventre, J. V. 2002. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): A novel biomarker for human renal proximal tubule injury. *Kidney International*, 62, 237-244.
- 100.**Harms, M. & Seale, P. 2013. Brown and beige fat: development, function and therapeutic potential. *Nature Medicine*, 19, 1252-63.
- 101.**Heilbronn, L., Smith, S. R. & Ravussin, E. 2004. Failure of fat cell proliferation, mitochondrial function and fat oxidation results in ectopic fat storage, insulin resistance and type II diabetes mellitus. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*, 28 Suppl 4, S12-21.
- 102.**Heller, M. T., Haarer, K. A., Thomas, E. & Thaete, F. L. 2012. Neoplastic and proliferative disorders of the perinephric space. *Clinical Radiology*, 67, e31-41.
- 103.**Henegar, J. R., Bigler, S. A., Henegar, L. K., Tyagi, S. C. & Hall, J. E. 2001. Functional and structural changes in the kidney in the early stages of obesity. *Journal of the American Society of Nephrology*, 12, 1211-7.
- 104.**Huo, W., Zhang, K., Nie, Z., Li, Q. & Jin, F. 2010. Kidney injury molecule-1 (KIM-1): a novel kidney-specific injury molecule playing potential double-edged functions in kidney injury. *Transplant Rev (Orlando)*, 24, 143-6.
- 105.**Ichimura, T., Bonventre, J. V., Bailly, V., Wei, H., Hession, C. A., Cate, R. L. & Sanicola, M. 1998. Kidney injury molecule-1 (KIM-1), a putative epithelial cell adhesion molecule containing a novel immunoglobulin domain, is up-regulated in renal cells after injury. *Journal of Biological Chemistry*, 273, 4135-42.
- 106.**Ichimura, T., Hung, C. C., Yang, S. A., Stevens, J. L. & Bonventre, J. V. 2004. Kidney injury molecule-1: a tissue and urinary biomarker for nephrotoxicant-induced renal injury. *American Journal of Physiology: Renal Physiology*, 286, F552-63.
- 107.**Inker, L. A., Schmid, C. H., Tighiouart, H., Eckfeldt, J. H., Feldman, H. I., Greene, T., Kusek, J. W., Manzi, J., Van Lente, F., Zhang, Y. L., Coresh, J., Levey, A. S. & Investigators, C.-E. 2012. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *New England Journal of Medicine*, 367, 20-9.
- 108.**Jensen, M. D., Sarr, M. G., Dumesic, D. A., Southorn, P. A. & Levine, J. A. 2003. Regional uptake of meal fatty acids in humans. *American Journal of Physiology: Endocrinology and Metabolism*, 285, E1282-8.
- 109.**Jin, Y., Liu, R., Xie, J., Xiong, H., He, J. C. & Chen, N. 2013a. Interleukin-10 deficiency aggravates kidney inflammation and fibrosis in the unilateral ureteral obstruction mouse model. *Laboratory Investigation*, 93, 801-11.
- 110.**Jin, Z. K., Tian, P. X., Wang, X. Z., Xue, W. J., Ding, X. M., Zheng, J., Ding, C. G., Mao, T. C., Duan, W. L. & Xi, M. 2013b. Kidney injury molecule-1 and osteopontin: new markers for prediction of early kidney transplant rejection. *Molecular Immunology*, 54, 457-64.
- 111.**Johansen, K. L. & Lee, C. 2015. Body composition in chronic kidney disease. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*.
- 112.**Jonsson, J. R., Game, P. A., Head, R. J. & Frewin, D. B. 1994. The expression and localisation of the angiotensin-converting enzyme mRNA in human adipose tissue. *Blood Pressure*, 3, 72-5.
- 113.**Juge-Aubry, C. E., Somm, E., Pernin, A., Alizadeh, N., Giusti, V., Dayer, J. M. & Meier, C. A. 2005. Adipose tissue is a regulated source of interleukin-10. *Cytokine*, 29, 270-4.
- 114.**Kahles, F., Findeisen, H. M. & Bruemmer, D. 2014. Osteopontin: A novel regulator at the cross roads of inflammation, obesity and diabetes. *Mol Metab*, 3, 384-93.
- 115.**Kalra, M. K. & Brady, T. J. 2006. CARE Dose4D. New Techniques for radiatiom dose reduction. *Somatom Sessions*, 19, 28-31.
- 116.**Kannan, A., Medina, R. I., Nagajothi, N. & Balamuthusamy, S. 2014. Renal sympathetic nervous system and the effects of denervation on renal arteries. *World Journal of Cardiology*, 6, 814-23.

