

DIABETIK NEFROPATIYA VA SURUNKALI BUYRAK YETISHMOVCHILIGIDA DISLIPIDEMIYANING PATOFIZIOLOGIK MEKANIZMLARI

Mo`minova Sitara Ulug`bekovna

Endokrinologiya va bolalar endokrinologiyasi kafedrası dotsenti, t.f.n.

Rahimova Durdona Akmaljon qizi

Endokrinologiya va bolalar endokrinologiyasi kafedrası 1-kurs magistri.

<https://doi.org/10.5281/zenodo.15547132>

Annotatsiya. Diabetik nefropatiya (DN) — Qandli diabet kasalligiga xos bo'lgan og'ir asoratlardan biri bo'lib, so'ngi bosqichdagi buyrak yetishmovchiligi (SBY)ning asosiy sababidir. Garchi mikro- va makroalbuminuriya DNni aniqlashda "oltin standart" bo'lib kelgan bo'lsa-da, yangi ma'lumotlarga ko'ra, buyrak shikastlanishi siydikdagi albumin miqdori ortishidan ancha oldin boshlanadi. An'anaviy ravishda DNning oldini olish bo'yicha klinik tavsiyalar qonda glyukoza miqdori, qon bosimi va lipid darajasini nazorat qilishga qaratilgan.

Surunkali buyrak yetishmovchiligi (SBY)dagi dislipidemiya, asosan, triglitseridlarning ko'payishi, yuqori zichlikdagi lipoprotein (YZLP) kamayishi va past zichlikdagi lipoprotein (PZLP) o'zgaruvchan darajalari bilan tavsiflanadi. Bundan tashqari, juda past zichlikdagi lipoproteinlar (JPZLP) almashinuvi buzilgan bo'ladi. SBY rivojlanishi va uning davosi lipid almashinuviga ham ta'sir ko'rsatadi va dislipidemiya holatini yanada og'irlashtiradi. Ushbu patofiziologik mexanizmlarni chuqur tushunish — DN va SBYga chalingan bemorlar uchun lipidlar miqdorini optimal boshqarish va natijalarni yaxshilashda muhim ahamiyatga ega.

Kalit so'zlar: Diabetik nefropatiya (DN), Surunkali buyrak yetishmovchiligi (SBY), Dislipidemiya, Lipoprotein almashinuvi, Giperglitseridemiya, Yuqori zichlikdagi lipoprotein (YZLP), Past zichlikdagi lipoprotein (PZLP), Juda past zichlikdagi lipoprotein (JPZLP).

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ДИСЛИПИДЕМИИ ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ И ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

Аннотация. Диабетическая нефропатия (ДН) — это хорошо описанное осложнение сахарного диабета и основная причина терминальной почечной недостаточности (ТПН). Хотя повышение альбуминурии долгое время считалось «золотым стандартом» скрининга, данные свидетельствуют о том, что повреждение почек начинается задолго до появления клинически выраженной макро- или даже микроальбуминурии. Клинические рекомендации по профилактике ДН традиционно сосредоточены на контроле уровня глюкозы в крови, артериального давления и дислипидемии. Пациенты с ХБП имеют дислипидемию уже на ранних стадиях нарушения функции почек, и она, как правило, прогрессирует по мере ухудшения функции почек.

Нарушения липидного обмена при ХБП в основном выражаются в повышении уровня триглицеридов, снижении уровня ЛПВП и в варьующемся уровне ЛПНП.

Текущее лечение ХБП также может влиять на липидный профиль.

Ключевые слова: Диабетическая нефропатия (ДН), Хроническая болезнь почек (ХБП), Дислипидемия, Обмен липопротеинов, Гипертриглицеридемия, Липопротеины высокой плотности (ЛПВП), Липопротеины низкой плотности (ЛПНП), Липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП).

PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS OF DYSLIPIDEMIA IN DIABETIC NEPHROPATHY AND CHRONIC KIDNEY DISEASE

Abstract. *Diabetic nephropathy (DN) is a well-described complication of diabetes mellitus and the leading cause of end stage renal disease (ESRD). Although increased albuminuria has been the gold standard for screening, data suggests that renal damage starts long before the onset of clinically apparent increases in macro and even micro-albuminuria. Clinical practice guidelines for the prevention of DN have been traditionally focused on the control of serum glucose, blood pressure and dyslipidemia.*

Patients with CKD have dyslipidemia even at early stages of renal dysfunction and dyslipidemia tends to progress with deterioration of kidney function. The dyslipidemia in CKD is largely due to increased triglyceride levels, decreased HDL-C and varying levels of LDL-C. Current management of CKD may also affect lipid levels.

