

УДК 616-01/09-61

DOI: 10.22141/2307-1257.6.2.2017.102785

Мельник А.А.

Специализированный медицинский центр «Оптима-фарм», г. Киев, Украина

## Метаболический синдром и риск хронической болезни почек

For cite: Kidneys. 2017;6:80-90. doi: 10.22141/2307-1257.6.2.2017.102785

**Резюме.** Метаболический синдром (МС) представляет собой сочетание нарушения углеводного обмена, абдоминального ожирения, дислипидемии и артериальной гипертензии. Исследования показывают, что существует тесная связь между МС и хронической болезнью почек (ХБП). У пациентов с МС в 2,5 раза чаще наблюдается высокий риск ХБП. Факторами развития ХБП при метаболическом синдроме являются повышенный уровень инсулина и инсулинорезистентность, активные формы кислорода, медиаторы воспаления, биологически активные вещества, гормоны, воспалительные цитокины, усиление активности факторов коагуляции, торможение фибринолитической системы. Патологические нарушения в почках у больных с МС проявляются микрососудистой тубулярной атрофией, интерстициальным фиброзом и глобальным или сегментарным склерозом. Микроальбумин является ранним маркером при МС.

**Ключевые слова:** хроническая болезнь почек; метаболический синдром; инсулинорезистентность; ожирение; дислипидемия; артериальная гипертензия

Метаболический синдром (МС) — это совокупность генетических, физиологических, биохимических и клинических факторов, проявлением которых является развитие инсулинорезистентности, дислипидемии, висцерального ожирения, артериальной гипертензии, гиперкоагуляционного состояния, эндотелиальной дисфункции, гиперурикемии. Высокая актуальность изучения МС обусловлена его значительной распространенностью во всем мире. Примерно у каждого четвертого или пятого взрослого (в зависимости от страны и этнической группы) имеется метаболический синдром. С возрастом отмечается рост заболеваемости. Доля людей с МС среди населения старше 30 лет составляет 10–20 %, а в США — 25 % [1–4]. В среднем распространенность в мире среди мужчин и женщин — 24 %. Если раньше считалось, что МС характерен для людей старшего возраста, то в исследованиях, проведенных American Diabetes Association (Американская диабетологическая ассоциация), показан рост заболеваемости среди молодежи в возрасте 20–29 лет (рис. 1).

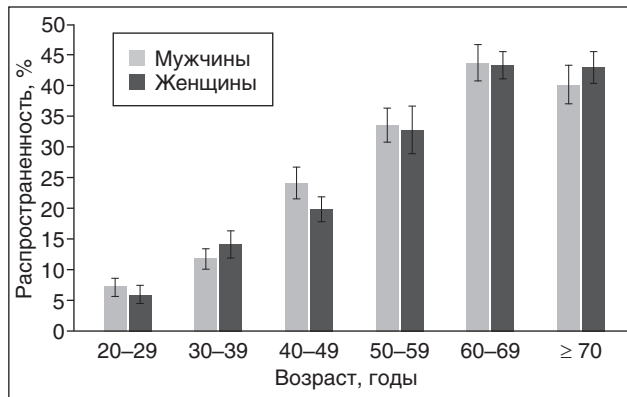
Предполагается, что к 2025 году количество пациентов с таким синдромом составит 300 млн человек. Поэтому Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) считает МС глобальной эпидемией.

Еще 250 лет назад, задолго до описания МС, итальянский врач Morgagni определил связь между висцеральным ожирением, артериальной гипертензией (АГ), атеросклерозом, высоким уровнем мочевого кислоты в крови и частотой респираторных заболеваний [5]. Современное понимание теоретической и практической сущности МС возникло на протяжении XX–XXI веков. Хронология научных данных о метаболическом синдроме представлена в табл. 1 [6].

В 2009 г. для гармонизации критериев метаболического синдрома несколько международных организаций, включая IDF, Американскую кардиологическую ассоциацию/Национальный институт сердца, легких и крови, Международное общество атеросклероза, Международную ассоциацию по изучению ожирения, опубликовали заключение, в котором сообщается, что для подтверждения диа-

гноза МС необходимо наличие 3 или более из пяти нижеперечисленных критериев [14] (табл. 2).

Патологические состояния, которые связаны с метаболическим синдромом (инсулинорезистентность, ожирение, дислипидемия, артериальная гипертензия, гиперкоагуляция, воспаление, поликистоз яичников, атеросклероз), включают также и



**Рисунок 1. Распространенность метаболического синдрома в мире в зависимости от возраста и пола**

нарушение функции почек, что приводит к хронической болезни почек (ХБП). Среди хронических неинфекционных болезней ХБП занимает особое место, так как широко распространена, связана с ухудшением качества жизни и высокой смертностью. В течение многих лет на актуальность проблемы ХБП не обращали большого внимания. Лишь в начале XXI века после получения данных больших рандомизированных исследований (NHANES и др.), которые показали высокую частоту ХБП в популяции, исследователи начали интенсивно заниматься этим вопросом. Научные исследования последних лет свидетельствуют о том, что поражение почек может рассматриваться как одно из проявлений МС. В своих работах J. Chen и др. [15, 16] показали, что МС является независимым фактором риска ХБП. Наличие МС увеличивает вероятность развития ХБП у пациентов старше 20 лет в 2,6 раза, причем она повышается по мере увеличения количества критериев МС. Авторы провели исследование с включением более 6000 пациентов, в котором изучали связь МС и ХБП (Third National Health and Nutrition Examination Survey — NHANES III), в ре-

**Таблица 1. Эволюция представлений о метаболическом синдроме**

Годы	События
1920	N. Paulescu, говоря об ожирении и диабете, утверждал: «Часто тучные люди становятся глюкозурическими, как если бы два воздействия (ожирение и диабет) представляли собой последовательные фазы одного и того же патологического процесса» [7]
1923	Шведский ученый E. Kylin впервые описал связь между АГ, повышенным уровнем глюкозы и гиперурикемией [8]
1927	Maranon, основатель современной эндокринологии в Испании, описал факт того, что артериальная гипертензия является преддиабетическим состоянием, которое имеет отношение к ожирению
1947	Французский врач J. Vague был первым, кто идентифицировал андроидное ожирение как состояние, наиболее часто ассоциируемое с сахарным диабетом (СД) и сердечно-сосудистыми заболеваниями [9]
1966	J. Samus ввел понятие «метаболический трисиндром» (trisynndrome metabolique) — взаимосвязь между развитием гиперлипидемии, СД 2-го типа и подагрой
1968	H. Mehnert и H. Kuhlmann ввели понятие «синдром избытка» (факторы, которые приводят к обменным нарушениям при АГ и СД)
1974	A. Moga и др. подтвердили идею существования тесной связи между МС и сердечно-сосудистыми заболеваниями [10]
1988	Врач-эндокринолог из Стенфордского университета G. Reaven был первым, кто интерпретировал связь диабета, ожирения, дислипидемии, АГ и их патогенетическое соответствие с периферической инсулинорезистентностью. Он назвал эту патологию «синдром X», подчеркивая тем самым сомнения по поводу этой новой концепции [11]
1989	N. Kaplan ввел термин «смертельный квартет» — ожирение, АГ, СД, гипертриглицеридемия
1992	S.M. Haffner — «синдром инсулинорезистентности» (наилучшим образом выражает механизм «смертельного квартета»)
1999	Группа исследователей из ВОЗ определила МС как наличие сочетания СД 2-го типа с по меньшей мере двумя другими факторами — АГ, повышенным уровнем липидов в крови, ожирением и микроальбуминурией (МАУ) [12]
2000	К факторам МС отнесены повышенное содержание фибриногена, ингибитор активатора плазминогена 1-го типа (PAI-1), МАУ
2002	Гиперурикемия отнесена к основным критериям МС
2005	The International Diabetes Federation (Международная федерация диабета — IDF) опубликовала новые критерии МС. Ключевым элементом является центральное ожирение [13]

