

## Роль гиперинсулинемии и инсулинорезистентности в патогенезе нефропатий при ожирении (обзор литературы)

*А. А. Вялова, И. В. Зорин, Л. В. Куценко, С. М. Коннова*

Рост ожирения среди взрослого и детского населения многих стран за последние 10 лет составил в среднем 75% и приобрел характер неинфекционной эпидемии. Количество детей с ожирением удваивается каждые три десятилетия. В Российской Федерации имеют ожирение 5,5% детей, проживающих в сельской местности, и 8,5% — в городской. Почти у 60% взрослых ожирение, начавшись в детском и подростковом возрасте, продолжает прогрессировать и ведет к развитию сосудистых осложнений. Основное количество больных (до 70%) попадают под наблюдение лишь спустя 5–10 лет от начала появления избыточной жировой массы [1].

Актуальность проблемы поражения почек у детей с ожирением, сахарным диабетом, метаболическим синдромом обусловлена ростом частоты нефропатий, связанных с метаболическими нарушениями, склонностью к их прогрессирующему течению и необходимостью оптимизации их ранней диагностики [2, 3].

Ожирение приводит к целому комплексу метаболических нарушений, которые оказывают различное повреждающее действие на почки [4].

В патогенезе поражения почек при ожирении преобладают тубулоинтерстициальные нарушения с развитием хронического воспаления, предшествующие гломерулярному повреждению и клинической манифестации нефропатий [5]. Некоторые из неблагоприятных последствий воздействия ожирения на почки могут быть результатом развивающихся в дальнейшем коморбидных состояний (сахарный диабет (СД), артериальная гипертензия), но выделяют также непосредственное влияние жировой ткани на почки, связанное с эндокринной активностью продуцируемых адипоцитами веществ, среди которых важная роль принадлежит адипонектину, лептину и резистину [6–8]. В результате запускается целый ряд процессов, в том числе воспаление, оксидативный стресс, нарушение метаболизма липидов, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), увеличение продукции инсулина и формирование инсулинорезистентности (ИР) [9]. Патологические изменения включают эктопическое накопление липидов и увеличение количества жировых отложений в почечном синусе, развитие клубочковой гипертензии и увеличение проницаемости клубочков вследствие индуцированного гиперфилтрацией повреждения гломерулярного фильтрационного барьера и, в конечном счете, развитие гломеруломегалии и фокального или сегментарного гломерулосклероза [10, 11].

Гломеруломегалия — первичный гистопатологический признак, отличающий гломерулопатию ожирения от первичного фокально-сегментарного гломерулосклероза (ФСГС) [12]. Утолщение гломерулярной базальной мембраны, которое ранее считалось начальным и ранним проявлением гипергликемии, диабетической нефропатии и нефросклероза, связанного с эссенциальной артериальной гипертензией, выявляют при биопсии и у пациентов с гломерулопатией ожирения при нормальном уровне гликемии. При этом толщина гломерулярной базальной мембраны прямо коррелирует с уровнем холестерина и триглицеридов. Клинические особенности ФСГС при ожирении были детально изучены М. Praga и соавт. (2001) и включали отсутствие признаков нефротического синдрома (отеки, гипоальбуминемия) даже при очень высокой экскреции белка с мочой, а также медленное прогрессирование почечной недостаточности [13].

Среди основных факторов прогрессирования повреждения почек при ожирении выделяют: инсулинорезистентность, гиперинсулинемию, дислипидемию, нарушение системной и почечной гемодинамики, ишемию тканей почек, ауто- и паракринное воздействие гормонов жировой ткани [14]. Инсулинорезистентность на сегодняшний день рассматривается как один из ключевых компонентов метаболического синдрома (МС), частота и выраженность которого в популяции людей уже приобрели характер «мировой эпидемии XXI века».

