

УДК 616.379-008.64+056.52+616.6-002.2.

DOI: 10.22141/2224-0721.6.78.2016.81865

АХМЕДОВА Ш.У., ДАМИНОВА М.Н., КАДЫРОВА З.С.

Ташкентский медицинский педиатрический институт, г. Ташкент, Узбекистан

РОЛЬ ОЖИРЕНИЯ В ПРОГРЕССИРОВАНИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ У БОЛЬНЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ (обзор литературы)

Резюме. Распространенность ожирения пропорционально повышается до эпидемии и является серьезной проблемой здравоохранения во всем мире. Высокая частота встречаемости ожирения тесно связана с увеличением случаев развития хронических заболеваний, таких как сахарный диабет, артериальная гипертензия и сердечно-сосудистые заболевания. Ожирение, так же как и сахарный диабет и артериальная гипертензия, является ведущей причиной хронического заболевания почек и терминальной стадии почечной недостаточности. При наличии хотя бы одного из этих факторов риска увеличивается общий риск развития болезни. Патопатология развития диабетической нефропатии и заболеваний почек, связанных с ожирением, почти идентична. К тому же они приводят к развитию последовательных изменений, начиная с увеличения скорости клубочковой фильтрации и внутриклубочкового капиллярного давления и заканчивая клубочковой гипертрофией и микроальбуминурией. Повышение систолического артериального давления еще больше усугубляет процесс и приводит к прогрессированию заболевания до протеинурии, узлового гломерулосклероза, тубулоинтерстициального повреждения почек и снижению скорости клубочковой фильтрации, ведущему к развитию терминальной стадии почечной недостаточности. Белая жировая ткань — не только орган хранения жира, но и в настоящее время признается в качестве динамической ткани, участвующей в производстве адипокинов, таких как лептин, адипонектин и др. Баланс между этими адипокинами позволяет жировой ткани регулировать аппетит, всасывание пищи, клиренс глюкозы, расходование энергии. Нарушение баланса при ожирении стимулирует воспалительную среду и приводит к инсулинорезистентности. Заболевание почек, ассоциированное с ожирением, связано с расстройствами гемодинамики в почках, дисфункцией эндотелия и подоцитов, повреждением базальной мембраны гломерул, мезангиальной экспансией, тубулярной атрофией, интерстициальным фиброзом и прогрессирующим снижением функции почек (увеличение альбуминурии и снижение клубочковой фильтрации), ведущим к развитию терминальной стадии почечной недостаточности. Тем не менее до конца не понятны механизмы, с помощью которых ожирение самостоятельно или совместно с сахарным диабетом 2-го типа и артериальной гипертензией способствует развитию и/или прогрессированию хронической болезни почек и терминальной стадии почечной недостаточности.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, ожирение, нефропатия.

Ожирение, так же как и сахарный диабет (СД), артериальная гипертензия (АГ) и сердечно-сосудистые заболевания, является фактором риска развития хронических заболеваний почек (ХЗП) и терминальной стадии почечной недостаточности (ТПН) [1–5]. Поскольку растущая распространенность ожирения является основной движущей силой повышения частоты встречаемости СД 2-го типа [6, 7], часто трудно анализировать индивидуальный вклад ожирения, СД или АГ в развитие ТПН. По последним глобальным оценкам ВОЗ (2014 г.), более 1,9 миллиарда взрослых людей (38 % мужчин и 40 % женщин) в возрасте 18 лет и старше имеют избыточный вес. Из этого числа свыше 600 миллионов людей страдают ожирением [8]. Основываясь на последнем докладе Национального исследования здоровья и питания (NHANES), при изучении

частоты встречаемости ожирения в 2009–2010 годах среди американцев было выявлено, что более одной трети взрослых и почти 17 % детей и подростков были с ожирением. Подобно ожирению, за последние 30 лет глобальная распространенность СД 2-го типа увеличилась более чем в два раза и, по прогнозам, продолжает расти с тревожной скоростью [9, 10]. По данным ВОЗ, в 2014 году уровень заболеваемости СД составил 9 % среди взрослого населения [11]. Накоплен-

Адрес для переписки с авторами:

Ахмедова Ш.У.