117. Kaplan, M. S., Huguete, N., Newsom, J. T., McFarland, B. H. & Lindsay, J. 2003. Prevalence and correlates of overweight and obesity among older adults: findings from the Canadian National Population Health Survey. *Journals of Gerontology. Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 58, 1018-30.
118. Karastergiou, K. & Fried, S. K. 2013. Multiple adipose depots increase cardiovascular risk via local and systemic effects. *Curr Atheroscler Rep*, 15, 361.
119. Kassab, S., Kato, T., Wilkins, F. C., Chen, R., Hall, J. E. & Granger, J. P. 1995. Renal denervation attenuates the sodium retention and hypertension associated with obesity. *Hypertension*, 25, 893-7.
120. Kelley, D. E., Thaete, F. L., Troost, F., Huwe, T. & Goodpaster, B. H. 2000. Subdivisions of subcutaneous abdominal adipose tissue and insulin resistance. *American Journal of Physiology: Endocrinology and Metabolism*, 278, E941-8.
121. Kelly, K. J., Meehan, S. M., Colvin, R. B., Williams, W. W. & Bonventre, J. V. 1999. Protection from toxicant-mediated renal injury in the rat with anti-CD54 antibody. *Kidney International*, 56, 922-31.
122. Kiefer, F. W. 2017. The significance of beige and brown fat in humans. *Endocr Connect*, 6, R70-R79.
123. Kim, H. W., Lee, J. E., Cha, J. J., Hyun, Y. Y., Kim, J. E., Lee, M. H., Song, H. K., Nam, D. H., Han, J. Y., Han, S. Y., Han, K. H., Kang, Y. S. & Cha, D. R. 2013. Fibroblast growth factor 21 improves insulin resistance and ameliorates renal injury in db/db mice. *Endocrinology*, 154, 3366-76.
124. Klein, S. 2004. The case of visceral fat: argument for the defense. *Journal of Clinical Investigation*, 113, 1530-2.
125. Kligler, A. S., Foley, R. N., Goldfarb, D. S., Goldstein, S. L., Johansen, K., Singh, A. & Szczech, L. 2013. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in CKD. *American Journal of Kidney Diseases*, 62, 849-59.
126. Knox, F. G., Mertz, J. I., Burnett, J. C., Jr. & Haramati, A. 1983. Role of hydrostatic and oncotic pressures in renal sodium reabsorption. *Circulation Research*, 52, 491-500.
127. Koyner, J. L., Vaidya, V. S., Bennett, M. R., Ma, Q., Worcester, E., Akhter, S. A., Raman, J., Jeevanandam, V., O'connor, M. F., Devarajan, P., Bonventre, J. V. & Murray, P. T. 2010. Urinary biomarkers in the clinical prognosis and early detection of acute kidney injury. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 5, 2154-65.
128. Krikken, J. A., Gansevoort, R. T. & Dullaart, R. P. 2010. Lower HDL-C and apolipoprotein A-I are related to higher glomerular filtration rate in subjects without kidney disease. *Journal of Lipid Research*, 51, 1982-1990.
129. Kunz, R., Friedrich, C., Wolbers, M. & Mann, J. F. 2008. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Annals of Internal Medicine*, 148, 30-48.
130. Lamacchia, O., Nicastro, V., Camarcho, D., Valente, U., Grisorio, R., Gesualdo, L. & Cignarelli, M. 2011. Para- and perirenal fat thickness is an independent predictor of chronic kidney disease, increased renal resistance index and hyperuricaemia in type-2 diabetic patients. *Nephrology, Dialysis, Transplantation*, 26, 892-8.
131. Lee, C. H., Hui, E. Y., Woo, Y. C., Yeung, C. Y., Chow, W. S., Yuen, M. M., Fong, C. H., Xu, A. & Lam, K. S. 2015. Circulating fibroblast growth factor 21 levels predict progressive kidney disease in subjects with type 2 diabetes and normoalbuminuria. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 100, 1368-75.
132. Lee, Y. C., Chang, H. H., Chiang, C. L., Liu, C. H., Yeh, J. I., Chen, M. F., Chen, P. Y., Kuo, J. S. & Lee, T. J. 2011. Role of perivascular adipose tissue-derived methyl palmitate in vascular tone regulation and pathogenesis of hypertension. *Circulation*, 124, 1160-71.
133. Lepper, C. & Fan, C. M. 2010. Inducible lineage tracing of Pax7-descendant cells reveals embryonic origin of adult satellite cells. *Genesis*, 48, 424-36.
134. Lesná, J., Tichá, A., Hyšpler, R., Musil, F., Bláha, V., Sobotka, L., Zadák, Z. & Šmahelová, A. 2015. Omentin-1 plasma levels and cholesterol metabolism in obese patients with diabetes mellitus type 1: impact of weight reduction. *Nutr Diabetes*, 5, e183-.
135. Li, X., Liu, J., Wang, G., Yu, J., Sheng, Y., Wang, C., Lv, Y., Lv, S., Qi, H., Di, W., Yin, C. & Ding, G. 2015. Determination of UCP1 expression in subcutaneous and perirenal adipose tissues of patients with hypertension. *Endocrine*.
136. Liaw, L., Lindner, V., Schwartz, S. M., Chambers, A. F. & Giachelli, C. M. 1995. Osteopontin and beta 3 integrin are coordinately expressed in regenerating endothelium in vivo and stimulate Arg-Gly-

Asp-dependent endothelial migration in vitro. *Circulation Research*, 77, 665-72.

137.Lim, A. I., Tang, S. C., Lai, K. N. & Leung, J. C. 2013. Kidney injury molecule-1: more than just an injury marker of tubular epithelial cells? *Journal of Cellular Physiology*, 228, 917-24.

138.Lim, A. K. & Tesch, G. H. 2012. Inflammation in diabetic nephropathy. *Mediators of Inflammation*, 2012, 146154.

139.Lim, S. & Meigs, J. B. 2013. Ectopic fat and cardiometabolic and vascular risk. *International Journal of Cardiology*, 169, 166-76.

140.Lin, X., Liu, Y. B. & Hu, H. 2017. Metabolic role of fibroblast growth factor 21 in liver, adipose and nervous system tissues. *Biomed Rep*, 6, 495-502.

141.Lisowska-Myjak, B. 2010. Serum and urinary biomarkers of acute kidney injury. *Blood Purification*, 29, 357-65.

142.Liu, F. & Zhuang, S. 2016. Role of Receptor Tyrosine Kinase Signaling in Renal Fibrosis. *Int J Mol Sci*, 17.

143.Liu, Y. 2006. Renal fibrosis: new insights into the pathogenesis and therapeutics. *Kidney International*, 69, 213-7.

