

Инсулинорезистентность как ранний предиктор неблагоприятного течения хронической болезни почек недиабетической этиологии (Обзор литературы)

Е.И. Леванковская, М.Ю. Швецов, А.В. Зилов, Е.М. Шилов

Кафедра нефрологии и гемодиализа ФППОВ и кафедра эндокринологии Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, г. Москва

Insulin resistance as an early predictor of negative course of chronic renal disease

Review

E.I. Levankovskaya, M.Y. Shvetsov, A.V. Zilov, E.M. Shilov

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, кардиоренальные взаимосвязи, инсулинорезистентность, сердечно-сосудистые осложнения.

Изучение механизмов формирования кардиоренальных взаимосвязей и прогрессирования нефросклероза является важной проблемой теоретической и практической нефрологии. Результаты исследований последних лет показали, что инсулинорезистентность (ИР) выявляется уже на начальных стадиях хронической болезни почек (ХБП), в том числе и при поражении почек, не связанном с сахарным диабетом и ожирением. ИР рассматривается как одна из причин, определяющих более высокую частоту сердечно-сосудистых осложнений на начальных стадиях ХБП по сравнению с общей популяцией, и является самостоятельным предиктором «сосудистой» смертности у пациентов с терминальной хронической почечной недостаточностью. По данным экспериментальных и клинических проспективных исследований, ИР является важным патогенетическим фактором, определяющим прогрессирующее течение почечной патологии наряду с протеинурией и артериальной гипертензией. Исследование патогенетических аспектов формирования ИР на разных стадиях ХБП у пациентов, не страдающих сахарным диабетом и без признаков висцерального ожирения, имеет большое значение для определения новых подходов к терапии пациентов с ХБП и направлено на улучшение их прогноза.

Investigation of the mechanisms underlying cardiorenal relationship and progression of nephrosclerosis is an important problem of nephrology. Results of recent studies indicate that insulin resistance (IR) develops on the earliest stages of chronic kidney disease (CKD) including non-diabetic and in non-obese associated nephropathies. According to the published data, IR can be considered as a mechanism that determines dramatic increase in cardiovascular morbidity on the early stages of CKD compared to general population. It appears as an independent predictor of vascular death in patients with terminal renal failure. Experimental and prospective clinical studies have demonstrated that IR is important pathophysiological factor of progressive CKD along with proteinuria and hypertension. Pathophysiological aspects of the IR formation on different stages of CKD in non-diabetic, non-obese patients can be important in developing new treatment approaches for CKD patients.

Key words: *chronic kidney disease, cardio-renal relationship, cardio-vascular complications.*

Изучение механизмов формирования кардиоренальных взаимосвязей и прогрессирования хронической болезни почек (ХБП) (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, 2002) является актуальной проблемой теоретической и практической нефрологии. Широкая распространенность ХБП в популяции, достигающая, по данным крупных международных эпидемиологических и клинических исследований, 10% населения Земли, подтверждает ее медико-социальное значение. Пациентов с ХБП относят к категории самого высокого риска развития кардиоваскулярных осложнений

[30]. Увеличение частоты сердечно-сосудистых осложнений наблюдается уже при умеренном снижении функции почек, при этом количество летальных исходов вследствие острых сосудистых событий растет пропорционально снижению функции почек [34]. Среди обсуждаемых в настоящее время факторов, способствующих развитию и прогрессированию кардиоренальной патологии, активно изучается формирование инсулинорезистентности (ИР) на разных стадиях ХБП. Результаты исследований последних лет свидетельствуют о том, что снижение чувствительности тканей к инсулину

*Адрес для переписки: кафедра нефрологии и гемодиализа ФППОВ Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова
Телефон: 248-41-66. Леванковская Елена Игоревна
E-mail: e.levankovskaya@gmail.com*

определяется уже на начальных стадиях при ХБП недиабетической этиологии и при поражении почек, не связанном с ожирением. Однако многофакторный характер влияния ИР на формирование и прогрессирование сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ХБП изучен недостаточно. Требуется уточнения влияние ИР на формирование ХБП, прогрессирование нефросклероза и ХПН. Решение данной проблемы открывает перспективы развития наиболее раннего патогенетического подхода к коррекции ИР у пациентов с ХБП, что позволит улучшить прогноз и качество жизни нефрологических пациентов.