E-mail: dr.shahnoza@inbox.ru

© Ахмедова Ш.У., Даминова М.Н., Кадырова З.С., 2016

© «Международный эндокринологический журнал», 2016

© Заславский А.Ю., 2016

ные данные показывают, что высокая распространенность как ожирения, так и СД 2-го типа способствует развитию хронических заболеваний, в том числе и хронической почечной недостаточности [1–5].

Анализ данных исследования Framingham Heart Study, в которое вошли более 2600 пациентов с ХЗП, показал более высокий риск развития третьей стадии ХЗП у пациентов с ожирением (индекс массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м²), нежели у пациентов с избыточным весом (ИМТ 25–30 кг/м²), после 18-летнего наблюдения [1]. В частности, данные из программы Hypertension Detection and Follow-up показывают, что после 5-летнего наблюдения когорты, состоявшей из 5897 человек с АГ и без ХЗП, заболеваемость хроническими болезнями почек наблюдалась у 28 % пациентов с исходно нормальным ИМТ, 31 % — с избыточным весом и 34 % — с ожирением. Риск развития ХЗП у пациентов с избыточным весом и ожирением сохраняется даже после коррекции предикторов, в том числе СД 2-го типа, подтверждая то, что ожирение увеличивает риск развития ХЗП независимо от СД [12]. Кроме того, в исследованиях, проводившихся в Норвегии (first Health Study in Nord-Trøndelag), в которых приняли участие 74 986 человек с прегипертензией, показано, что риск развития ХЗП в течение 21 года значительно увеличился среди пациентов с ожирением [13]. В ряде работ указано, что увеличение ИМТ является независимым фактором риска ХЗП. В когорте численностью 320 252 взрослых пациента в исследовании Kaiser Permanente, которое проводилось в течение 15–36 лет, ИМТ рассматривался как сильный и распространенный фактор риска ТПН [2]. Эта взаимосвязь между ИМТ и ТПН сохранялась даже после коррекции АД и СД. В популяционном исследовании, проводимом в Швеции по типу «случай — контроль», аналогичным образом ожирение рассматривалось как важный и потенциально предотвратимый фактор риска ТПН [3]. Это исследование также показало, что сочетание ожирения и СД удваивает риск развития новых случаев почечных заболеваний.

Как и диабет, заболевания почек, связанные с ожирением, являются причиной физиологических, анатомических и патологических изменений в почках. Заболевания почек, связанные как с ожирением, так и с СД, приводят к взаимодействию нескольких метаболических и гемодинамических факторов, активирующих общие внутриклеточные сигналы, которые, в свою очередь вызывают выработку цитокинов и факторов роста с развитием почечной недостаточности. Продолжаются дискуссии в отношении механизмов, лежащих в основе клубочковой гиперfiltrации на фоне ожирения. Наиболее вероятное объяснение этому — увеличение реабсорбции натрия в непосредственной близости от трубочек или петли Генле, ведущей к развитию тубулогломерулярной обратной связи — опосредованному уменьшению сопротивления афферентных артериол, увеличению внутрикапсулярного давления и скорости клубочковой filtration [14]. Эта обратная связь обуславливает дилатацию афферентных артериол, в результате ухудшается почечная ауторегуляция, которая, в свою очередь, приводит к увеличению АД и таким образом становится причиной дальнейшего повышения внутрикапсулярного давления с последующим

повреждением клубочков. Существуют также данные, утверждающие повышение активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и симпатического тонуса почек, которое является важным стимулом для увеличения реабсорбции натрия, усугубляющим почечную гемодинамику [14–16]. Как правило, считают, что первоначальное увеличение скорости клубочковой filtration, связанное с ожирением, служит ранним компенсаторным ответом. Это способствует восстановлению солевого баланса, несмотря на продолжающуюся активизацию трубчатой реабсорбции. Тем не менее длительно длящаяся клубочковая гиперfiltrация может быть причиной развития повреждения ткани почек, особенно в сочетании с АГ. В поддержку этой идеи выступили авторы исследования, в котором показано уменьшение клубочковой гиперfiltrации и повреждение ткани почек вследствие потери веса [17].