144.Liu, K. H., Chan, Y. L., Chan, W. B., Kong, W. L., Kong, M. O. & Chan, J. C. 2003. Sonographic measurement of mesenteric fat thickness is a good correlate with cardiovascular risk factors: comparison with subcutaneous and preperitoneal fat thickness, magnetic resonance imaging and anthropometric indexes. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*, 27, 1267-73.

145.Liu, X., Wang, S., You, Y., Meng, M., Zheng, Z., Dong, M., Lin, J., Zhao, Q., Zhang, C., Yuan, X., Hu, T., Liu, L., Huang, Y., Zhang, L., Wang, D., Zhan, J., Jong Lee, H., Speakman, J. R. & Jin, W. 2015. Brown adipose tissue transplantation reverses obesity in Ob/Ob mice. *Endocrinology*, en20141598.

146.Lohmeier, T. E. & Ilescu, R. 2013. The Sympathetic Nervous System in Obesity Hypertension. *Current Hypertension Reports*, 15, 409-16.

147.Lundbom, J., Hakkarainen, A., Lundbom, N. & Taskinen, M. R. 2013. Deep subcutaneous adipose tissue is more saturated than superficial subcutaneous adipose tissue. *International Journal of Obesity (2005)*, 37, 620-2.

148.Ma, S., Zhu, X. Y., Eirin, A., Woollard, J. R., Jordan, K. L., Tang, H., Lerman, A. & Lerman, L. O. 2016. Perirenal fat promotes renal arterial endothelial dysfunction in obese swine through tumor necrosis factor- α . *Journal of Urology*, 195, 1152-9.

149.Manolopoulos, K. N., Karpe, F. & Frayn, K. N. 2010. Gluteofemoral body fat as a determinant of metabolic health. *International Journal of Obesity (2005)*, 34, 949-59.

150.Marin, P., Rebuffe-Scrive, M. & Bjorntorp, P. 1990. Uptake of triglyceride fatty acids in adipose tissue in vivo in man. *European Journal of Clinical Investigation*, 20, 158-65.

151.Matoba, K., Kawanami, D., Ishizawa, S., Kanazawa, Y., Yokota, T. & Utsunomiya, K. 2010. Rho-kinase mediates TNF- α -induced MCP-1 expression via p38 MAPK signaling pathway in mesangial cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 402, 725-30.

152.Matsubara, T., Mita, A., Minami, K., Hosooka, T., Kitazawa, S., Takahashi, K., Tamori, Y., Yokoi, N., Watanabe, M., Matsuo, E., Nishimura, O. & Seino, S. 2012. PGRN is a key adipokine mediating high fat diet-induced insulin resistance and obesity through IL-6 in adipose tissue. *Cell Metab*, 15, 38-50.

153.Mazairac, A. H. & Joles, J. A. 2010. Renal sinus adiposity and hypertension. *Hypertension*, 56, 814-5.

154.Meyer, C., Robson, D., Rackovsky, N., Nadkarni, V. & Gerich, J. 1997. Role of the kidney in human leptin metabolism. *American Journal of Physiology*, 273, E903-7.

155.Meric, M., Soyulu, K., Avci, B., Yuksel, S., Gulel, O., Yenercag, M., Coksevim, M. & Uzun, A. 2014. Evaluation of plasma chemerin levels in patients with non-dipper blood pressure patterns. *Medical Science Monitor*, 20, 698-705.

156.Michaels, S., Eppel, G. A., Burke, S. L., Head, G. A., Armitage, J., Carroll, J. F., Malpas, S. C. & Evans, R. G. 2009. Altered responsiveness of the kidney to activation of the renal nerves in fat-fed rabbits. *American Journal of Physiology: Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 296, R1889-96.

157.Miyamoto, S. & Sharma, K. 2013. Adipokines protecting CKD. *Nephrology, Dialysis, Transplantation*, 28 Suppl 4, iv15-22.

158.Miller, J., Durack, J. C., Sorensen, M. D., Wang, J. H. & Stoller, M. L. 2013. Renal calyceal anatomy characterization with 3-dimensional in vivo computerized tomography imaging. *Journal of Urology*, 189, 562-7.