зультате було продемонстровано, що метаболічний синдром являється незалежним фактором ризику ХБП. У пацієнтів з двома, трьома, чотирма і п'ятьма критеріями МС, по порівнянню з пацієнтами з одним критерієм МС або взагалі без їх наявності, ймовірність розвитку ХБП склала відповідно 2,21; 3,38; 4,23 і 5,85. М. Kurella і др. [17] при обстеженні 10 096 людей середнього віку виявили, що при МС, який триває більше дев'яти років, відзначається збільшення ризику розвитку ХБП приблизно на 50 %. В 2006 г. Т. Nipomiya і др. вивчили взаємозв'язок між МС і ХБП [18]. Вони здійснили аналіз зв'язку між швидкістю клубочкової фільтрації (СКФ) і метаболічним синдромом з використанням моделі множинної регресії. Було виявлено більш швидке зниження СКФ у пацієнтів з 4 або більше критеріями МС порівняно з тими, у кого був тільки один критерій або вони відсутні. В 2007 г. М. Tozawa і др. [19] провели проспективне дослідження для вивчення МС як фактора ризику ХБП в азіатській популяції. Вони обстежили 6371 осіб з метаболічним синдромом без ХБП або цукрового діабету з 1997 по 2002 рік в г. Окінава (Японія). В період п'ятирічного спостереження у 369 (5,7 %) учасників була діагностована ХБП. Після корекції таких показників, як вік, стать, зв'язок з курінням і вживанням алкоголю, відносно базового рівня ризику розвитку ХБП склав 1,86.

## Патофізіологія метаболічного синдрому і ризик хронічної хвороби нирок

### 1. Інсулінорезистентність і ризик ХБП

Інсулінорезистентність — це стан, супроводжується зниженням чутливості периферических тканин на дію ендogenous інсуліну. Інсулінорезистентність є важливим патофізіологічним фактором при метаболічному синдромі [20].

### Механізм дії інсуліну

Інсулін впливає на багато видів обміну речовин в організмі. Він сприяє надходженню глюкози в м'язову, жирову і інші тканини, регулює синтез жирних кислот і зберігання глюкози в формі глікогену в печінці, перешкоджає розщепленню жиру в жировій тканині, активує ліпогенез і  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазу во багатьох клітинах. Дія інсуліну на клітини-мішені починається після його зв'язування з специфічним інсуліновим рецептором (ІР) на мембрані клітин. ІР виявлені во багатьох типах клітин. Найбільше їх кількість в клітинах печінки і жирової тканини (до 20 000 на клітку). Інсуліновий рецептор є глікопротеїном, що складається з 2  $\alpha$ - і 2  $\beta$ -суб'єдиниць, зв'язаних дисульфідними зв'язками. При цьому  $\alpha$ -суб'єдиниці ІР, розташовані на поверхні клітини, зв'язують інсулін, а  $\beta$ -суб'єдиниці представляють собою трансмембранний білок, який має тирозинкіназну активність. Після зв'язування інсуліну з  $\alpha$ -суб'єдиницями відбувається аутофосфорилування  $\beta$ -суб'єдиниць, а потім внутрішньоклітинних білків, таких як субстрати інсулінових рецепторів (IRS-1 і IRS-2). Активовані інсуліном залишки фосфорилуваного тирозинового рецептора ініціюють сигнальний каскад, який здійснюється двома шляхами:

- 1) через фосфатидилинозитол-3-кіназу (PI-3K);
- 2) мітогенактивувальну протеїнкіназу (MAPK) [21].

PI-3K має подвійну ферментативну активність (ліпідкіназна, протеїнкіназна) і ініціює фосфорилування тирозину мембранного інсулінового рецептора, який зв'язаний з р85-регуляторною суб'єдиницею, активуючою фермент, що призводить до утворення фосфатидилинозитол-3,4,5-фосфата (PIP-3). Це сприяє активації ефекторних молекул,

Таблиця 2. Критерії для клінічної діагностики метаболічного синдрому

Критерії	Категоріальні точки відсічення
Збільшення окружності талії	Дані, специфічні для окремих країн і популяцій. Для європейців: чоловіки — > 94 см; жінки — > 80 см
Підвищення рівня тригліцеридів (ТГ) (медикаментозне лікування підвищених ТГ є альтернативним індикатором)	$\geq 1,7$ ммоль/л (150 мг/дл)
Зниження холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС-ЛПВП) (медикаментозне лікування для зниження ХС-ЛПВП є альтернативним індикатором)	У чоловіків — < 1,0 ммоль/л (40 мг/дл), у жінок — < 1,3 ммоль/л (50 мг/дл)
Підвищення тиску крові (прийом антигіпертензивної терапії пацієнтом з АГ в анамнезі є альтернативним індикатором)	Систолічне артеріальне тиску $\geq 130$ мм рт.ст. і/або діастолічне $\geq 85$ мм рт.ст.
Підвищений рівень глюкози натощак (медикаментозне лікування підвищеного рівня глюкози є альтернативним індикатором)	$\geq 100$ мг/дл (5,6 ммоль/л)

которые опосредуют метаболический ответ на действие инсулина. При этом в мембрану включается транспортер глюкозы 4-го типа (GLUT-4) (рис. 2).

При метаболическом синдроме путь активации PI-3К является заблокированным, возможно, из-за фосфорилирования серина инсулинового рецептора. В этом случае действует только второй путь сигнального каскада фосфорилированного рецептора инсулина, который осуществляется через MAPK.

Как отмечалось выше, инсулинорезистентность обусловлена неспособностью инсулинозависимых тканей усваивать часть глюкозы при нормальном содержании инсулина в организме. Это может быть связано со следующими патологическими факторами:

- уменьшением количества ИР и их дефектом;
- выработкой аутоантител к инсулиновым рецепторам и инсулину;
- изменением структуры ИР и инсулина под действием метаболических веществ;
- мутацией генов, ответственных за синтез ИР;
- изменением активности липазы, гликогенсинтетазы;
- молекулярными дефектами белков, передающих сигналы инсулина;
- уменьшением активности транспортера глюкозы GLUT-4.