Инсулинорезистентность — это нарушение действия инсулина и реакции на него инсулинчувствительных тканей на пре-, пост- и рецепторном уровнях. Причем степень выраженности резистентности к инсулину не зависит от степени ожирения [15]. Зарубежными исследователями было выяснено, что уровень инсулина и резистентность к инсулину коррелируют с количеством жира в организме и сочетаются с висцеральным ожирением как у взрослых, так и у подростков [16]. Отечественными авторами также показана корреляция гиперинсулинемии с абдоминальной жировой тканью при ожирении, дебютировавшем в пубертате. Е. В. Бирюкова указывает, что у пациентов с ожирением, манифестировавшем в пубертатный период, висцеральный тип отложения жира, а не общая масса тела, ассоциирован с выраженным снижением метаболического клиренса инсулина в печени (по соотношению С-пептида и иммунореактивного инсулина (ИРИ)) и, соответственно, с инсулинорезистентностью [17]. Возможно, это связано с биохимическими особенностями висцеральной жировой ткани: она очень чувствительна к липолитической стимуляции и слабо реагирует на антилиполитический эффект инсулина.

При развитии и прогрессировании ожирения резко снижается экспрессия гена рецептора инсулина, что ведет к уменьшению плотности рецепторов на поверхности клеток и возникновению резистентности к инсулину, а

одновременное повышение уровня основного гормона жировой ткани — лептина, что разрушает функциональную связь между гипофизом и гонадами, и является причиной прогрессирования ожирения и ИР [18]. Развивающаяся ИР сопровождается гиперинсулинемией, которая в данном случае обеспечивает поддержание эффективности углеводного обмена и обеспечение адекватной митогенной активности жизнеспособности и деления клеток.

ИР приводит к нарушению структуры и функции нервной ткани, при этом первоначальные повреждения отмечаются в самых мелких периферических нервных окончаниях внутренних органов (слюнные железы, почки, половой член, предстательная железа), т. е. ИР индуцирует нейропатию, в основе которой лежит внутренняя симпатическая гиперактивность как результат гиперактивации сначала центральных  $\alpha$ -адренорецепторов паравентрикулярных гипоталамических ядер, а затем и органного (тканевого) адренергического нейрорецепторного аппарата [19]. Индуцируемая ИР нейропатия приводит к развитию системных и местных (органных и тканевых) вазоконстрикторных реакций и заканчивается развитием эндотелиальной дисфункции, приводящей к дефициту основного вазодилатора — оксида азота NO (так как 90% синтеза оксида азота происходит не в эндотелии, а в терминалах нервных окончаний сосудов) [20]. Это усугубляет нарушения местного ренального кровообращения в результате нарушения динамического равновесия между ведущими вазомодуляторами — оксидом азота (NO) и эндотелином-1 (ET-1) с преобладанием эффектов последнего. Для почек это означает спазмы артериол клубочков, нарушения трофики почки, почечного кровотока, микроциркуляции и клубочковой фильтрации, гипоксию и ишемию почечной паренхимы [21].

Таким образом, гемодинамические эффекты хронической гиперинсулинемии обусловлены стимуляцией активности симпатической нервной системы и активацией РААС, повышением чувствительности сосудистой стенки к прессорным воздействиям, увеличением реабсорбции натрия в проксимальных и дистальных канальцах и ремоделированием сосудистого русла вследствие прямого митогенного эффекта инсулина, направленного на стимуляцию клеточной пролиферации и торможение апоптоза клеток. В условиях ИР происходит блокирование сигнального механизма, через который осуществляется реализация сосудорасширяющих эффектов инсулина (снижение активности NO-синтазы, уменьшение образования простагландина), при этом происходит повышение выработки эндотелием сосудов вазоконстрикторных веществ (эндотелин-1, тромбоксан A<sub>2</sub>), что способствует формированию дисфункции эндотелия. Одновременно с этим под влиянием ангиотензина II активизируется сигнальная система, которая за счет стимуляции различных ростовых факторов (тромбоцитарный фактор роста, инсулиноподобный фактор роста 1 и 2, фактор роста фибробластов и др.) ведет к пролиферации гладкомышечных клеток и фибробластов сосудистой стенки, накоплению внеклеточного матрикса. Эти процессы способствуют потере эластичности сосудистой стенки, нарушению микроциркуляции и усилению процессов сосудистого ремоделирования.