- 159.**Minocci, A., Savia, G., Lucantoni, R., Berselli, M. E., Tagliaferri, M., Calo, G., Petroni, M. L., De Medici, C., Viberti, G. C. & Liuzzi, A. 2000. Leptin plasma concentrations are dependent on body fat distribution in obese patients. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*, 24, 1139-44.
- 160.**Mishra, S., Harris, T. B., Hue, T., Miljkovic, I., Satterfield, S., De Rekeneire, N., Mehta, M. & Sahyoun, N. R. 2013. Hyperleptinemia, adiposity, and risk of metabolic syndrome in older adults. *J Nutr Metab*, 2013, 327079.
- 161.**Moestrup, S. K. & Nielsen, L. B. 2005. The role of the kidney in lipid metabolism. *Current Opinion in Lipidology*, 16, 301-6.
- 162.**Mogensen, C. E. 2003. Microalbuminuria and hypertension with focus on type 1 and type 2 diabetes. *Journal of Internal Medicine*, 254, 45-66.
- 163.**Monnier, J., Lewen, S., O'hara, E., Huang, K., Tu, H., Butcher, E. C. & Zabel, B. A. 2012. Expression, regulation, and function of atypical chemerin receptor CCRL2 on endothelial cells. *Journal of Immunology*, 189, 956-67.
- 164.**Montani, J. P., Carroll, J. F., Dwyer, T. M., Antic, V., Yang, Z. & Dulloo, A. G. 2004. Ectopic fat storage in heart, blood vessels and kidneys in the pathogenesis of cardiovascular diseases. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*, 28 Suppl 4, S58-65.
- 165.**Moody, W. E., Edwards, N. C., Madhani, M., Chue, C. D., Steeds, R. P., Ferro, C. J. & Townend, J. N. 2012. Endothelial dysfunction and cardiovascular disease in early-stage chronic kidney disease: cause or association? *Atherosclerosis*, 223, 86-94.
- 166.**Morales, E., Valero, M. A., Leon, M., Hernandez, E. & Praga, M. 2003. Beneficial effects of weight loss in overweight patients with chronic proteinuric nephropathies. *American Journal of Kidney Diseases*, 41, 319-27.
- 167.**Murakami, Y., Nagatani, Y., Takahashi, M., Ikeda, M., Miyazawa, I., Morino, K., Ohkubo, T., Maegawa, H., Nitta, N., Sakai, H., Nota, H., Ushio, N. & Murata, K. 2016. Data set for renal sinus fat volume and visceral adipose tissue volume on computed tomography. *Data Brief*, 7, 1658-64.
- 168.**Murty, M. S. N., Sharma, U. K., Pandey, V. B. & Kankare, S. B. 2013. Serum cystatin C as a marker of renal function in detection of early acute kidney injury. *Indian Journal of Nephrology*, 23, 180-3.
- 169.**Nagai, T., Yasuoka, Y., Izumi, Y., Horikawa, K., Kimura, M., Nakayama, Y., Uematsu, T., Fukuyama, T., Yamazaki, T., Kohda, Y., Hasuike, Y., Nanami, M., Kuragano, T., Kobayashi, N., Obinata, M., Tomita, K., Tanoue, A., Nakanishi, T., Kawahara, K. & Nonoguchi, H. 2014. Reevaluation of erythropoietin production by the nephron. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 449, 222-228.
- 170.**Nakhoul, N. & Batuman, V. 2011. Role of proximal tubules in the pathogenesis of kidney disease. *Contributions to Nephrology*, 169, 37-50.
- 171.**Nakhuda, A., Josse, A. R., Gburcik, V., Crossland, H., Raymond, F., Metairon, S., Good, L., Atherton, P. J., Phillips, S. M. & Timmons, J. A. 2016. Biomarkers of browning of white adipose tissue and their regulation during exercise- and diet-induced weight loss. *American Journal of Clinical Nutrition*, 104, 557-65.
- 172.**Nedergaard, J., Bengtsson, T. & Cannon, B. 2007. Unexpected evidence for active brown adipose tissue in adult humans. *American Journal of Physiology: Endocrinology and Metabolism*, 293, E444-52.
- 173.**Nguyen Dinh Cat, A. & Touyz, R. M. 2011. A new look at the renin-angiotensin system--focusing on the vascular system. *Peptides*, 32, 2141-50.
- 174.**Nikolaidis, P., Gabriel, H., Khong, K., Brusco, M., Hammond, N., Yagmai, V., Casalino, D., Hoff, F., Patel, S. & Miller, F. 2008. Computed tomography and magnetic resonance imaging features of lesions of the renal medulla and sinus. *Current Problems in Diagnostic Radiology*, 37, 262-78.
- 175.**Nisoli, E., Briscini, L., Giordano, A., Tonello, C., Wiesbrock, S. M., Uysal, K. T., Cinti, S., Carruba, M. O. & Hotamisligil, G. K. 2000. Tumor necrosis factor α mediates apoptosis of brown adipocytes and defective brown adipocyte function in obesity. *PNAS*, 97, 8033-8038.
- 176.**Nomiyama, T., Perez-Tilve, D., Ogawa, D., Gizard, F., Zhao, Y., Heywood, E. B., Jones, K. L., Kawamori, R., Cassis, L. A., Tschop, M. H. & Bruemmer, D. 2007. Osteopontin mediates obesity-induced adipose tissue macrophage infiltration and insulin resistance in mice. *Journal of Clinical Investigation*, 117, 2877-88.
- 177.**Nozaki, S., Kashiwagi, H., Yamashita, S., Nakagawa, T., Kostner, B., Tomiyama, Y., Nakata,

A., Ishigami, M., Miyagawa, J., Kameda-Takemura, K. & Et Al. 1995. Reduced uptake of oxidized low density lipoproteins in monocyte-derived macrophages from CD36-deficient subjects. *Journal of Clinical Investigation*, 96, 1859-65.

178.O'Brien, E., Asmar, R., Beilin, L., Imai, Y., Mallion, J. M., Mancia, G., Mengden, T., Myers, M., Padfield, P., Palatini, P., Parati, G., Pickering, T., Redon, J., Staessen, J., Stergiou, G. & Verdecchia, P. 2003. European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. *Journal of Hypertension*, 21, 821-48.

179.Oh, C. K., Yoon, S. N., Lee, B. M., Kim, J. H., Kim, S. J., Kim, H. & Shin, G. T. 2006. Routine screening for the functional asymmetry of potential kidney donors. *Transplantation Proceedings*, 38, 1971-3.

180.Ott, C. E., Navar, L. G. & Guyton, A. C. 1971. Pressures in static and dynamic states from capsules implanted in the kidney. *American Journal of Physiology*, 221, 394-400.

181.Ouellet, V., Routhier-Labadie, A., Bellemare, W., Lakhal-Chaieb, L., Turcotte, E., Carpentier, A. C. & Richard, D. 2011. Outdoor temperature, age, sex, body mass index, and diabetic status determine the prevalence, mass, and glucose-uptake activity of 18F-FDG-detected BAT in humans. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 96, 192-9.

182.Ozata, M., Ozdemir, I. C. & Licinio, J. 1999. Human leptin deficiency caused by a missense mutation: multiple endocrine defects, decreased sympathetic tone, and immune system dysfunction indicate new targets for leptin action, greater central than peripheral resistance to the effects of leptin, and spontaneous correction of leptin-mediated defects. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 84, 3686-95.