Одна из ключевых особенностей метаболического синдрома заключается в том, что при нормальном уровне инсулина не происходит образование и выделение из клеток жировой ткани свободных жирных кислот. Адипоциты устойчивы к антилипидному действию инсулина, и последова-

тельное повышение свободных жирных кислот в плазме играет важную роль в развитии инсулинорезистентности в мышцах и других тканях-мишенях. Кроме того, избыток жирных кислот блокирует PI-3К-сигнальный путь. Повреждение в PI-3К пути приводит к сосудистой эндотелиальной дисфункции и уменьшению синтеза оксида азота [22, 23]. Kubo и др. изучали влияние гиперинсулиемии на функцию почек в популяции японцев [24]. В исследование были включены 2446 городских жителей Японии в возрасте от 40 до 79 лет без нарушений функций почек, которым предварительно были проведены функциональные и лабораторные анализы, включая глюкозотолерантный тест. Результаты интерпретировали, используя корреляционный анализ и показатели инсулина сыворотки, давления крови, общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), ТГ и индекса массы тела (ИМТ), которые отрицательно коррелировали с соответствующим уровнем креатинина сыворотки. Это исследование подтвердило, что гиперинсулиемия была существенным фактором почечной дисфункции в основной популяции. Почечная дисфункция как результат инсулинорезистентности и гипергликемии связана с активацией ренин-ангиотензиновой системы при повышении уровней ангиотензина II и альдостерона. Инсулинорезистентность и гиперинсулиемия ассоциированы с уменьшением эндотелиальной продукции оксида азота и увеличением оксидативного стресса, которые способствуют прогрессированию диабетической нефропатии [25].

Инсулинорезистентность и гиперинсулиемия, связанные с МС, могут быть причинами ренального воспаления и фиброза. Эффекты инсулина

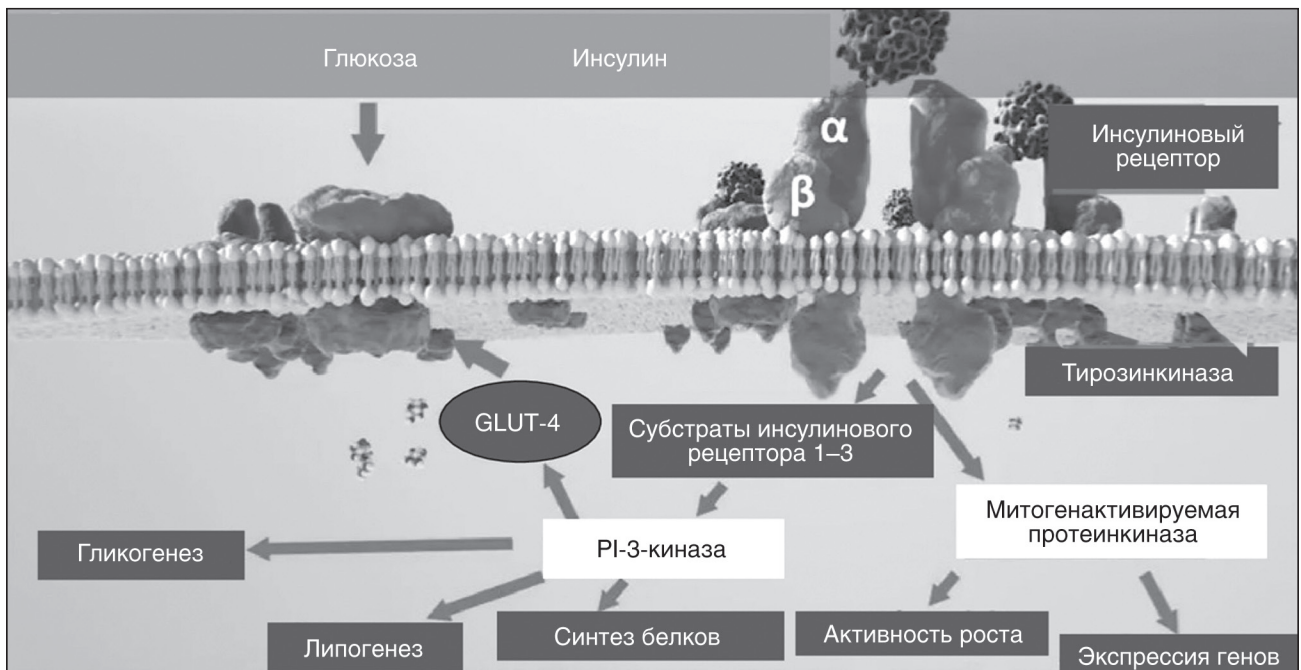
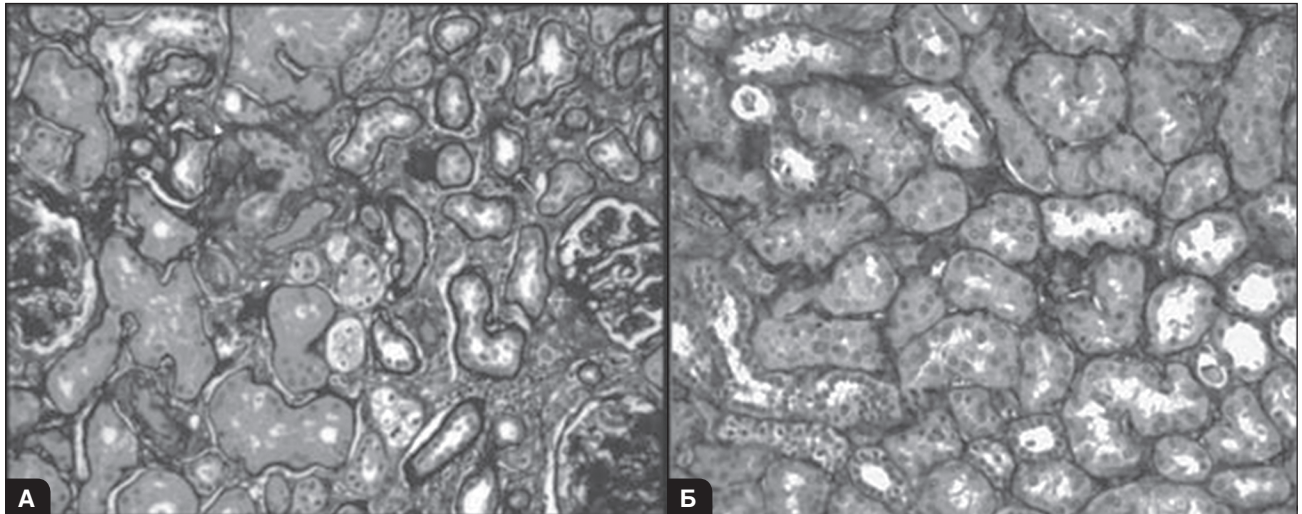