Ишемия и гипоксия ткани почек вследствие не диагностированной и не корректируемой ИР запускает компенсаторный каскад активации системы «ренин–ангиотензин–альдостерон», которая вносит свой дальнейший вклад в прогрессирование функциональных и микроциркуляторных нарушений в почках [22]. Кроме того, в условиях инсулинорезистентности повышается содержание Na<sup>+</sup> и Ca<sup>2+</sup> в гладкомышечных клетках стенок сосудов за счет снижения активности Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-зависимой АТФазы и Ca<sup>2+</sup>-Mg<sup>2+</sup>-зависимой АТФазы, что ведет к повышению чувствительности этих клеток к воздействию сосудистых агентов (катехоламинов, ангиотензина II и др.) и усугублению гемодинамических нарушений. Любая нейропатия ассоциируется с активацией системы перекисного окисления липидов – системным оксидативным стрессом, который является мощным фактором, повреждающим клетки канальцевого эпителия и гломерулярного аппарата почек, способствуя нарушению их функций фильтрации, секреции, экскреции и реабсорбции [23]. Повышенное содержание глюкозы в крови или нарушение к ней чувствительности клеток способствует гликозилированию клеточных белков и может инициировать серию аутоокислительных реакций, которые завершаются образованием и накоплением конечных продуктов гликозилирования в паренхиме почек. Эти механизмы участвуют как в процессах почечного камнеобразования, так и в развитии и поддержании воспалительных заболеваний почек, во много раз усиливая нефротоксические эффекты микроорганизмов, вызывающих пиелонефрит, и нефротоксические эффекты некоторых антибактериальных препаратов [24–26]. Нарушения иннервации почек вследствие висцеральной ренальной нейропатии могут оказаться дополнительным патогенетическим фактором кистозно-ретенционных изменений в них. Ожирение, ИР/СД 2 типа часто ассоциируются с кистозной болезнью почек, частота которой у больных с нарушениями углеводного обмена может достигать 58,8% [27]. Гиперинсулинемия в сочетании с гиперлипидемией повышает биологическую активность факторов роста. Сам инсулин также обладает митогенной активностью, стимулируя пролиферацию гладкомышечных клеток, фибробластов и тем самым участвует в развитии атероматоза и формировании атеросклеротического поражения. 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 инсулиновых рецепторов и их дефектом; выработкой аутоантител к инсулиновым рецепторам и инсулину; изменением структуры инсулинового рецептора и инсулина под действием метаболитических веществ; мутацией генов, ответственных за синтез инсулиновых рецепторов; 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 антилиполитическому действию инсулина, и последовательное повышение свободных жирных кислот в плазме играет важную роль в развитии инсулинорезистентности в мышцах и других тканях-мишенях. Кроме того, избыток жирных кислот блокирует PI3K-сигнальный путь. Повреждение в PI3K-пути приводит к сосудистой эндотелиальной дисфункции и уменьшению синтеза оксида азота. Инсулинорезистентность и гиперинсулинемия, связанные с ожирением и метаболическим синдромом (МС), вызывают стимуляцию мезангиальных и проксимальных тубулярных клеток, продуцирующих TGF- $\beta$  (трансформирующий фактор роста  $\beta$ ) и способствуют образованию IGF-1 (инсулиноподобный фактор роста 1) в сосудах гладкомышечных клетках и других типах клеток. IGF-1, в свою очередь, увеличивает активность тканевого фактора роста и цитокинов. Это проявляется профибриногенным действием на ренальные тубулярные клетки и интерстициальные фибробласты. 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 [28].