Keywords: *Diabetic nephropathy (DN), Chronic kidney disease (CKD), Dyslipidemia, Lipoprotein metabolism, Hypertriglyceridemia, High-density lipoprotein (HDL), Low-density lipoprotein (LDL), Very-low-density lipoprotein (VLDL)*

Kirish: 2-tip qandli diabet (QD2) — bu insulin rezistentligi (IR) fonida orolcha β -hujayralarining insulin ishlab chiqarish qobiliyati asta-sekin pasayadigan kasallikdir. U metabolik sindromning (MS) tarkibiy qismlaridan biri bo'lib, ba'zida metabolik disfunktsiya sindromi (MDS) deb ham ataladi. Bu kasallikning rivojlanish mexanizmlari to'liq o'rganilmagan, biroq IR va β -hujayralarning ishdan chiqishi asosiy omillar hisoblanadi.

QD2 rivojiga dislipidemiya, giperglikemiya va boshqa metabolik buzilishlar sabab bo'ladi. Bular yallig'lanish, oksidlovchi stress, endoplazmatik retikulumdagi stress va yog'larning noto'g'ri joylarda to'planishi orqali IR va β -hujayralarga zarar yetkazadi.

Hozircha QD2 ni butunlay davolash imkoni yo'q, lekin sog'lom turmush tarzini shakllantirish va dorilar yordamida uning oldini olish yoki kasallikni nazorat ostida ushlab turish mumkin. Agar profilaktika yetarli bo'lmasa, imkon qadar erta bosqichda kasallikni aniqlab, uni kompleks va individual yondashuv bilan davolash kerak. Bunda asosiy organlarni himoyalash, hamroh kasalliklarni hisobga olish va maqsadli davolash muhimdir.

QD2 ko'pincha boshqa metabolik muammolar bilan birga uchraydi — masalan, ortiqcha vazn yoki semizlik, jigar yog'lanishi va dislipidemiya. Ushbu holatlar ko'pincha QD2 dan oldin paydo bo'lib, uning rivojlanishiga zamin yaratadi.

Diabetik nefropatiya (DN) — bu qandli diabet sababli buyraklarning tuzilmasi va funksiyasida yuzaga keladigan o'zgarishlar natijasida rivojlanadigan Surunkali buyrak yetishmovchiligidir. Bu kasallik diabetning eng ko'p uchraydigan mikroangiopatik asoratlaridan biri hisoblanadi. Xalqaro Qandli Diabet Federatsiyasi (XQDF) 2021 yilgi ma'lumotlariga ko'ra, dunyoda 20 yoshdan 79 yoshgacha bo'lgan 537 millionga yaqin kishi diabet bilan yashagan, ularning eng ko'pi — 140,9 millioni — Xitoyda qayd etilgan. Diabet bilan kasallangan har besh kishidan biri yoki hatto yarmi DN rivojlanish xavfiga ega bo'lib, bu holat so'nggi bosqichdagi buyrak yetishmovchiligining asosiy sababidir. Dunyo bo'yicha SBBY holatlarining 30–50 foizi aynan DN bilan bog'liq.

2030 yilga borib, buyrak faoliyatini almashtirishga ehtiyoj ikki barobarga ortishi prognoz qilinmoqda, bu esa global sogʻliqni saqlash tizimlari uchun jiddiy muammo tugʻdiradi.

Buyrak zararlanishi darajasini baholash uchun siydikdagi albumin-kreatinin nisbati muhim biomarkerdir — bu DN ni dastlabki bosqichda aniqlashda asosiy vositalardan biri sanaladi. Klinik jihatdan dislipidemiya yurak-qon tomir kasalliklari xavfini oshiruvchi omil sifatida koʻriladi, biroq DN bilan kasallangan bemorlarda ham dislipidemiya keng tarqalgan.

Tadqiqotlarga koʻra, yogʻ almashinuvining buzilishi buyrakdagi patologik jarayonlarning boshlanishi va rivojlanishida muhim rol oʻynaydi. Dislipidemiya buyrak kapillyarlariga zarar yetkazib, siydikda oqsil paydo boʻlishiga va kasallikning yanada tezroq rivojlanishiga olib keladi.