Рисунок 2. Механизм связывания инсулина с инсулиновым рецептором и поступление глюкозы в клетку



**Рисунок 3. Тубулярная атрофия и интерстициальный фиброз у пациента с метаболическим синдромом (А) по сравнению со здоровым пациентом (Б)**

являются многосторонними. Они проявляются через стимуляцию мезангиальных и проксимальных тубулярных клеток, продуцирующих TGF- $\beta$  (трансформирующий фактор роста  $\beta$ ) [26], и способствуют образованию IGF-1 (инсулиноподобный фактор роста 1) в сосудистых гладкомышечных клетках и других типах клеток [27]. IGF-1, в свою очередь, увеличивает активность тканевого фактора роста и цитокинов. Это проявляется профибриногенным действием на ренальные тубулярные клетки и интерстициальные фибробласты [28]. Кроме того, IGF-1 снижает активность матриксной металлопротеиназы-2, фермента, ответственного за деградацию внеклеточного матрикса, тем самым способствуя экспансии внеклеточного матрикса и ренальному фиброзу.

Патологические нарушения в почках у больных с МС проявляются увеличением микрососудистой тубулярной атрофии, интерстициальным фиброзом и глобальным или сегментарным склерозом [29] (рис. 3).

## 2. Абдоминальное ожирение и риск ХБП

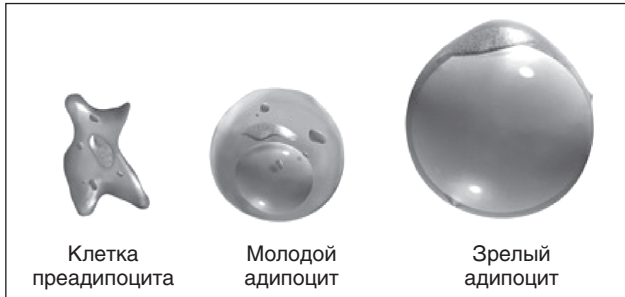
Ожирение, согласно ВОЗ, — это аномальные или излишние жировые отложения, которые могут нанести вред здоровью. D. Villareal и др. [30] дают определение ожирения как нездорового избытка жира в организме, что увеличивает риск заболевания и преждевременной смерти. Эта патология характеризуется хронизацией процесса и большой вероятностью рецидива. Выделяют 3 типа ожирения — андроидное, гиноидное и смешанное. Андроидный тип проявляется неравномерным распределением жира с избыточным отложением в верхней половине туловища. При этом происходит увеличение количества внутреннего жира. Такое ожирение называют абдоминальным. Абдоминальное ожирение является самостоятельным фактором риска необратимого ухудшения функции почек. При росте

ИМТ на 10 % происходит увеличение вероятности стойкого уменьшения скорости клубочковой фильтрации в 1,27 раза.

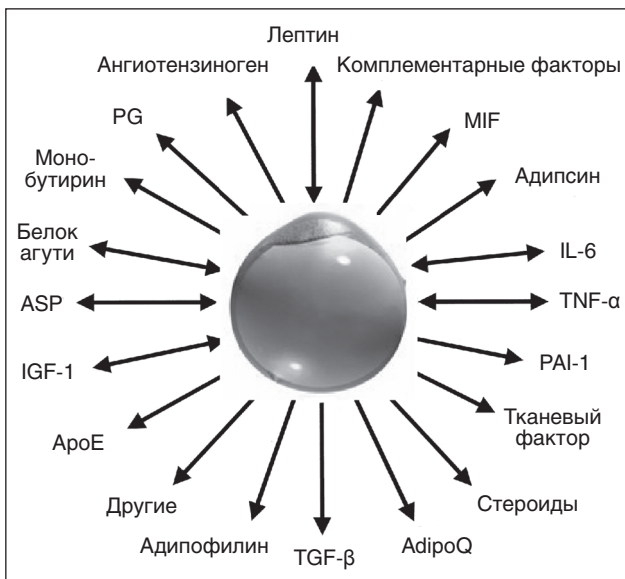
В развитии МС и его клинических последствий важную роль играет абдоминальное ожирение. В настоящее время жировая ткань считается активным эндокринным органом, который секретирует различные биологически активные соединения. Основной объем жировой ткани занимают жировые клетки — адипоциты (от лат. *adeps* — жир, *cytos* — клетка). Адипоциты, также известные как липоциты, или жировые клетки, представляют собой клетки, которые образуют жировую ткань. Их функция заключается в сохранении энергии в виде жира. Они имеют округлую форму диаметром от 25 до 250 мкм. Адипоциты содержат большую липидную каплю, окруженную слоем цитоплазмы. Ядро расположено на периферии (рис. 4). Жир хранится в полужидком состоянии и состоит в основном из триглицеридов и эфиров холестерина. Средний взрослый человек имеет около 30 миллиардов жировых клеток массой 13,5 кг. При избыточном весе адипоциты увеличиваются в размере примерно в 4 раза с одновременным увеличением их абсолютного количества.



**Рисунок 4. Адипоцит — клетка жировой ткани**



**Рисунок 5. Превращение преадипоцита в зрелый адипоцит**



**Рисунок 6. Некоторые из гормонов и биологически активных веществ, секретируемых адипоцитами, которые подчеркивают мультифункциональность жировой ткани**

**Таблица 3. Факторы, участвующие в патогенезе повреждения почек при ожирении**

Ренин-ангиотензиновая система	↑
Альдостерон	↑
Симпатическая нервная система	↑
Резистентность к инсулину	↑
Потребление соли	↑
Лептин	↑
Фетуин-А	↑
Резистин	↑
Адипонектин	↓
Фактор некроза опухоли α	↑
Свободные жирные кислоты	↑
Эндотелин-1	↑
Мозговой натрийуретический пептид	↑
Ингибитор активатора плазминогена 1-го типа	↑

Жировая ткань характеризуется выраженной клеточной гетерогенностью. Она состоит из 1/3 адипоцитов и 2/3 преадипоцитов, фибробластов мезенхимальных стволовых клеток, макрофагов, Т-регуляторных клеток, эндотелиальных клеток-предшественников. Малодифференцированные фибробласты превращаются в преадипоциты, которые после прекращения деления преобразуются в адипоциты (рис. 5).

В последние годы было установлено, что жировая ткань больше не считается инертной, которая способна хранить только жир, а является местом синтеза значительного количества гормонов и биологически активных веществ. В качестве эндокринного органа жировая ткань ответственна за синтез и секрецию некоторых гормонов. К ним относятся гормоны, контролирурующие потребление питательных веществ (лептин, ангиотензин), отвечающие за чувствительность к инсулину. Жировая ткань продуцирует такие биологически активные вещества, как фактор некроза опухоли α (TNF-α), интерлейкин-6 (IL-6), резистин, висфатин, адипонектин, PAI-1, белок, стимулирующий ацетилирование (ASP), белок агути, белки внеклеточного матрикса, TGF-β, IGF-1, белки острой фазы и внеклеточного матрикса, матриксные металлопротеиназы, стероиды, свободные жирные кислоты и др. [31] (рис. 6).