ИР и ожирение, являясь ключевыми компонентами МС, инициируют системное хроническое воспаление (цитокиновые каскадные реакции), которые активно участвуют в реализации еще одного механизма повреждающего действия на ткань почек — ренальной липотоксичности. Избыток жирных кислот в условиях накопления триглицеридов в паренхиматозных клетках целого ряда тканей, включая скелетные мышцы, миоциты сердца, гепатоциты,  $\beta$ -клетки поджелудочной железы, ренальный эпителий, приводит к хронической дисфункции клеток вследствие их повреждения. Триглицериды обладают токсичностью, обусловленной неэстерифицированными жирными кислотами с длинной цепью и их продуктами, такими как керамиды и диацилглицеролы. В почках эти метаболиты способны вызывать и усугублять повреждения гломерулярного и канальцевого аппарата, что ведет к развитию протеинурии как результата функциональной перегрузки мембран нефронов липидами, возникновению и прогрессированию нефропатии. Индуцированная неэстерифицированными жирными кислотами с длинной цепью митохондриальная дисфункция почечных клеток является основным механизмом нарушений структуры и функции почек, приводя к развитию их заболеваний [29, 30].

В настоящее время установлено, что патогенез периферической ИР связан со снижением чувствительности тканей к адипокинам и изменением гормональной активности жировой ткани. В большинстве случаев выявляется увеличение уровня лептина, гормона, в значительной степени усиливающего ИР и играющего важную патогенетическую роль в формировании артериальной гипертензии, связанной с МС. Характерно снижение уровня адипонектина, обладающего антиатерогенными свойствами и повышающего чувствительность периферических тканей к действию инсулина.

Под влиянием хронической гиперинсулинемии в условиях ИР характерно усиление синтеза провоспалительных факторов: С-реактивного белка (СРБ), фибриногена и PAI-1 (Plasminogen Activator Inhibitor 1, ингибитор активатора плазминогена 1-го типа), что, несомненно, играет важную роль в усилении тромбообразования и способствует атеросклеротическому поражению сосудистого русла. Результаты экспериментальных и клинических исследований подтверждают метаболическую связь между PAI-1 и ИР. Показано, что инсулин прямо стимулирует выработку PAI-1 в гепатоцитах, адипоцитах и опосредованно в эндотелии сосудов. С другой стороны, повышение концентрации маркеров хронического воспаления под влиянием цитокинов (интерлейкина-1, интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли альфа), характерное для ХБП-ассоциированной иммунной и выявляемое уже на начальных стадиях ХБП (хронической болезни почек), связано с развитием периферической ИР. В этой ситуации снижение чувствительности тканей к инсулину связано со снижением активности тирозинкиназы, которая входит в состав инсулинового рецептора и участвует в процессе взаимодействия с ним инсулина. Инсулиновые рецепторы присутствуют и в панкреатических  $\beta$ -клетках, таким образом, имеет место нарушение секреции инсулина. Под влиянием указанных цитокинов происходит снижение экспрессии внутриклеточных переносчиков глюкозы GLUT-4 в мышечной и жировой ткани, нарушение окисления жирных кислот, что также потенцирует. В настоящее время подробно изучено влияние на формирование склеротических изменений клубочков и тубулоинтерстициального фиброза ростовых факторов (трансформирующего фактора роста  $\beta$ , инсулиноподобных факторов роста 1 и 2), прокоагулянтных факторов и медиаторов воспаления, биологическая активность которых возрастает в условиях. Клинические наблюдения показывают, что ИР и снижение функции почек тесно связаны друг с другом и обуславливают формирование порочного круга, приводящего к метаболическим и сердечно-сосудистым осложнениям, когда не только прогрессирование нефропатий приводит к снижению чувствительности периферических тканей к действию инсулина, но ИР, как самостоятельный патогенетический механизм, способствует прогрессированию нефросклероза и увеличению риска сосудистых осложнений.

Полученные в последние годы результаты многочисленных клинко-экспериментальных и эпидемиологических исследований свидетельствуют о все более возрастающей роли системных гормонально-метаболических факторов в патогенезе большинства заболеваний человека, включая заболевания почек. Нарушения метаболического гомеостаза способны приводить к разнообразным анатомо-функциональным нарушениям на клеточном и органном уровнях, создавая своеобразный биохимический и патофизиологический базис для развития патологического процесса в органе, приводящий к клиническому проявлению, а затем и прогрессированию почечного заболевания.