2-tip qandli diabet bilan ogʻrigan bemorlar odatda oʻziga xos dislipidemiya turiga ega boʻladi, bu holat “diabetik dislipidemiya” deb ataladi. Bu turdagi dislipidemiya YZLP (foydali xolesterin) darajasi pasayadi, kichik va zich PZLP zarrachalari hamda triglitseridlar miqdori esa ortadi. Bunday dislipidemiya nazorat qilishda eng muhim bosqich — bu PZLP darajasini tushirishdir.

Diabetga xos dislipidemiya murakkab mexanizmlarga ega. Odatda insulin erkin yogʻ kislotalarining (EYK) mushak va yogʻ toʻqimalariga kirishini boshqaradi. Ammo insulin rezistentligi kuchayganda, bu yogʻ kislotalari jigarga koʻp miqdorda yetib boradi va bu esa juda past zichlikdagi lipoproteinlar (JPZLP) va ularning xolesterin shakli - juda past zichlikdagi lipoprotein xolesterol (JPZLP-X) ning ortiqcha ishlab chiqarilishiga olib keladi. Natijada, gipertriglitsideremiya rivojlanadi.

Shuningdek, lipoprotein lipaza (LPL) fermenti faolligining pasayishi qon plazmasida triglitseridlarga boy lipoproteinlar miqdorining ortishiga sabab boʻladi. JPZLP-X YZLP va PZLP bilan triglitseridlar va xolesterin efirlarining almashinuvini kuchaytirib, YZLP darajasining tez parchalanishiga va PZLP ning kichik va zich shaklga aylanishiga olib keladi.

Ushbu kichik va zich PZLP zarrachalari qon tomir devorlariga oson kirib boradi va glikatsiyaga hamda oksidlanishga oson uchraydi, bu esa ateroskleroz xavfini oshiradi.

Bundan tashqari, insulin rezistentligi jigar tomonidan ApoB tutuvchi lipoproteinlar, xususan JPZLP ni haddan tashqari koʻp ishlab chiqarilishiga olib keladi.

Surunkali buyrak yetishmovchiligi (SBY) bilan bogʻliq lipid muammolari asosan triglitseridlarga boy lipoproteinlar (TBLP) — juda past zichlikdagi lipoproteinlar (JPZLP), oʻrta zichlikdagi lipoproteinlar (OʻZLP) va biroz kamroq xilomikronlarning metabolizmidagi buzilishlardan kelib chiqadi. Bundan tashqari, yuqori zichlikdagi lipoproteinlar (YZLP) faoliyatida ham muammolar yuzaga keladi. SBYda gipertriglitsideremiya triglitseridlarga boy lipoproteinlarning qon plazmasidan tozalanishini sekinlashtiruvchi fermentlar faoliyatining pasayishi sabab yuzaga keladi. Lipoprotein lipaza (LPL), triglitseridlarni parchalaydigan asosiy ferment, va jigar tomonidan TBLP qoldiqlarining yutilishi apolipoprotein C-III (apoC-III) tomonidan bostiriladi, bu oqsil SBY bemorlarida yuqori darajada aniqlanadi. Buyrakdan apoC-III ning chiqarilishi buzilgani uchun uning qon aylanishidagi miqdori oshadi va bu LPL orqali triglitseridlarni tozalash jarayonini sekinlashtiradi. Bundan tashqari, TBLP dagi triglitseridlar oʻrniga xolesterin efirlari miqdorining oshishi LPL ning samarali ishlashiga toʻsqinlik qiladi. Bu holat xolesterin efirlarini triglitseridlar bilan almashadigan CETP (xolesterin efir transfer

proteini) faoliyati bilan bog'liq bo'lishi mumkin. CETP ning faolligi SBYda oshmaydi, ammo TBLP ning qon aylanishda uzoqroq qolishi CETP yordamida lipoproteinlarning tarkibini o'zgartirishi mumkin. Qonda triglitseridlarning ko'payishi, ayniqsa peritoneal dializ (PD) bemorlarida, glyukoza miqdorining ko'payishi sababli jigarda triglitserid sintezi va JPZLP ishlab chiqarilishining ortishi bilan bog'liq bo'lishi mumkin, chunki standart PD eritmalari ko'p miqdorda glyukoza o'z ichiga oladi.