Самое раннее клиническое проявление повреждения почек, индуцированного как ожирением, так и СД, — микроальбуминурия (МАУ) (30–300 мг/сут), которая со временем может прогрессировать до протеинурии (300–3000 мг/сут) [18–20]. МАУ, в свою очередь, означает увеличение прогрессирования риска развития ТПН и сердечно-сосудистых заболеваний [20]. В исследовании, в которое вошли лица, не страдающие СД, и пациенты с избыточным весом, страдающие СД, показано, что увеличение экскреции альбумина с мочой сильно коррелирует с увеличением массы тела и другими маркерами ожирения, включающими ИМТ, окружность талии и соотношение окружности талии к окружности бедер [21]. Кроме того, у лиц с ожирением без СД снижение веса, достигнутое за счет ограничения калорийной диеты или бариатрической хирургии, привело к снижению прогрессирования протеинурии [22, 23]. Причиной развития МАУ у лиц, не страдающих СД, и у пациентов с СД традиционно считают повреждение клубочкового filtrationного барьера в результате повышения АД, которое передается на клубочки, вызывая повышение внутрикапсулярного давления и скорости клубочковой filtration. Кроме того, СД и окислительный стресс способствуют повреждению клубочкового filtrationного барьера, приводящему к повышению утечки белка через мембрану клубочков с развитием альбуминурии [18].

Как ожирение, так и СД способствуют развитию легкой степени воспалительного процесса, связанного с инфильтрацией макрофагов в почки. Инфильтрация макрофагов, в свою очередь, может стать источником повышения числа целого ряда медиаторов воспаления, таких как фактор некроза опухоли альфа, интерлейкин-6, С-реактивный белок, хемоаттрактантный протеин 1 моноцитов и фактор, ингибирующий миграцию макрофагов [25, 26]. Кроме того, висцеральные адипоциты вырабатывают адипокины, такие как адипонектин и лептин, которые также играют роль в патофизиологии поражения почек [26]. Кроме адипокинов и медиаторов воспаления, такие вазоактивные пептиды, как ангиотензин II, также способствуют развитию гломерулопатии, ассоциированной с ожирением и СД.

Люди с ожирением имеют стабильно низкие уровни адипонектина в циркулирующей крови. Тем не менее

у пациентов с ХЗП и ТПН, развившимися вследствие ожирения или СД, уровни адипонектина увеличиваются из-за соответствующего нарушения функции почек [27]. Экспериментальные исследования на крысах показали, что генетическая делеция адипонектина связана с альбуминурией и сглаживанием подоцитов, что еще более усугубляется СД. Лечение крыс экзогенным введением адипонектина привело к нормализации уровня альбуминурии, уменьшению процесса сглаживания ножек подоцитов, увеличению активации клубочковой АМФ-протеинкиназы и снижению мочевых и клубочковых маркеров оксидативного стресса [28]. Эти наблюдения показывают, что адипонектин может иметь ренопротективный эффект.

Во время как первичное действие лептина направлено на центр насыщения с целью ограничения потребления пищи, оно также связано с заболеваниями почек. Уровень циркулирующего лептина увеличивается у больных с ХЗП и у лиц, получающих гемодиализ [29]. Уровень лептина также повышен у лиц с ожирением. Отмечено, что у мышей с высоким уровнем лептина наблюдаются частые поражения почек в отличие от мышей с его дефицитом [30]. Длительное введение рекомбинантного лептина подопытным крысам привело к протеинурии, повышению экспрессии белков внеклеточного матрикса (коллаген IV типа), трансформирующего фактора роста и других воспалительных цитокинов, инфильтрации макрофагов и гломерулосклерозу [31]. Эти наблюдения позволяют предположить, что в отличие от адипонектина лептин повышает риск развития почечной патологии как у худых, так и у лиц с ожирением.