Таким образом, ИР может рассматриваться как независимый предиктор почечных заболеваний. Раннее выявление и коррекция ИР у больных с метаболическими нарушениями будут способствовать как профилактике, так и оптимизации результатов современного лечения заболеваний почек, стандартные схемы диагностики и лечения которых пока не содержат требований оценки углеводного статуса у каждого пациента при наличии хотя бы одного из компонентов МС [31].

## Литература

1. Николаева С. Н., Лебедева Е. Н., Вялкова А. А. и др. Клиническая оценка уровня лептина и инсулина в крови у детей с ожирением // Совр. вопр. педиатрии. 2007; 485–486.
2. Николаева С. Н., Вялкова А. А., Лебедева Е. Н. и др. Характеристика липидного профиля и гормонального спектра крови у детей с ожирением // Современные вопросы педиатрии. 2008; 3: 14–15.
3. Вялкова А. А., Ушакова Ю. В., Кулагина Е. П. с соавт. К вопросу ранней диагностики диабетической нефропатии у детей // Нефрология и диализ. 2010; т. II, 2: 358–365.
4. Bluher M. The distinction of metabolically 'healthy' from 'unhealthy' obese individuals // Curr Opin Lipidol. 2010; 21: 38–43.
5. Вялкова А. А., Лебедева Е. Н., Афонина С. Н., Чеснокова С. А., Куценко Л. В., Лукерина Е. В. Заболевания почек и ожирение: молекулярные взаимосвязи и новые подходы к диагностике (обзор литературы) // Нефрология. 2017. Т. 21. № 3. С. 25–38.
6. Sharma K. The link between obesity and albuminuria: adiponectin and podocyte dysfunction // Kidney Int. 2009; 76: 145–148.
7. Wolf G., Ziyadeh F. N. Leptin and renal fibrosis // Contrib Nephrol. 2006; 151: 175–183.
8. Ellington A. A., Malik A. R., Klee G. G. et al. Association of plasma resistin with glomerular filtration rate and albuminuria in hypertensive adults // Hypertension. 2007; 50: 708–714.
9. Ruster C., Wolf G. The role of the renin-angiotensin-aldosterone system in obesity-related renal diseases // Semin Nephrol. 2013; 33: 44–53.
10. De Vries A. P., Ruggerenti P., Ruan X. Z. et al. Fatty kidney: emerging role of ectopic lipid in obesity-related renal disease // Lancet Diabetes Endocrinol. 2014; 2: 417–426.
11. Foster M. C., Hwang S. J., Porter S. A. et al. Fatty kidney, hypertension, and chronic kidney disease: the Framingham Heart Study // Hypertension. 2011; 58: 784–790.
12. Rea D. J., Heimbach J. K., Grande J. P., Textor S. C., Taler S. J., Prieto M. et al. Glomerular volume and renal histology in obese and non-obese living kidney donors // Kidney Int. 2006; 70: 1636–1641. DOI: 10.1038/sj.ki.5001799.
13. Николаева С. Н., Лебедева Е. Н., Вялкова А. А. и др. Клиническая оценка уровня лептина и инсулина в крови у детей с ожирением // Совр. вопр. педиатрии. 2007; 5: 485–486.
14. Мухин Н. А., Арутюнов Г. П., Фомин В. В. Альбуминурия – маркер поражения почек и риска сердечно-сосудистых осложнений // Клин нефр. 2009; 1: 5–10.
15. Васюкова О. В., Витебская А. В. Инсулинорезистентность при ожирении у детей: спорность оценки // Проблемы эндокринологии. 2009. Т. 55, № 3. С. 8–12.
16. Després J. P., Lemieux I., Bergeron J. et al. Abdominal obesity and the metabolic syndrome: contribution to global cardiometabolic risk // Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2008. Vol. 28. P. 1039–1049.
17. Бирюкова Е. В. Молекулярно-генетические, гормонально-метаболические и клинические аспекты метаболического синдрома. Автореф. дис. ... д.м.н. М., 2009. 48 с.
18. Srikanthan P., Karlamangla A. S. Relative Muscle Mass Is Inversely Associated with Insulin Resistance and Prediabetes. Findings from The Third National Health and Nutrition Examination Survey // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2011; 96 (9): 2898–2903. DOI: <http://dx.doi.org/doi:10.1210/jc.2011-0435>.
19. Lee M. J., Fried S. K. Integration of hormonal and nutrient signals that regulate leptin synthesis and secretion // American Journal of Physiology – Endocrinology and Metabolism. 2009; 296 (6): E1230–E1238. DOI: <http://dx.doi.org/10.1152/ajpendo.90927.2008>.
20. Yassin A. A., Saad F., Gooren L. J. Metabolic syndrome, testosterone deficiency and erectile dysfunction never come alone // Andrologia. 2008; 40 (4): 259–264. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1439-0272.2008.00851.x>.
21. Mravec B. Role of catecholamine-induced activation of vagal afferent pathways in regulation of sympathoadrenal system activity: negative feedback loop of stress response // Endocrine Regulations. 2011. 45 (1): 37–41. DOI: [http://dx.doi.org/10.4149/endo\\_2011\\_01\\_3](http://dx.doi.org/10.4149/endo_2011_01_3).
22. Garrido A. M., Griendling K. K. NADPH oxidases and angiotensin II receptor signaling // Molecular and Cellular Endocrinology. 2009; 302 (2): 148–158. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mce.2008.11.003>.
23. Mansouri E., Panahi M., Ghaffari M. A., Ghorbani A. Effects of grape seed proanthocyanidin extract on oxidative stress induced by diabetes in rat kidney // Iran Biomed J. 2011. Vol. 15, № 3. P. 100–106.
24. Maniu A., Perde-Schrepler M., Cosgarea M. Protective effect of LN-acetylcysteine against gentamycin ototoxicity in the organ cultures of the rat cochlea // Roman J Morphol Embryol. 2011. Vol. 52, № 1. P. 159–164.
25. Тюзиков И. А., Иванов А. П. Новые патогенетические механизмы заболеваний единственной почки (пилотное исследование) // Фундаментальные исследования. 2011. Часть 2, № 11. С. 366–368.
26. Калинин С. Ю., Тюзиков И. А. Метаболический синдром и уролитиаз (литературный обзор) // Медицинский алфавит. Больница. 2011. № 3. С. 33–40.
27. Тюзиков И. А., Мартов А. Г. Системные метаболические факторы патогенеза заболеваний единственной