183.Parati, G., Stergiou, G. S., Asmar, R., Bilo, G., De Leeuw, P., Imai, Y., Kario, K., Lurbe, E., Manolis, A., Mengden, T., O'Brien, E., Ohkubo, T., Padfield, P., Palatini, P., Pickering, T. G., Redon, J., Revera, M., Ruilope, L. M., Shennan, A., Staessen, J. A., Tisler, A., Waeber, B., Zanchetti, A. & Mancia, G. 2010. European Society of Hypertension practice guidelines for home blood pressure monitoring. *Journal of Human Hypertension*, 24, 779-85.

184.Peacock, J. L. & Peacock, P. J. 2011. *Oxford handbook of medical statistics*, New York, Oxford University Press Inc.,.

185.Persson, P. B. 2003. Renin: origin, secretion and synthesis. *Journal of Physiology*, 552, 667-71.

186.Pfannenberger, C., Werner, M. K., Ripkens, S., Stef, I., Deckert, A., Schmadl, M., Reimold, M., Haring, H. U., Claussen, C. D. & Stefan, N. 2010. Impact of age on the relationships of brown adipose tissue with sex and adiposity in humans. *Diabetes*, 59, 1789-93.

187.Phillips, M. I. & Schmidt-Ott, K. M. 1999. The Discovery of Renin 100 Years Ago. *News Physiol Sci*, 14, 271-274.

188.Pinnick, K. E., Neville, M. J., Fielding, B. A., Frayn, K. N., Karpe, F. & Hodson, L. 2012. Gluteofemoral Adipose Tissue Plays a Major Role in Production of the Lipokine Palmitoleate in Humans. *Diabetes*, 61, 1399-403.

189.Ponthieux, A., Herbeth, B., Drosch, S., Lambert, D. & Visvikis, S. 2003. Age- and sex-related reference values for serum adhesion molecule concentrations in healthy individuals: intercellular adhesion molecule-1 and E-, P-, and L-selectin. *Clinical Chemistry*, 49, 1544-6.

190.Pozzi-Mucelli, R., Rimondini, A. & Morra, A. 2004. Radiologic evaluation in planning surgery of renal tumors. *Abdominal Imaging*, 29, 312-9.

191.Pruijm, M., Ponte, B., Vollenweider, P., Mooser, V., Paccaud, F., Waeber, G., Marques-Vidal, P., Burnier, M. & Bochud, M. 2012. Not all inflammatory markers are linked to kidney function: results from a population-based study. *American Journal of Nephrology*, 35, 288-94.

192.Rahmouni, K., Morgan, D. A., Morgan, G. M., Mark, A. L. & Haynes, W. G. 2005. Role of selective leptin resistance in diet-induced obesity hypertension. *Diabetes*, 54, 2012-8.

193.Rajala, M. W. & Scherer, P. E. 2003. Minireview: The adipocyte--at the crossroads of energy homeostasis, inflammation, and atherosclerosis. *Endocrinology*, 144, 3765-73.

194.Ramis, J. M., Bibiloni, B., Moreira, J., Garcia-Sanz, J. M., Salinas, R., Proenza, A. M. & Llado, I. 2005. Tissue leptin and plasma insulin are associated with lipoprotein lipase activity in severely obese patients. *J Nutr Biochem*, 16, 279-85.

195.Rha, S. E., Byun, J. Y., Jung, S. E., Oh, S. N., Choi, Y. J., Lee, A. & Lee, J. M. 2004. The renal sinus: pathologic spectrum and multimodality imaging approach. *Radiographics*, 24, S117-S131.

196.Rosenfield, A. T., Taylor, K. J., Dembner, A. G. & Jacobson, P. 1979. Ultrasound of renal sinus: new observations. *AJR: American Journal of Roentgenology*, 133, 441-8.