Первым осложнением на почки, связанным с ожирением, был почечно-клеточный рак [32]. С тех пор эффекты ожирения и связанных с ним заболеваний на функцию почек стали объектом интенсивного изучения [33–36]. Было показано, что ожирение на самом деле является многофакторным заболеванием, при котором жировая ткань не только является местом хранения энергетических запасов, но и функционирует как эндокринный орган с нейрогуморальным и вазоактивным действием, что приводит к повреждению почек (табл. 3).

Ожирение связано с ранним началом гемодинамических изменений почек, гломеруломегалией, гломерулопатией, гломерулосклерозом, повышенной альбуминурией и протеинурией. В работе G. Eknoyan [37] представлены данные о воздействии различных факторов при ожирении, участвующих в повреждении почек (табл. 4).

**Ожирение и прогрессирование заболевания почек**

В популяционных эпидемиологических исследованиях было показано, что ожирение связано с началом ХБП и скоростью прогрессирования почечной недостаточности у пациентов с первичными заболеваниями почек [38]. Повышение ИМТ увеличивает риск прогрессирования заболевания почек, приводит к более высоким темпам снижения СКФ и способствует конечной стадии почечной недостаточности (ESRD — End-stage renal disease) [39]. В большом популяционном исследо-

вании оценивали риск ESRD на протяжении нескольких лет. Было показано, что увеличение ИМТ является независимым фактором риска ESRD у тучных людей по сравнению с теми, у кого масса тела была нормальной [40]. В другом популяционном исследовании, в котором участвовали лица в возрасте 20 лет с ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup>, риск развития заболевания почек был в 3 раза выше даже после коррекции гипертензии и диабета [41].

Гломерулопатия, связанная с ожирением, проявлением которого является фокальный сегментарный гломерулосклероз (ФСГС), активно изучалась на протяжении последних трех десятилетий [42]. ФСГС является одной из форм гломерулопатии, которая приводит к склерозированию клубочка (сегментарные изменения) или части клубочков (фокальные изменения). Еще в 1925 г. T. Fahr в атласе патологии опубликовал первые изображения ФСГС и назвал их липоидным нефрозом с дегенерацией [43]. При исследовании ткани почки, полученной при биопсии, признаком ФСГС считают значительное увеличение петель гломерулярных капилляров и, соответственно, самого клубочка. Особенностью ФСГС при ожирении является отсутствие характерных признаков, присущих нефротическому синдрому [44].

### Биологически активные вещества, продуцируемые адипоцитами при поражении почек

Наиболее изученными на сегодняшний день биологически активными веществами, выделяемыми адипоцитами, являются лептин, фактор некроза опухоли  $\alpha$ , резистин, ингибитор активатора плазминогена 1-го типа.

### Лептин

Лептин — это полипептидный гормон, состоящий из 167 аминокислотных остатков с молекулярной массой 16 кДа, который продуцируется адипоцитами пропорционально содержанию в них ТГ, регулирует изменения жировых запасов и отвечает за контроль энергетического баланса организма [45]. Физиологическая роль лептина заключается в регуляции аппетита и веса тела. В клетках гипоталамуса этот гормон связывается со специфическими рецепторами, участвующими в повышении аппетита. Это приводит к стимуляции внутриклеточного сигнального пути и снижению регуляции самих рецепторов. При ожирении нарушается чувствительность к лептину (т.н. резистентность к лептину). Это способствует гиперпродукции лептина и оказывает повреждающее действие на функционирование многих органов, в том числе и на почки.

Роль лептина в развитии ХБП считается комплексной. Лептин прежде всего является уремическим токсином [46], поэтому можно говорить о влиянии этого гормона на клинический исход у пациентов с ХБП. Некоторые исследователи пред-

полагают, что лептин — независимый компонент метаболического синдрома [47] из-за его связи с инсулинорезистентностью и окружностью талии [48]. Однако в настоящее время отсутствует единое мнение по этому вопросу. В работе R. Bueno de Olivera [49] подтверждены повышенные уровни лептина у пациентов с ХБП, которые увеличиваются постепенно с одновременным уменьшением СКФ. Концентрация лептина положительно коррелирует с воспалительными маркерами (IL-6 и С-реактивный белок) и факторами, связанными с МС (окружность талии, триглицериды и инсулин). Линейный регрессионный анализ подтверждает, что изменение уровня лептина является независимым предиктором МС. В связи с этим лептин можно рассматривать как потенциальную терапевтическую мишень у пациентов с ХБП.

### Фактор некроза опухоли $\alpha$

Ожирение приводит к инфильтрации жировой ткани макрофагами и повышению уровня провоспалительных цитокинов. TNF- $\alpha$  экспрессируется и секретируется жировой тканью. Его концентрация

Таблица 4. Эффекты ожирения на почки

Гемодинамика	
Эффективный поток плазмы	↑
Скорость клубочковой фильтрации	↓
Альбуминурия	↑
Структура	
Вес почки	↑
Гломерулярная планарная поверхность	↑
Мезангиальное расширение	
Повреждение подоцитов	
Патология	
Гломеруломегалия	
Гломерулосклероз	
Гломерулопатия	
Хроническая болезнь почек	
Начало заболевания почек	↑
Прогрессирование до почечной недостаточности	↑
Протеинурия	↑
Конечная стадия почечной недостаточности	
Выживаемость при гемодиализе	
Осложнения при пересадке почки	↑
Заболееваемость и распространенность	↑
Другие	
Карцинома почек	↑
Почечнокаменная болезнь	↑

коррелирует со степенью ожирения и связанной с ней резистентностью к инсулину, снижая активность рецептора инсулина. Кроме того, увеличение уровней TNF- $\alpha$  способствует генерации активных форм кислорода (ROS — Reactive Oxygen Species) в гломерулярных и проксимальных тубулярных клетках. Усиление активности ROS приводит к повреждению почек несколькими способами, к которым относятся увеличение ренальной эндотелиальной дисфункции, микроальбуминурия, мезангиальная экспансия и фиброз [50].

**Резистин**

Резистин представляет собой адипоцитспецифический цистеинсодержащий пептид, состоящий из 114 аминокислотных остатков с молекулярным весом 12,5 кДа, экспрессируемый жировой тканью [51]. Результаты многих исследований доказывают связь между уровнями резистина в сыворотке и ожирением [52, 53]. S. Dan и др. [54] показали, что уровень сывороточного резистина был выше у пациентов с ХБП по сравнению с контрольной группой. Эта разница была статистически значимой. При этом отмечалась прямая корреляция между снижением СКФ и повышением концентрации резистина. Имеются данные о провоспалительных свойствах резистина. Экспрессия резистина коррелирует с содержанием TNF- $\alpha$ , IL-6, липопротеинассоциированной фосфолипазой A2 и другими факторами, которые служат индикаторами воспалительного процесса. Резистин может влиять на некоторые метаболические пути, связанные с воспалительными и аутоиммунными заболеваниями [55, 56].