Выводы

Таким образом, ожирение и СД являются основными причинами ХЗП и хронической почечной недостаточности. Ожирение и СД наряду с другими элементами метаболического синдрома тесно взаимосвязаны, и каждый из них вносит свой вклад в развитие и прогрессирование заболеваний почек. Исследования показывают, что воздействие множественных факторов приводит к вазодилатации почечных сосудов, клубочковой гиперфильтрации и альбуминурии с дальнейшим развитием гломерулопатии. Присоединение АГ способствует прогрессированию заболевания с развитием хронической почечной недостаточности. Поэтому раннее выявление болезни и контроль веса, уровня гипергликемии и АД, ведение правильного образа жизни и новые подходы к лечению заболевания могут привести к уменьшению риска высокой частоты заболеваемости и смертности от заболеваний почек, связанных как с ожирением, так и с СД.

Список литературы

1. Foster M.C., Hwang S.J., Larson M.G. et al. *Overweight, obesity, and the development of stage 3 CKD: the Framingham Heart Study* // *Am. J. Kidney Dis.* — 2008. — Vol. 52(1). — P. 39-48.
2. Hsu C.Y., McCulloch C.E., Iribarren C. et al. *Body mass index and risk for end-stage renal disease* // *Ann. Intern. Med.* — 2006. — Vol. 144(1). — P. 21-28.
3. Ejerblad E., Forede C.M., Lindblad P. et al. *Obesity and risk for chronic renal failure* // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2006. — Vol. 17(6). — P. 1695-1702.
4. Praga M., Morales E. *Obesity, proteinuria and progression of renal failure* // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* — 2006. — Vol. 15(5). — P. 481-486.
5. Wang Y., Chen X., Song Y. et al. *Association between obesity and kidney disease: a systematic review and meta-analysis* // *Kidney Int.* — 2008. — Vol. 73(1). — P. 19-33.
6. Ogden C.L., Carroll M.D., Curtin L.R. et al. *Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999–2004* // *JAMA.* — 2006. — Vol. 295(13). — P. 1549-1555.
7. Health UNIo. *Atlas of End-stage renal disease in the United States. Annual report, 2009.*
8. *Obesity and overweight fact sheet.* — WHO, 2015 // <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html>
9. Ogden C.L., Carroll M.D., Kit B.K., Flegal K.M. *Prevalence of obesity and trends in body mass index among US children and adolescents, 1999–2010* // *JAMA.* — 2012. — Vol. 307(5). — P. 483-490.
10. Flegal K.M., Carroll M.D., Kit B.K., Ogden C.L. *Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999–2010* // *JAMA.* — 2012. — Vol. 307(5). — P. 491-497.
11. *Global status report on noncommunicable diseases 2014.* — Geneva: WHO, 2012.
12. Kramer H., Luke A., Bidani A. et al. *Obesity and prevalent and incident CKD: the Hypertension Detection and Follow-Up Program* // *Am. J. Kidney Dis.* — 2005. — Vol. 46(4). — P. 587-594.
13. Munkhaugen J., Lydersen S., Wideroe T.E., Hallan S. *Prehypertension, obesity, and risk of kidney disease: 20-year follow-up of the HUNT I study in Norway* // *Am. J. Kidney Dis.* — 2009. — Vol. 54(4). — P. 638-646.
14. Hall J.E., Kuo J.J., da Silva A.A. et al. *Obesity-associated hypertension and kidney disease* // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* — 2003. — Vol. 12(2). — P. 195-200.
15. Esler M., Rumantir M., Wiesner G. et al. *Sympathetic nervous system and insulin resistance: from obesity to diabetes* // *Am. J. Hypertens.* — 2001. — Vol. 14(11, Pt 2). — P. 304-309.
16. Blanco S., Bonet J., Lopez D. et al. *ACE inhibitors improve nephrin expression in Zucker rats with glomerulosclerosis* // *Kidney Int. Suppl.* — 2005. — Vol. 93. — P. 10-14.
17. Chagnac A., Herman M., Zingerman B. et al. *Obesity-induced glomerular hyperfiltration: its involvement in the pathogenesis of tubular sodium reabsorption* // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2008. — Vol. 23(12). — P. 3946-3952.
18. Jauregui A., Mintz D.H., Mundel P., Formoni A. *Role of altered insulin signaling pathways in the pathogenesis of podocyte malfunction and microalbuminuria* // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* — 2009. — Vol. 18(6). — P. 539-545.
19. de Boer I.H., Sibley S.D., Kestenbaum B. et al. *Central obesity, incident microalbuminuria, and change in creatinine clearance in the epidemiology of diabetes interventions and complications study* // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2007. — Vol. 18(1). — P. 235-243.
20. Eijkelkamp W.B., Zhang Z., Remuzzi G. et al. *Albuminuria is a target for renoprotective therapy independent from blood pressure in patients with type 2 diabetic nephropathy: post hoc analysis from the Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan (RENAAL) trial* // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2007. — Vol. 18(5). — P. 1540-1546.
21. Klausen K.P., Parving H.H., Scharling H., Jensen J.S. *Microalbuminuria and obesity: impact on cardiovascular disease and mortality* // *Clin. Endocrinol. (Oxf.).* — 2009. — Vol. 71(1). — P. 40-45.