- почки у мужчин (пилотное исследование) // Урология. 2012. № 3. С. 11–14.
28. Sowers J. R. Metabolic risk factors and renal disease // Kidney International. 2007; 71 (8):719-20. DOI: 10.1038/si.ki.5002006.
29. Pham H., Utzschneider K. M., de Boer I. H. Measurement of insulin resistance in chronic kidney disease // Curr Opin Nephrol Hypertens. 2011. Vol. 15, № 20 (6). P. 640–646.
30. Cheng H. T., Huang J. W., Chiang C. K. Metabolic syndrome and insulin resistance as risk factors for development of chronic kidney disease and rapid decline in renal function in elderly // J Clin Endocrinol Metab. 2012. Vol. 33, № 97(4). P. 1268–1276.
31. Тюзиков И. А. Инсулинорезистентность как системный фактор патогенеза заболеваний почек // Сахарный диабет. 2014; 1: 47–56.
- 

**Л. В. Куценко**

**И. В. Зорин<sup>1</sup>**, доктор медицинских наук, профессор

**А. А. Вялкова**, доктор медицинских наук, профессор

**С. М. Коннова**

**ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России, Омск**

<sup>1</sup> Контактная информация: [zorin2000@yandex.ru](mailto:zorin2000@yandex.ru)

DOI: 10.26295/OS.2019.42.86.005

Роль гиперинсулинемии и инсулинорезистентности в патогенезе нефропатий при ожирении (обзор литературы)/ Л. В. Куценко, И. В. Зорин, А. А. Вялкова, С. М. Коннова  
Для цитирования: Лечащий врач № 1/2020; Номера страниц в выпуске: 28-31  
Теги: дети, метаболические нарушения, избыточная масса тела, осложнения

---