**Ингибитор активатора плазминогена 1-го типа**

Первичным ингибитором фибринолитической системы является PAI-1. Это одноцепочечный гликопротеин с молекулярной массой 48 кДа, имеющий в своем составе 379 аминокислотных остатков. Адипоциты синтезируют PAI-1 путем механизма, который регулируется инсулином, глюкокортикоидами, ангиотензином II и цитокинами. Метаболический синдром характеризуется повышенным уровнем циркуляции в крови PAI-1. I. Mertens и др. [57] установили прямую связь между уровнями PAI-1 и массой висцеральной жировой ткани. Системное воспаление вызывает значительное увеличение экспрессии гена PAI-1 в жировой ткани с последующим повышением его в плазме.

**Таблица 5. Изменение СКФ при различных стадиях артериальной гипертензии**

Стадии артериальной гипертензии	Изменение СКФ (%)	Снижение СКФ (%)
1-я	26	22
2-я	38	30
3-я	62	36

Изменение фибринолитической системы, связанной с повышением уровня циркуляции PAI-1, играет важную роль в формировании протромботического состояния, связанного с ожирением [58].

**3. Дислипидемия и риск ХБП**

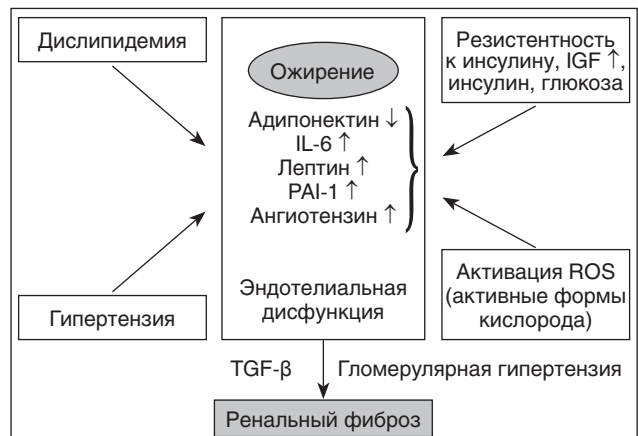
Одним из основных факторов риска метаболического синдрома является дислипидемия, которая может быть связана с измененным спектром липопротеинов и модифицированными липопротеинами. Дислипидемия, обусловленная МС, представляет собой липидную триаду:

1. Увеличение постпрандиальных липопротеинов с высоким содержанием ТГ.
2. Снижение уровня ХС-ЛПВП.
3. Увеличение небольших плотных частиц ХС-ЛПНП.

Дислипидемия при метаболическом синдроме способствует риску хронической болезни почек. Manttari и др. [59] в исследовании ARIC, используя метод метаанализа, показали, что повышенное содержание триглицеридов и низкий уровень ХС-ЛПВП в плазме являются независимыми факторами риска для развития ХБП. При дислипидемии, которая отмечается у пациентов с МС, могут возникать атеросклеротические изменения почечных артерий, способствующие развитию реноваскулярной артериальной гипертензии. Характерными признаками дислипидемии при МС, приводящими к повреждению почек, являются увеличение содержания в сыворотке ТГ, общего холестерина, ХС-ЛПНП, а также отложение липидов в мезангии и тубулоинтерстиции, что способствует прогрессированию ХБП.

**4. Артериальная гипертензия и риск ХБП**

АГ диагностируется у 85–95 % пациентов с ХБП (3–5-я стадии). Связь между АГ и ХБП имеет циклический характер. Неконтролируемое повышенное давление крови является фактором риска развития ХБП и способствует его более быстрому



**Рисунок 7. Основные факторы, участвующие в повреждении почек при метаболическом синдроме**



прогрессированию. Гипертония считается одной из ведущих причин ХБП из-за патологического воздействия на сосудистую сеть почек. Длительное неконтролируемое высокое артериальное давление приводит к внутривенному давлению, нарушая клубочковую фильтрацию. Повреждение клубочков приводит к увеличению фильтрации белка, что проявляется повышенным содержанием белка в моче (микроальбуминурия или протеинурия). Микроальбуминурия является первым признаком ХБП. Установлено, что уровень микроальбумина достоверно выше у больных с АГ при наличии МС по сравнению с пациентами с АГ, не имеющими метаболических нарушений [60]. Для установления диагноза ХБП используют оценку СКФ, которая помогает определить, насколько хорошо почки фильтруют вещества. У большинства больных с МС отмечаются повышение АГ и, соответственно, нарушение функции почек, которое возможно определить по изменению СКФ [61] (табл. 5).

Таким образом, совокупность основных факторов, участвующих в повреждении почек при метаболическом синдроме, можно представить следующим образом (рис. 7).

## Выводы

1. Существует тесная связь между МС и ХБП.
2. У пациентов с метаболическим синдромом в 2,5 раза чаще наблюдается высокий риск хронической болезни почек и в 2 раза чаще — риск микроальбуминурии.
3. При увеличении ИМТ происходит стойкое уменьшение СКФ.
4. Почечные повреждения при метаболическом синдроме включают клубочковый и канальцевый фиброз, сосудистую ренальную дисфункцию.
5. Факторами риска ХБП при МС являются: инсулинорезистентность, ожирение, дислипидемия, повышенное артериальное давление, активные формы кислорода, воспалительные цитокины, усиление активности факторов коагуляции, торможение фибринолитической системы.

## References

1. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*. 2002 Jan 16;287(3):356-9. PMID: 11790215.
2. Eckel RH, Alberti KG, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome, *Lancet*. 2010 Jan 16;375(9710):181-3. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61794-3.
3. Gu D, Reynolds K, Wu X, et al. Prevalence of the metabolic syndrome and overweight among adults in China. *The Lancet*. 2005 16 April;365(9468):1398-1405. doi: 10.1016/S0140-6736(05)66375-1.
4. Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the U.S. *Diabetes Care*. 2005;28(11):2745-9. PMID: 16249550.