22. Praga M., Morales E. Obesity-related renal damage: changing diet to avoid progression // *Kidney Int.* — 2010. — Vol. 78(7). — P. 633-635.
23. Mohan S., Tan J., Gorantla S. et al. Early improvement in albuminuria in non-diabetic patients after Roux-en-Y bariatric surgery // *Obes. Surg.* — 2012. — Vol. 22(3). — P. 375-380.
24. Ritz E., Koleganova N., Piecha G. Is there an obesity-metabolic syndrome related glomerulopathy? // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* — 2011. — Vol. 20(1). — P. 44-49.
25. King G.L. The role of inflammatory cytokines in diabetes and its complications // *J. Periodontol.* — 2008. — Vol. 79(Suppl. 8). — P. 1527-1534.
26. Tang J., Yan H., Zhuang S. Inflammation and oxidative stress in obesity-related glomerulopathy // *Int. J. Nephrol.* — 2012. — Vol. 608. — P. 397.
27. Saraheimo M., Forsblom C., Thorn L. et al. Serum adiponectin and progression of diabetic nephropathy in patients with type 1 diabetes // *Diabetes Care.* — 2008. — Vol. 31(6). — P. 1165-1169.
28. Sharma K., Ramachandrarao S., Qiu G. et al. Adiponectin regulates albuminuria and podocyte function in mice // *J. Clin. Invest.* — 2008. — Vol. 118(5). — P. 1645-1656.
29. Kastarinen H., Kesaniemi Y.A., Ukkola O. Leptin and lipid metabolism in chronic kidney failure // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* — 2009. — Vol. 69(3). — P. 401-408.
30. Mathew A.V., Okada S., Sharma K. Obesity related kidney disease // *Curr. Diabetes Rev.* — 2011. — Vol. 7(1). — P. 41-49.
31. Wolf G., Ziyadeh F.N. Leptin and renal fibrosis // *Contrib. Nephrol.* — 2006. — Vol. 151. — P. 175-183.

Получено 24.09.16 ■

Ахмедова Ш.У., Дамінова М.Н., Кадирова З.С.

Ташкентський медичний педіатричний інститут, м. Ташкент, Узбекистан

РОЛЬ ОЖИРІННЯ В ПРОГРЕСУВАННІ ДІАБЕТИЧНОЇ НЕФРОПАТІЇ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ (огляд літератури)