Понятие инсулинорезистентности: патогенетические аспекты

Под инсулинорезистентностью (ИР) понимают снижение биологических эффектов эндогенного или экзогенного инсулина на уровне рецепторов, клеток-мишеней и внутриклеточных звеньев передачи инсулинового сигнала [2, 5]. ИР является основным патогенетическим звеном метаболического синдрома (МС) и может быть самостоятельной причиной сахарного диабета 2 типа, нарушения толерантности к углеводам, артериальной гипертензии, ожирения, дислипидемии, гиперурикемии [28]. Снижение чувствительности тканей к инсулину встречается при физиологических (беременность, старение) и патологических состояниях (ХБП, инфекции, цирроз печени, терапия глюкокортикоидами, эндокринопатии и ряд генетически обусловленных синдромов) [5, 28]. По современным представлениям, ИР включает в себя нарушение всех видов обмена (углеводного, жирового, белкового), нарушение активности ферментов мембран и цитоплазмы клеток, экспрессии генов, нарушение синтеза белков и мРНК, процессов роста и дифференцировки тканей [4, 28]. Компенсаторная гиперинсулинемия, развивающаяся в условиях снижения чувствительности тканей к действию инсулина, направлена на поддержание углеводного обмена в норме на начальных этапах, однако при этом способствует развитию метаболических, гемодинамических и органных нарушений [5]. Гемодинамические эффекты хронической гиперинсулинемии обусловлены стимуляцией активности симпатической нервной системы и активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (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 [4]. В условиях ИР происходит блокирование сигнального механизма, через который осуществляется реализация сосудорасширяющих эффектов инсулина (снижение активности NO-синтазы, уменьшение образования простаглицина), при этом происходит повышение выработки эндотелием сосудов вазоконстрикторных веществ (эндотелин-1, тромбоксан А₂), 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-I и II, 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 [4, 28].

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 [5, 9].

Широко обсуждается вопрос о взаимосвязи ИР и хронического воспаления в патогенезе сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ХБП [20, 38, 39]. С одной стороны, исследования с применением техники клэмп-теста показали, что в норме инсулин оказывает избирательное действие на синтез белка гепатоцитами, стимулируя выработку альбумина и подавляя синтез острофазовых белков. Обратная ситуация наблюдается во время острой фазы воспалительного ответа. Под влиянием хронической гиперинсулинемии в условиях ИР характерно усиление синтеза провоспалительных факторов: С-реактивного белка (СРБ), фибриногена и ПАИ-1 (ингибитор активатора плазминогена 1-го типа), что, несомненно, играет важную роль в усилении тромбообразования и способствует атеросклеротическому поражению сосудистого русла [20]. Результаты экспериментальных и клинических исследований подтверждают метаболическую связь между ПАИ-1 и ИР. Показано, что инсулин прямо стимулирует выработку ПАИ-1 в гепатоцитах, адипоцитах и опосредованно в эндотелии сосудов [13, 14]. 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 дисрегуляции [16] и выявляемое уже на начальных стадиях ХБП, связано с развитием периферической ИР [25]. 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 β-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 ИР [4, 28].

Методы оценки и лабораторная диагностика ИР

Наличие ИР устанавливается на основании выявления следующих признаков: сахарный диабет 2 типа, нарушение толерантности к углеводам, повышение уровня глюкозы плазмы натощак (более 5,5 ммоль/л). В ряде случаев при нормогликемии возможно повышение показателей ИР. Существует несколько методов определения снижения чувствительности тканей к инсулину. Наиболее точным методом, признанным «золотым стандартом» оценки ИР, является эугликемический инсулиновый клэмп-тест, предложенный De Fronzo в 1979 г. Согласно этой методике, пациенту одновременно проводят инфузию инсулина для поддержания определенной степени гиперинсулинемии (выше базальной) и инфузию глюкозы для поддержания стабильного уровня гликемии. Общее количество глюкозы, введенное за определенное время, является показателем воздействия

инсулина на метаболизм глюкозы. «Минимальная модель» является упрощенной моделью клэмп и основана на многократном определении гликемии и инсулина крови в ходе проведения внутривенного теста толерантности к глюкозе. Затем вычисляется индекс чувствительности к инсулину. Перечисленные методы достаточно трудоемки и дорогостоящи, что не позволяет использовать их достаточно широко. Простым и удобным для применения методом оценки ИР является измерение концентрации иммунореактивного инсулина плазмы крови натощак. Гиперинсулинемия при нормогликемии, как правило, свидетельствует о наличии ИР. Трудность представляет стандартизация этого метода, поскольку нормальные значения инсулинемии крайне вариабельны. Предложены различные индексы для оценки ИР, рассчитываемые по соотношению концентрации инсулина и глюкозы плазмы натощак и/или после пищевой нагрузки. Одним из таких общепринятых расчетных индексов является модель оценки гомеостаза – индекс НОМА (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance):

$$\text{инсулин сыворотки натощак (мкЕд/мл)} \times \text{глюкоза плазмы натощак (ммоль/л)} / 22,5.$$

Метод широко применяется в клинике, однако в большей степени приемлем для определения ИР у лиц, еще не имеющих сахарного диабета 2 типа. В норме значение индекса НОМА должно быть не более 2,77. Повышение этого показателя свидетельствует о снижении чувствительности тканей к инсулину. Чем выше индекс НОМА, тем ниже чувствительность к инсулину и, следовательно, выше периферическая ИР. Необходимо отметить, что эта математическая модель в большей степени коррелирует с ИР-ассоциированными факторами, такими, как дислипидемия, повышение концентрации ПАИ-1 и гомоцистеина.