- 197.**Rosito, G. A., Massaro, J. M., Hoffmann, U., Ruberg, F. L., Mahabadi, A. A., Vasan, R. S., O'donnell, C. J. & Fox, C. S. 2008. Pericardial fat, visceral abdominal fat, cardiovascular disease risk factors, and vascular calcification in a community-based sample: the Framingham Heart Study. *Circulation*, 117, 605-13.
- 198.**Rothwell, N. J. & Stock, M. J. 1983. Luxuskonsumption, diet-induced thermogenesis and brown fat: the case in favour. *Clinical Science (London, England: 1979)*, 64, 19-23.
- 199.**Ruster, C. & Wolf, G. 2013. Adipokines promote chronic kidney disease. *Nephrology, Dialysis, Transplantation*, 28 Suppl 4, iv8-14.
- 200.**Sabbiseti, V. S., Waikar, S. S., Antoine, D. J., Smiles, A., Wang, C., Ravisankar, A., Ito, K., Sharma, S., Ramadesikan, S., Lee, M., Briskin, R., De Jager, P. L., Ngo, T. T., Radlinski, M., Dear, J. W., Park, K. B., Betensky, R., Krolewski, A. S. & Bonventre, J. V. 2014. Blood kidney injury molecule-1 is a biomarker of acute and chronic kidney injury and predicts progression to ESRD in type I diabetes. *Journal of the American Society of Nephrology*, 25, 2177-86.
- 201.**Sainz, N., Gonzalez-Navarro, C. J., Martinez, J. A. & Moreno-Aliaga, M. J. 2015. Leptin signaling as a therapeutic target of obesity. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 1-17.
- 202.**Saito, M., Okamatsu-Ogura, Y., Matsushita, M., Watanabe, K., Yoneshiro, T., Nio-Kobayashi, J., Iwanaga, T., Miyagawa, M., Kameya, T., Nakada, K., Kawai, Y. & Tsujisaki, M. 2009. High incidence of metabolically active brown adipose tissue in healthy adult humans: effects of cold exposure and adiposity. *Diabetes*, 58, 1526-31.
- 203.**Salehi, M. H., Kamalidehghan, B., Houshmand, M., Aryani, O., Sadeghizadeh, M. & Mossalaeie, M. M. 2013. Association of fibroblast growth factor (FGF-21) as a biomarker with primary mitochondrial disorders, but not with secondary mitochondrial disorders (Friedreich Ataxia). *Molecular Biology Reports*, 40, 6495-9.
- 204.**Salehipour, M., Bahador, A., Jalaeian, H., Salehi, H., Nikeghbalian, S., Khajehee, F. & Malek-Hosseini, S. A. 2008. Comparison of right and left grafts in renal transplantation. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*, 19, 222-6.
- 205.**Satyapal, K. S., Rambirtej, V. & Pillai, G. 1995. Morphometric Analysis of the Renal Veins
- 206.***The anatomical record*, 241, 268-272.
- 207.**Schlaich, M. P., Socratous, F., Hennebry, S., Eikelis, N., Lambert, E. A., Straznicky, N., Esler, M. D. & Lambert, G. W. 2009. Sympathetic activation in chronic renal failure. *Journal of the American Society of Nephrology*, 20, 933-9.
- 208.**Schlondorff, D. & Banas, B. 2009. The mesangial cell revisited: no cell is an island. *Journal of the American Society of Nephrology*, 20, 1179-87.
- 209.**Schreuder, M. F. 2011. Unilateral anomalies of kidney development: why is left not right? *Kidney International*, 80, 740-5.
- 210.**Shankar, A., Sun, L., Klein, B. E., Lee, K. E., Muntner, P., Nieto, F. J., Tsai, M. Y., Cruickshanks, K. J., Schubert, C. R., Brazy, P. C., Coresh, J. & Klein, R. 2011. Markers of inflammation predict the long-term risk of developing chronic kidney disease: a population-based cohort study. *Kidney International*, 80, 1231-8.
- 211.**Sharma, K., Ramachandrarao, S., Qiu, G., Usui, H. K., Zhu, Y., Dunn, S. R., Ouedraogo, R., Hough, K., Mccue, P., Chan, L., Falkner, B. & Goldstein, B. J. 2008. Adiponectin regulates albuminuria and podocyte function in mice. *Journal of Clinical Investigation*, 118, 1645-56.
- 212.**Shek, E. W., Brands, M. W. & Hall, J. E. 1998. Chronic leptin infusion increases arterial pressure. *Hypertension*, 31, 409-14.
- 213.**Shen, W., Punyanitya, M., Wang, Z., Gallagher, D., St-Onge, M. P., Albu, J., Heymsfield, S. B. & Heshka, S. 2004. Visceral adipose tissue: relations between single-slice areas and total volume. *American Journal of Clinical Nutrition*, 80, 271-8.
- 214.**Shen, W., Wang, Z. M., Punyanita, M., Lei, J., Sinav, A., Kral, J. G., Imielinska, C., Ross, R. & Heymsfield, S. B. 2003. Adipose Tissue Quantification by Imaging Methods: A Proposed Classification. *Obesity Research*, 11, 5-16.
- 215.**Shenoy, U. & Cassis, L. 1997. Characterization of renin activity in brown adipose tissue. *American Journal of Physiology*, 272, C989-99.
- 216.**Silina, V., Tessma, M. K., Senkane, S., Krievina, G. & Bahs, G. 2017. Text messaging (SMS) as a tool to facilitate weight loss and prevent metabolic deterioration in clinically healthy overweight and obese subjects: a randomised controlled trial. *Scandinavian Journal of Primary Health Care*, 35, 262-270.
- 217.**Singh, P., Somers, V. K., Romero-Corral, A., Sert-Kuniyoshi, F. H., Pusalavidyasagar, S.,