Dislipidemiya organizmda oksidlovchi stressni yuzaga keltiradigan bir qancha mexanizmlarga ega:

PZLP xolesterinning oksidlanishi: Qondagi asosiy xolesterin tashuvchi bo'lgan past zichlikdagi lipoprotein (PZLP) reaktiv kislorod turlari ta'sirida oksidlanib, oksidlangan PZLP (oxPZLP) hosil qiladi. Bu shakldagi PZLP oddiy PZLPga qaraganda ko'proq zararli, chunki u makrofaglar tomonidan oson yutilib, aterosklerotik blyashka tarkibidagi ko'pik hujayralarini hosil qiladi. OxPZLP yallig'lanishga sabab bo'ladigan sitokinlar — tumor nekroz faktori-alfa (TNF- α), interleykin-6 (IL-6) — ning ajralishini kuchaytiradi va yallig'lanish va immun javobni boshqaruvchi NF-kappa B (NF- κ B) transkripsion omilini faollashtiradi. Bundan tashqari, oxPZLP qon tomirlarining kengayishiga va yallig'lanishni kamaytirishga javobgar bo'lgan azot oksidini ishlab chiqaruvchi ferment — endotelial NO sintazaning ishini ham buzadi.

YZLP xolesterinining funksional yetishmovchiligi: Yuqori zichlikdagi lipoprotein (YZLP) xolesterinni to'qimalardan jigar orqali chiqarib yuborish vazifasini bajaradi, hamda u antioksidant va yallig'lanishga qarshi xususiyatlarga ega. Dislipidemiya YZLP miqdorini kamaytiradi, uning tarkibini o'zgartiradi yoki YZLP bilan bog'liq ferment va retseptorlarning faoliyatini buzadi. Bundan tashqari, dislipidemiya natijasida CETP (xolesterin efirini tashuvchi oqsil) orqali YZLPdagi xolesterin efirlari PZLP va JPZLPga o'tib ketadi, bu esa YZLPning qon tomirlaridan ortiqcha xolesterinni chiqarish imkoniyatini kamaytiradi. Dislipidemiya YZLP bilan bog'liq bo'lgan paraoksonaza-1 (PON1) fermenti faoliyatini ham susaytiradi, bu ferment esa YZLP ni oksidlanishidan himoya qiladi.

Xulosa: Diabetik dislipidemiya va Surunkali buyrak yetishmovchiligi (SBY) bilan bog'liq lipid buzilishlari o'xshash xususiyatlarga ega bo'lib, ularga triglitseridlar miqdorining oshishi, yuqori zichlikdagi lipoproteinlar (YZLP) darajasining kamayishi va kichik, zich PZLP zarrachalarining ko'payishi kiradi. Ushbu o'zgarishlar asosan insulin qarshiligi, lipoproteinlar almashinuvining buzilishi va fermentlar faolligining o'zgarishi natijasida yuzaga keladi. Har ikkala holatda ham lipid muvozanatining buzilishi ateroskleroz va yurak-qon tomir kasalliklari xavfining ortishiga sezilarli darajada hissa qo'shadi. Shu sababli, ushbu buzilishlarni erta aniqlash va maqsadli lipid darajasini pasaytiruvchi strategiyalarni qo'llash nihoyatda muhimdir.

REFERENCES

1. Ilyas Z, Chaiban JT, Krikorian A. Novel insights into the pathophysiology and clinical aspects of diabetic nephropathy. *Rev EndocrMetab Disord.* 2017 Mar;18(1):21-28. doi: 10.1007/s11154-017-9422-3. PMID: 28289965.
2. Ceja-Galicia ZA, Aranda-Rivera AK, Amador-Martínez I, Aparicio-Trejo OE, Tapia E, Trujillo J, Ramírez V, Pedraza-Chaverri J. The Development of Dyslipidemia in Chronic Kidney Disease and Associated Cardiovascular Damage, and the Protective Effects of