5. Crepaldi G, Maggi Stefania. *The metabolic syndrome: a historical context*. *Diabetes Voice*. 2006;51:8-10.
6. Cornier MA, Dabelea D, Hernandez TL, et al. *The metabolic syndrome*. *Endocr Rev*. 2008 Dec;29(7):777-822. doi: 10.1210/er.2008-0024.
7. Paulescu N. *Traité de Physiologie Médicale*. Vol. 2. Bucharest: Cartea Românească; 1920.
8. Kylin E. *Hypertension-hyperglycemia-hyperuricemia syndrome*. *Zentralblatt für Innere Medizin*; 1923. p. 44.
9. Vague J. *La différenciation sexuelle, facteur déterminant des formes de l'obésité*. *La Presse Médicale*; 1947;30:339-40.
10. Moga A, Orha I, Stăncioiu N, Vlaicu R. *Cardiopatiile cronice majore. Factori de risc și perioada de constituire*. București: Academiei Române; 1974.
11. Reaven GM. *Role of insulin resistance in human disease*. *Diabetes*. 1988 December;37(12):1595-1607. doi: 10.2337/diab.37.12.1595.
12. World Health Organization, *Report of a WHO consultation: definition of metabolic syndrome in definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part I: Diagnosis and classification of diabetes mellitus, 1999*. Available from: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/66040>.
13. International Diabetes Federation Epidemiology Task Force Consensus Group. *The IDF Consensus worldwide definition of the metabolic syndrome*. International Diabetes Federation Brussels: 2005. Available from: <https://www.idf.org/e-library/consensus-statements/60-idfconsensus-worldwide-definition-of-the-metabolic-syndrome>
14. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. *Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity*. *Circulation*. 2009 Oct; 120(16):1640-5. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644.
15. Chen J, Muntner P, Hamm LL, et al. *The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U. S. adults*. *Ann Intern Med*. 2004 Feb 3;140(3):167-74. PMID: 14757614.
16. Chen J, Gu D, Chen CS, Wu X, et al. *Association between the metabolic syndrome and chronic kidney disease in Chinese adults*. *Nephrol Dial Transplant*. 2007 Apr;22 (4):1100-6. doi: 10.1093/ndt/gfl759.
17. Kurella M, Lo JC, Chertow GM. *Metabolic syndrome and the risk for chronic kidney disease among nondiabetic adults*. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2005;16(7):2134-40. PMID: 15901764. doi: 10.1681/ASN.2005010106.
18. Ninomiya T, Kiyohara Y, Kubo M, et al. *Metabolic syndrome and CKD in a general Japanese population: the Hisayama Study*. *American Journal of Kidney Diseases*. 2006;48(3):383-391. PMID: 16931211. doi: 10.1053/j.ajkd.2006.06.003.
19. Tozawa M, Iseki C, Tokashiki K, et al. *Metabolic syndrome and risk of developing chronic kidney disease in Japanese adults*. *Hypertension Research*. 2007;30(10):937-43. PMID: 18049025. doi: 10.1291/hypres.30.937.
20. Natali A, Ferrannini E. *Hypertension, insulin resistance, and the metabolic syndrome*. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2004;33(2):417-29. PMID: 15158527. doi: 10.1016/j.ecl.2004.03.007.

21. Mathew A, Okada S, Sharma K. Obesity related kidney disease. *Current Diabetes Reviews*. 2011;7(1):41-9. PMID: 21067508.
22. Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. *Journal of Clinical Investigation*. 2000 Jul 15;106(2):171-6. PMID: 10903330. doi: 10.1172/JCI10583.
23. Roith D, Zick Y. Recent advances in our understanding of insulin action and insulin resistance. *Diabetes Care*. 2001;24(3):588-97. PMID: 11289486.
24. Kubo M, Kiyohara Y, Kato I, et al. Effect of hyperinsulinemia on renal function in a general Japanese population: the Hisayama study. *Kidney International*. 1999;55(6):2450-6. doi: 10.1046/j.1523-1755.1999.00458.x.
25. Sarafidis PA, Ruilope L.M. Insulin resistance, hyperinsulinemia, and renal injury: mechanisms and implications. *American Journal of Nephrology*. 2006;26(3):232-44. PMID: 16733348. doi: 10.1159/000093632.
26. Perlstein TS, Gerhard-Herman M, Hollenberg NK, et al. Insulin induces renal vasodilation, increases plasma renin activity, and sensitizes the renal vasculature to angiotensin receptor blockade in healthy subjects. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:944-51. doi: 10.1681/ASN.2006091026.
27. Khamaisi M, Flyvbjerg A, Haramati Z, et al. Effect of mild hypoinsulinemia on renal hypertrophy: growth hormone/insulin-like growth factor I system in mild streptozotocin diabetes. *Int J Exp Diab Res*. 2002;3:257-64. doi: 10.1080/15604280290014008.
28. Wang S, DeNichilo M, Brubaker C, Hirschberg R. Connective tissue growth factor in tubulointerstitial injury of diabetic nephropathy. *Kidney Int*. 2001;60:96-105. PMID: 11422741. doi: 10.1046/i.1523-1755.2001.00776.x.
29. Sowers JR. Metabolic risk factors and renal disease. *Kidney International*. 2007;71(8):719-20. doi: 10.1038/si.ki.5002006.
30. Villareal DT, Apovian CM, Kushner RF, Klein S. Obesity in older adults: Technical review and position statement of the American Society for Nutrition and NAASO, the Obesity Society. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2005;82:923-34. PMID: 16280421.
31. Coelho M, Oliveira T, Fernandes R. Biochemistry of adipose tissue: an endocrine organ. *Arch Med Sci* 2013; 9(2):191-200. doi: 10.5114/aoms.2013.33181.
32. Pan SY, DesMeules M, Morrison H, Wen SW. Obesity, high energy intake, lack of physical activity, and the risk of kidney cancer. *Cancer Epid Biom Prev*. 2006;15:2453-60. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-06-0616.
33. Srivastava T. Nondiabetic consequences of obesity on kidney. *Pediatr Nephrol* 2006;21:463-70. PMID: 16491417. doi: 10.1007/s00467-006-0027-4.
34. Rutkowski P, Klasen A, Sebekova K. Renal disease in obesity. The need for greater attention. *J Ren Nutr*. 2006;16(3):216-33. doi: 10.1053/i.im.2006.04.017.
35. Chertow GM, Hsu C, Johansen KL. The enlarging body of evidence: obesity and chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:1501-2. doi: 10.1681/ASN.2006040327.
36. Mathew AV, Okada S, Sharma K. Obesity related kidney disease. *Curr Diabetes Rev*. 2011;7(1):41-9. PMID: 21067508.
37. Eknayan G. Obesity and chronic kidney disease. *Nefrologia* 2011;31(4):397-403. doi: 10.3265/Nefrologia.pre2011.May.10963.
38. Praga M. Obesity—a neglected culprit in renal disease. *Nephrol Dial Transpl*. 2002;17(7):1157-9. PMID: 12105233.
39. Iseki K, Ikenuya Y, Kinjo K. Body mass index and the risk of development of end-stage renal disease in a screened cohort. *Kidney Int*. 2004;65:1870-9. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00582.x.
40. Hsu C, McCulloch CE, Iribarren C, Darbinian J, Go AS. Body mass index and risk for end-stage renal disease. *Ann Intern Med* 2006;144:21-8. PMID: 16389251.
41. Sjerblad E, Fored CM, Lindbald P. Obesity and risk for chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:1695-702. doi: 10.1681/ASN.2005060638.
42. Praga M, Hernandez E, Morales E, Campos AP, Valero MA, Martinez MA, et al. Clinical features and long-term outcome of obesity-associated focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant*. 2001 Sep;16(9):1790-8. PMID: 11522860.
43. Jennet J, Olson J, Schwartz M, Silva F. Heptinstall's pathology of the kidney. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. 386 p.
44. Kambham N, Markowitz G, Valeri A, Lin J, D'Agati VD. Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic. *Kidney International*. 2001;59(4):1498-509. PMID: 11260414. doi: 10.1046/j.1523-1755.2001.0590041498.x.
45. Myers MG Jr, Munzberg H, Leininger GM, Leshan RL. The geometry of leptin action in the brain: more complicated than a simple ARC. *Cell Metab*. 2009 Feb;9(2):117-23. doi: 10.1016/i.cmet.2008.12.001.
46. Vanholder R, de Smet R, Glorieux G et al. Review on uremic toxins: classification, concentration, and interindividual variability. *Kidney Int*. 2003 May;63(5):1934-43. PMID: 12675874. doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00924.x.
47. Lee MC, Lee CJ, Ho GJ, et al. Hyperleptinemia positively correlated with metabolic syndrome in renal transplant recipients. *Clin Transplant*. 2010 Jul-Aug;24(4):124-9. PMID: 20236136. doi: 10.1111/j.1399-0012.2010.01215.x.
48. Stenvinkel P, Heimbürger O, Lonnqvist F. Serum leptin concentrations correlate to plasma insulin concentrations independent of body fat content in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 1997;12:1321-5. PMID: 9249764.
49. Bueno de Oliveira R, Liabeuf S, Okazaki H, et al. The clinical impact of plasma leptin levels in a cohort of chronic kidney disease patients. *Clin Kidney J*. 2013;6(1):63-70. doi: 10.1093/cjkj/sfs176.
50. Savage DB, Sewter CP, Klenk ES, et al. Resistin / Fizz3 expression in relation to obesity and peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  action in humans. *Diabetes*. 2001 Oct;50(10):2199-202. PMID: 11574398.
51. Lee JH, Chan JL, Yiannakouris N, et al. Circulating resistin levels are not associated with obesity or insulin resistance in humans and are not regulated by fasting or leptin administration: Cross-sectional and interventional studies in normal, insulin-resistant, and diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Oct;88(10):4848-56. doi: 10.1210/ic.2003-030519.
52. Won JC, Park CY, Lee WY, et al. Association of plasma levels of resistin with subcutaneous fat mass and markers of inflammation but not with metabolic determinants or insulin resistance. *J Korean Med Sci*. 2009;24(4):695-700. doi: 10.3346/jkms.2009.24.4.695.