- Davison, D. E. & Jensen, M. D. 2012. Effects of weight gain and weight loss on regional fat distribution. *American Journal of Clinical Nutrition*, 96, 229-33.
- 218.** Singh, R. P., Patarca, R., Schwartz, J., Singh, P. & Cantor, H. 1990. Definition of a specific interaction between the early T lymphocyte activation 1 (Eta-1) protein and murine macrophages in vitro and its effect upon macrophages in vivo. *Journal of Experimental Medicine*, 171, 1931-42.
- 219.** Sinuani, I., Beberashvili, I., Averbukh, Z. & Sandbank, J. 2013. Role of IL-10 in the progression of kidney disease. *World J Transplant*, 3, 91-8.
- 220.** Soto, G. J., Frank, A. J., Christiani, D. C. & Gong, M. N. 2012. Body mass index and acute kidney injury in the acute respiratory distress syndrome. *Critical Care Medicine*, 40, 2601-8.
- 221.** Speliotes, E. K., Massaro, J. M., Hoffmann, U., Vasan, R. S., Meigs, J. B., Sahani, D. V., Hirschhorn, J. N., O'donnell, C. J. & Fox, C. S. 2010. Fatty liver is associated with dyslipidemia and dysglycemia independent of visceral fat: the Framingham Heart Study. *Hepatology*, 51, 1979-87.
- 222.** Stein, S., Bachmann, A., Lössner, U., Kratzsch, J., Blüher, M., Stumvoll, M. & Fasshauer, M. 2009. Serum Levels of the Adipokine FGF21 Depend on Renal Function. *Diabetes Care*, 32, 126-8.
- 223.** Stepan, H., Philipp, A., Roth, I., Kralisch, S., Jank, A., Schaarschmidt, W., Lossner, U., Kratzsch, J., Blüher, M., Stumvoll, M. & Fasshauer, M. 2011. Serum levels of the adipokine chemerin are increased in preeclampsia during and 6 months after pregnancy. *Regulatory Peptides*, 168, 69-72.
- 224.** Stokes, M. B., Hudkins, K. L., Zaharia, V., Taneda, S. & Alpers, C. E. 2001. Up-regulation of extracellular matrix proteoglycans and collagen type I in human crescentic glomerulonephritis. *Kidney International*, 59, 532-42.
- 225.** Stolarczyk, J. & Carone, F. A. 1975. Effects of renal lymphatic occlusion and venous constriction on renal function. *American Journal of Pathology*, 78, 285-96.
- 226.** Sugerman, H., Windsor, A., Bessos, M. & Wolfe, L. 1997. Intra-abdominal pressure, sagittal abdominal diameter and obesity comorbidity. *Journal of Internal Medicine*, 241, 71-9.
- 227.** Svensson, P. A., Lindberg, K., Hoffmann, J. M., Taube, M., Pereira, M. J., Mohsen-Kanson, T., Hafner, A. L., Rizell, M., Palming, J., Dani, C. & Svensson, M. K. 2014. Characterization of brown adipose tissue in the human perirenal depot. *Obesity (Silver Spring)*, 22, 1830-7.
- 228.** Szczepaniak, E. W., Malliaras, K., Nelson, M. D. & Szczepaniak, L. S. 2013. Measurement of Pancreatic Volume by Abdominal MRI: A Validation Study. *PloS One*, 8, e55991.
- 229.** Taghizadeh, N., Boezen, H. M., Schouten, J. P., Schroder, C. P., Vries, E. G. & Vonk, J. M. 2015. BMI and Lifetime Changes in BMI and Cancer Mortality Risk. *PloS One*, 10, e0125261.
- 230.** Tallam, L. S., Da Silva, A. A. & Hall, J. E. 2006. Melanocortin-4 receptor mediates chronic cardiovascular and metabolic actions of leptin. *Hypertension*, 48, 58-64.
- 231.** Tang, J., Yan, H. & Zhuang, S. 2012. Inflammation and oxidative stress in obesity-related glomerulopathy. *Int J Nephrol*, 2012, 608397.
- 232.** Tanriover, B., Fernandez, S., Campenot, E. S., Newhouse, J. H., Oyfe, I., Mohan, P., Sandikci, B., Radhakrishnan, J., Wexler, J. J., Carroll, M. A., Sharif, S., Cohen, D. J., Ratner, L. E. & Hardy, M. A. 2015. Live Donor Renal Anatomic Asymmetry and Posttransplant Renal Function. *Transplantation*, 99, e66-74.
- 233.** Tanuma, Y., Tamamoto, M., Ito, T. & Yokochi, C. 1975. The occurrence of brown adipose tissue in perirenal fat in Japanese. *Archivum Histologicum Japonicum. Nippon Soshikigaku Kiroku*, 38, 43-70.
- 234.** Terrier, F., Grossholz, M. & Becker, C. D. 2000. *Spiral CT of the Abdomen*, Switzerland, Springer Science & Business Media.
- 235.** Thatcher, S., Yiannikouris, F., Gupte, M. & Cassis, L. 2009. The adipose renin-angiotensin system: Role in cardiovascular disease. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 302, 111-7.
- 236.** Tynismaa, H., Raivio, T., Hakkarainen, A., Ortega-Alonso, A., Lundbom, N., Kaprio, J., Rissanen, A., Suomalainen, A. & Pietilainen, K. H. 2011. Liver fat but not other adiposity measures influence circulating FGF21 levels in healthy young adult twins. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 96, E351-5.
- 237.** Tomasetti, M., Alleva, R., Solenghi, M. D. & Littarru, G. P. 1999. Distribution of antioxidants among blood components and lipoproteins: significance of lipids/CoQ10 ratio as a possible marker of increased risk for atherosclerosis. *Biofactors*, 9, 231-40.
- 238.** Tran, T. M. & Giang, N. M. 2014. Changes in blood pressure classification, blood pressure goals and pharmacological treatment of essential hypertension in medical guidelines from 2003 to 2013. *IJC Metabolic & Endocrine*, 2, 1-10.
- 239.** Trevisan, R., Dodesini, A. R. & Lepore, G. 2006. Lipids and renal disease. *Journal of the*

American Society of Nephrology, 17, S145-7.

240.Ulmer, P. S. & Meikle, A. W. 2000. Sample requirements for plasma renin activity and immunoreactive renin. *Clinical Chemistry*, 46, 1442-4.

241.Unger, R. H. 1995. Lipotoxicity in the pathogenesis of obesity-dependent NIDDM. Genetic and clinical implications. *Diabetes*, 44, 863-70.

242.Valle, A., Garcia-Palmer, F. J., Oliver, J. & Roca, P. 2007. Sex differences in brown adipose tissue thermogenic features during caloric restriction. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 19, 195-204.

243.Van Harmelen, V., Reynisdottir, S., Eriksson, P., Thorne, A., Hoffstedt, J., Lonnqvist, F. & Arner, P. 1998. Leptin secretion from subcutaneous and visceral adipose tissue in women. *Diabetes*, 47, 913-7.

244.Van Onna, M., Houben, A. J. H. M., Kroon, A. A., Wierema, T. K. A., Koster, D., Van Engelshoven, J. M. A. & De Leeuw, P. W. 2002. Asymmetry of Renal Blood Flow in Patients With Moderate to Severe Hypertension. *Hypertension*, 41, 108-113.

245.Vaz, M., Jennings, G., Turner, A., Cox, H., Lambert, G. & Esler, M. 1997. Regional sympathetic nervous activity and oxygen consumption in obese normotensive human subjects. *Circulation*, 96, 3423-9.