- Curcuminoids. *Foods*. 2023 Feb 22;12(5):921. doi: 10.3390/foods12050921. PMID: 36900438; PMCID: PMC10000737
3. Hager MR, Narla AD, Tannock LR. Dyslipidemia in patients with chronic kidney disease. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017 Mar;18(1):29-40. doi: 10.1007/s11154-016-9402-z. PMID: 28000009.
 4. Lu X, Xie Q, Pan X, Zhang R, Zhang X, Peng G, Zhang Y, Shen S, Tong N. Type 2 diabetes mellitus in adults: pathogenesis, prevention and therapy. *Signal Transduct Target Ther*. 2024 Oct 2;9(1):262. doi: 10.1038/s41392-024-01951-9. PMID: 39353925; PMCID: PMC11445387.
 5. Tuttle KR, Agarwal R, Alpers CE, BakrisGL, Brosius FC, Kolkhof P, et al. Molecular mechanisms and therapeutic targets for diabetic kidney disease. *Kidney Int*. 2022;102(2):248–60.
 6. International-Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas Globally, International Diabetes Federation, 10th edition. [DB/OL]. <http://www.idf.org/diabetesatlas>. (<http://www.idf.org/diabetesatlas>)
 7. Expert Group of the Nephrology Branch of the Chinese Medical Association. Chinese clinical guidelines for the diagnosis and treatment of diabetic kidney disease. *Chinese Journal of Nephrology*.
 8. Crews DC, Bello AK, Saadi G. Burden, access, and disparities in kidney disease. *Blood Purif*. 2019;48(1):32–9.
 9. GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and National burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the global burden of disease study 2017. *Lancet*. 2020;395(10225):709–33.
 10. Karabağ Y, Çağdaş M, Rencuzogullari I, Karakoyun S, Artaç İ, İliş D, et al. Relationship between C-reactive protein/albumin ratio and coronary artery disease severity in patients with stable angina pectoris. *J Clin Lab Anal*. 2018;32(7):e22457.
 11. Kim Y, Lim JH, Kim MY, Kim EN, Yoon HE, Shin SJ, et al. The adiponectin receptor agonist adiporon ameliorates diabetic nephropathy in a model of type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol*. 2018;29(4):1108–27.
 12. Xie, P., Xie, W., Wang, Z. et al. Association of diabetic nephropathy with lipid metabolism: a Mendelian randomization study. *Diabetol Metab Syndr* 17, 102 (2025). <https://doi.org/10.1186/s13098-025-01641-8>. (<https://doi.org/10.1186/s13098-025-01641-8>)
 13. Bahiru E, Hsiao R, Phillipson D, Watson KE. Mechanisms and Treatment of Dyslipidemia in Diabetes. *Curr Cardiol Rep*. 2021 Mar 2;23(4):26. doi: 10.1007/s11886-021-01455-w. PMID: 33655372.
 14. Ginsberg HN. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Invest*. 2000;106(4):453–458. doi: 10.1172/JCI10762.
 15. Chen SC, Tseng CH. Dyslipidemia, kidney disease, and cardiovascular disease in diabetic patients. *Rev Diabet Stud*. 2013 Summer-Fall;10(2-3):88-100. doi: 10.1900/RDS.2013.10.88. Epub 2013 Aug 10. PMID: 24380085; PMCID: PMC4063094.

16. Holzer M., Schilcher G., Curcic S., TriebM., Ljubojevic S., Stojakovic T., Scharnagl H., Kopecky C.M., Rosenkranz A.R., Heinemann A., et al. Dialysis modalities and YZLP composition and function. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2015;26:2267–2276. doi: 10.1681/ASN.2014030309.
17. Lee D.M., Knight-Gibson C., Samuelsson O., Attman P.O., Wang C.S., Alaupovic P. Lipoprotein particle abnormalities and the impaired lipolysis in renal insufficiency. *Kidney Int.* 2002;61:209–218. doi: 10.1046/j.1523-1755.2002.00116.x.
18. Kronenberg F. YZLP in CKD—the devil is in the detail. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2018;29:1356–1371. doi: 10.1681/ASN.2017070798.
19. Samouilidou E.C., Karpouza A.P., Kostopoulos V., Bakirtzi T., Pantelias K., PetrasD., Tzanatou-Exarchou H., Grapsa E.J. Lipid abnormalities and oxidized PZLP in chronic kidney disease patients on hemodialysis and peritoneal dialysis. *Ren. Fail.* 2012;34:160–164. doi: 10.3109/0886022X.2011.641515.
20. Kochan Z, Szupryczynska N, MalgorzewiczS, Karbowska J. Dietary Lipids and Dyslipidemia in Chronic Kidney Disease. *Nutrients.* 2021 Sep 9;13(9):3138. doi: 10.3390/nu13093138. PMID: 34579015; PMCID: PMC8472557.