53. Dan S, Aditya P, Banerjee P, Bal C, Roy H, Banerjee I. Effect of chronic kidney disease on serum resistin level. *Niger J Clin Pract.* 2014 Nov-Dec;17(6):735-8. doi: 10.4103/1119-3077.144387.

54. Ellington A, Malik A, Klee G, et al. Association of plasma resistin with glomerular filtration rate and albuminuria in hypertensive adults. *Hypertension* 2007;50:708-14. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.095257.

55. Filkova M, Haluzik M, Gay S, Senolt L. The role of resistin as a regulator of inflammation: Implications for various human pathologies. *Clin Immunol.* 2009 Nov;133(2):157-70. doi: 10.1016/j.clim.2009.07.013.

56. Mertens I, Van Gaal LF. Obesity, haemostasis and the fibrinolytic system. *Obesity Reviews.* 2002 May;3(2):85-101. PMID: 12120424.

57. Lijnen HR. Role of fibrinolysis in obesity and thrombosis. *Trombosis Research.* 2009;123(4):S46-S49. doi: 10.1016/S0049-3848(09)70143-4.

58. Mänttari M, Tiula E, Alikoski T, Manninen V. Effects of hypertension and dyslipidemia on the decline in renal function. *Hypertension.* 1995 Oct;26(4):670-5.

59. Pontremoli R, Nicoletta C, Viazzi F, et al. Microalbuminuria is an early marker of target organ damage in essential hypertension. *Am J Hypertens.* 1998 Apr;11(4 Pt 1):430-8. PMID: 9607381.

60. Mulè G, Nardi E, Cottone S, et al. Influence of metabolic syndrome on hypertension-related target organ damage. *J Intern Med.* 2005 Jun;257(6):503-13. doi: 10.1111/j.1365-2796.2005.01493.x.

Получено 25.04.2017 ■

Мельник О.О.

Спеціалізований медичний центр «Оптима-фарм», м. Київ, Україна

### Метаболічний синдром і ризик хронічної хвороби нирок

**Резюме.** Метаболічний синдром (МС) є поєднанням порушення вуглеводного обміну, абдомінального ожиріння, дисліпідемії та артеріальної гіпертензії. Дослідження підтверджують, що існує тісний зв'язок між МС і хронічною хворобою нирок (ХХН). У пацієнтів із МС у 2,5 рази частіше спостерігається ризик ХХН. Факторами розвитку ХХН при метаболічному синдромі є підвищений рівень інсуліну й інсулінорезистентність, активні форми кисню, медіатори запалення, біологічно активні речовини, гор-

мони, запальні цитокіни, посилення активності факторів коагуляції, гальмування фібринолітичної системи. Патологічні порушення в нирках у хворих із МС проявляються мікросудинною тубулярною атрофією, інтерстиціальним фіброзом і глобальним або сегментарним склерозом. Мікроальбумін є раннім маркером при МС.

**Ключові слова:** хронічна хвороба нирок; метаболічний синдром; інсулінорезистентність; ожиріння; дисліпідемія; артеріальна гіпертензія

O.O. Melnyk

Specialized Medical Center "Optima-Pharm", Kyiv, Ukraine

### Metabolic syndrome and the risk of chronic kidney disease

**Abstract.** Metabolic syndrome (MS) is a combination of a disorder of carbohydrate metabolism, abdominal obesity, dyslipidemia and arterial hypertension. Studies show that there is a close relationship between MS and chronic kidney disease (CKD). Patients with MS have a 2.5-fold higher risk of CKD. Factors of CKD development in the metabolic syndrome are an increased level of insulin and insulin resistance, active forms of oxygen, inflammatory mediators, biologically active substan-

ces, hormones, inflammatory cytokines, an increase in the activity of coagulation factors, inhibition of the fibrinolytic system. Pathological abnormalities in the kidneys in patients with MS are manifested by microvascular tubular atrophy, interstitial fibrosis and global or segmental sclerosis. Microalbumin is an early marker for MS.

**Keywords:** chronic kidney disease; metabolic syndrome; insulin resistance; obesity; dyslipidemia; arterial hypertension