246.Virkamaki, A., Korshennikova, E., Seppala-Lindroos, A., Vehkavaara, S., Goto, T., Halavaara, J., Hakkinen, A. M. & Yki-Jarvinen, H. 2001. Intramyocellular lipid is associated with resistance to in vivo insulin actions on glucose uptake, antilipolysis, and early insulin signaling pathways in human skeletal muscle. *Diabetes*, 50, 2337-43.

247.Votruba, S. B. & Jensen, M. D. 2006. Sex-specific differences in leg fat uptake are revealed with a high-fat meal. *American Journal of Physiology: Endocrinology and Metabolism*, 291, E1115-23.

248.Wagner, R., Machann, J., Guthoff, M., Nawroth, P. P., Nadalin, S., Saleem, M. A., Heyne, N., Konigsrainer, A., Fend, F., Schick, F., Fritsche, A., Stefan, N., Haring, H. U., Schleicher, E. & Siegel-Axel, D. I. 2017. The protective effect of human renal sinus fat on glomerular cells is reversed by the hepatokine fetuin-A. *Scientific Reports*, 7, 2261.

249.Wagner, R., Machann, J., Lehmann, R., Rittig, K., Schick, F., Lenhart, J., Artunc, F., Linder, K., Claussen, C. D., Schleicher, E., Fritsche, A., Haring, H. U. & Weyrich, P. 2012. Exercise-induced albuminuria is associated with perivascular renal sinus fat in individuals at increased risk of type 2 diabetes. *Diabetologia*, 55, 2054-8.

250.Watts, S. W., Dorrance, A. M., Penfold, M. E., Rourke, J. L., Sinal, C. J., Seitz, B., Sullivan, T. J., Charvat, T. T., Thompson, J. M., Burnett, R. & Fink, G. D. 2013. Chemerin connects fat to arterial contraction. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 33, 1320-8.

251.Weber, G. F. & Cantor, H. 1996. The immunology of Eta-1/osteopontin. *Cytokine and Growth Factor Reviews*, 7, 241-8.

252.Weyer, C., Foley, J. E., Bogardus, C., Tataranni, P. A. & Pratley, R. E. 2000. Enlarged subcutaneous abdominal adipocyte size, but not obesity itself, predicts type II diabetes independent of insulin resistance. *Diabetologia*, 43, 1498-506.

253.Wente, W., Efanov, A. M., Brenner, M., Kharitonov, A., Koster, A., Sandusky, G. E., Sewing, S., Treinies, I., Zitzer, H. & Gromada, J. 2006. Fibroblast growth factor-21 improves pancreatic beta-cell function and survival by activation of extracellular signal-regulated kinase 1/2 and Akt signaling pathways. *Diabetes*, 55, 2470-8.

254.Westhuyzen, J. 2006. Cystatin C: a promising marker and predictor of impaired renal function. *Annals of Clinical and Laboratory Science*, 36, 387-94.

255.Wills, S. D. & Bhopal, R. S. 2010. The challenges of accurate waist and hip measurement over clothing: Pilot data. *Obesity Research & Clinical Practice*, 4, e163-246.

256.Wittamer, V., Bondue, B., Guillaert, A., Vassart, G., Parmentier, M. & Communi, D. 2005. Neutrophil-mediated maturation of chemerin: a link between innate and adaptive immunity. *Journal of Immunology*, 175, 487-93.

257.Wofford, M. R., Anderson, D. C., Jr., Brown, C. A., Jones, D. W., Miller, M. E. & Hall, J. E. 2001. Antihypertensive effect of alpha- and beta-adrenergic blockade in obese and lean hypertensive subjects. *American Journal of Hypertension*, 14, 694-8.

258.Wong, S. L. & Abdul Hamid, H. 2010. Observation of Ureteric Diameter in Negative Intravenous Urogram in Hospital Universiti Kebangsaan Malaysia. *Malaysian Journal of Medical Sciences*, 17, 4-9.

259.Woollett, L. A. & Spady, D. K. 1997. Kinetic parameters for high density lipoprotein apoprotein AI and cholesteryl ester transport in the hamster. *Journal of Clinical Investigation*, 99, 1704-13.

- 260.**Xie, Y., Sakatsume, M., Nishi, S., Narita, I., Arakawa, M. & Gejyo, F. 2001. Expression, roles, receptors, and regulation of osteopontin in the kidney. *Kidney International*, 60, 1645-57.
- 261.**Zavadil, J., Bitzer, M., Liang, D., Yang, Y. C., Massimi, A., Kneitz, S., Piek, E. & Bottinger, E. P. 2001. Genetic programs of epithelial cell plasticity directed by transforming growth factor-beta. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98, 6686-91.
- 262.**Zhang, F., Yu, L., Lin, X., Cheng, P., He, L., Li, X., Lu, X., Tan, Y., Yang, H., Cai, L. & Zhang, C. 2015. Minireview: Roles of Fibroblast Growth Factors 19 and 21 in Metabolic Regulation and Chronic Diseases. *Molecular Endocrinology*, 29, 1400-13.
- 263.**Zhang, X., Yeung, D. C., Karpisek, M., Stejskal, D., Zhou, Z. G., Liu, F., Wong, R. L., Chow, W. S., Tso, A. W., Lam, K. S. & Xu, A. 2008. Serum FGF21 levels are increased in obesity and are independently associated with the metabolic syndrome in humans. *Diabetes*, 57, 1246-53.
- 264.**Zhao, H. L., Sui, Y., Guan, J., He, L., Zhu, X., Fan, R. R., Xu, G., Kong, A. P., Ho, C. S., Lai, F. M., Rowlands, D. K., Chan, J. C. & Tong, P. C. 2008. Fat redistribution and adipocyte transformation in uninephrectomized rats. *Kidney International*, 74, 467-77.

PIELIKUMI