Резюме. Поширеність ожиріння пропорційно підвищується до епідемії та є серйозною проблемою охорони здоров'я в усьому світі. Висока частота зустрічальності ожиріння тісно пов'язана зі збільшенням випадків розвитку хронічних захворювань, таких як цукровий діабет, артеріальна гіпертензія і кардіоваскулярні захворювання. Ожиріння, так само як і цукровий діабет і артеріальна гіпертензія, є провідною причиною хронічного захворювання нирок і термінальної стадії ниркової недостатності. За наявності хоча б одного з цих факторів ризику збільшується загальний ризик розвитку хвороби. Патолофізіологія розвитку діабетичної нефропатії та захворювань нирок, пов'язаних з ожирінням, майже ідентична. До того ж вони призводять до розвитку послідовних змін, починаючи зі збільшення швидкості клубочкової фільтрації та внутрішньоклубочкового капілярного тиску і закінчуючи клубочковою гіпертрофією та мікроальбумінурією. Підвищення систолічного артеріального тиску ще більше посилює процес і призводить до прогресування захворювання до протеїнурії, вузлового гломерулосклерозу, тубулоінтерстиціального пошкодження нирок і зниження швидкості клубочкової фільтрації, що веде до розвитку термінальної стадії ниркової недостатності. Біла

жирова тканина — не тільки орган зберігання жиру, але й тепер визнається як динамічна тканина, що бере участь у виробництві адипокінів, таких як лептин, адипонектин тощо. Баланс між цими адипокінами дозволяє жировій тканині регулювати апетит, всмоктування їжі, кліренс глюкози, витрачання енергії. Порушення балансу при ожирінні стимулює запальне середовище і призводить до інсулінорезистентності. Захворювання нирок, асоційоване з ожирінням, пов'язане з розладами гемодинаміки в нирках, дисфункцією ендотелію та подоцитів, пошкодженням базальної мембрани гломерул, мезангіальною експансією, тубулярною атрофією, інтерстиціальним фіброзом і прогресуючим зниженням функції нирок (збільшення альбумінурії та зниження клубочкової фільтрації), що веде до розвитку термінальної стадії ниркової недостатності. Проте до кінця не зрозумілі механізми, за допомогою яких ожиріння самостійно або спільно з цукровим діабетом 2-го типу і артеріальною гіпертензією сприяє розвитку і/або прогресуванню хронічної хвороби нирок і термінальної стадії ниркової недостатності.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу, ожиріння, нефропатія.

Ahmedova S.U., Daminova M.N., Kadyrova Z.S.

Tashkent Medical Pediatric Institute, Tashkent, Uzbekistan

ROLE OF OBESITY IN THE PROGRESSION OF DIABETIC NEPHROPATHY IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS (Literature Review)

Summary. The prevalence of obesity has risen proportionally to epidemic and continues to be a major health problem worldwide. The high prevalence of obesity is closely associated with the increased incidence of chronic diseases, such as diabetes mellitus, hypertension and cardiovascular diseases. Obesity, as well as diabetes mellitus and hypertension, is the main cause of chronic kidney disease and end-stage renal disease. The presence of at least one of these risk factors increases the overall risk of developing the disease. The pathophysiology of diabetic nephropathy and renal diseases associated with obesity are nearly identical. In addition, they lead to the development of successive changes, from an increase in glomerular filtration rate and intraglomerular capillary pressure to glomerular hypertrophy and microalbuminuria. Increased systolic blood pressure further aggravates the process and causes the disease progression to proteinuria, nodular glomerulosclerosis, tubulointerstitial renal disease and reduced glomerular filtration rate leading to the development of end-stage renal failure. White adi-

pose tissue — not only a fat storage organ, but also is now recognized as a dynamic tissue involved in the production of adipokines, such as leptin, adiponectin, etc. The balance between these adipokines allows adipose tissue to regulate appetite, food intake, glucose clearance, energy expenditure. Imbalance in obesity stimulates an inflammatory environment and leads to insulin resistance. Kidney disease related to obesity is associated with disorders of renal hemodynamics, dysfunction of endothelium and podocytes, damage to the glomerular basement membrane, mesangial expansion, tubular atrophy, interstitial fibrosis and progressive decline in renal function (increased albuminuria and decreased glomerular filtration rate) leading to the development of end-stage renal disease. Nevertheless, there is no clear understanding of the mechanisms, by which the obesity alone or in conjunction with type 2 diabetes and hypertension contributes to the development and/or progression of chronic kidney disease and end-stage renal failure.

Key words: type 2 diabetes mellitus, obesity, nephropathy.