Распространенность ИР у больных с ХБП

Первые свидетельства нарушения углеводного обмена при ХПН были получены Westervelt и Schreiner в 1962 г. Результаты исследований Dzurik (1973 г.) показали, что уровень гликемии натощак повышен почти у трети больных с ХПН, половина этих больных с выявленной гликемией натощак имеет нарушенную толерантность к углеводам. Heintez и Renner (1967) обсуждали роль ИР в патогенезе ХПН, указывая, что нарушение утилизации глюкозы клетками мозга приводит к усиленному потреблению аминокислот [6]. В течение длительного времени полагали, что снижение чувствительности периферических тканей к инсулину характерно, главным образом, для выраженной и терминальной стадий ХПН. Однако результатами клинических исследований последних лет показано, что концентрация иммунореактивного инсулина, исследуемого натощак, и индексы ИР у пациентов с начальной и умеренно выраженной ХБП в целом значительно выше по сравнению с показателями, полученными в общей популяции [11, 13, 44]. Особенностью этих работ явилось то, что в исследования не вошли пациенты, страдающие заболеваниями, патогенез которых обусловлен формированием ИР (сахарный диабет 2 типа и ожирение). С целью исключения факторов, влияющих на выраженность периферической ИР, в ряде работ критериями исключения также послужили отягощенный наследственный анамнез по сахарному диабету, вазоренальное окклюзионное поражение и терапия препаратами, оказывающими влияние на чувствительность периферических тканей к инсулину. При

анализе результатов этих работ было установлено, что ИР ассоциирована с ХБП независимо от факторов, ответственных за формирование ИР в общей популяции (пол, возраст и расовая принадлежность), и факторов, определяющих неблагоприятное течение ХБП (артериальная гипертензия, дислипидемия, ожирение, курение, прием анальгетиков) [22]. По результатам клинического исследования [13], включавшего пациентов с первичными гломерулярными и интерстициальными поражениями почек, 3–4-й стадией ХБП, периферическая ИР выявлена у 79% пациентов, МС диагностирован (в соответствии с критериями метаболического синдрома National Cholesterol Educational Program American Treatment Panel III) у 44% пациентов с ХБП. В исследуемой группе с ХБП также показана распространенность компонентов МС (абдоминальное ожирение, нарушение толерантности к углеводам и гликемия натощак, гипертриглицеридемия и снижение уровня ЛВП), что соответствует данным других клинических исследований [11, 22, 44]. Данные представленных клинических наблюдений свидетельствуют о тесной взаимосвязи периферической ИР и ХБП, что позволяет обсуждать ХБП, включая начальные стадии нарушения функции почек, как самостоятельную причину, способствующую формированию такого системного метаболического нарушения, как ИР. Принимая во внимание гемодинамические внутрипочечные адаптивные механизмы, направленные на поддержание градиента внутривисочечного давления, очевидно, что нормальные показатели фильтрационной функции не исключают снижения массы функционирующей почечной паренхимы с нарушением тубулогломерулярной обратной связи по мере прогрессирования заболевания, что может оказать влияние и на углеводный обмен.

Роль почек в поддержании гомеостаза глюкозы. Механизмы формирования периферической ИР у пациентов с ХБП

Почки играют важную роль в гомеостазе глюкозы как в физиологических условиях, так и при патологии. В норме почки в равной мере осуществляют продукцию и утилизацию глюкозы, обуславливая выработку 15–25% эндогенной глюкозы в постпрандиальном периоде [12]. Способность почек синтезировать глюкозу играет важную роль в поддержании эугликемии в условиях длительного голодания. По данным Batezati et al., почки могут компенсировать дефицит печеночной продукции глюкозы при значительном снижении функции печени [10]. Определена роль «почечной» продукции глюкозы в условиях гипогликемии. В исследовании, выполненном Meyer et al., установлено, что при гипогликемии 3,2 ммоль/л вклад почек в продукцию глюкозы возрастает в три раза, при этом утилизация глюкозы почками снижается на 65% [35]. Утрата способности почек осуществлять адекватный контроль эугликемии отчасти объясняет высокую частоту гипогликемических состояний у пациентов с 3–5-й стадиями ХБП. Кроме этого, почки играют важную роль в патогенезе сахарного диабета, что подтверждено данными Mithieux et al. в экспериментальных работах у крыс со стрептозоцин-индуцированным сахарным диабетом. Результаты этих работ свидетельствуют о том, что в условиях стрептозоцин-индуцированного сахарного диабета в равной степени в печени и почках осуществляется активация ферментов глюконеогенеза, обуславливающая гипергликемию [37]. Относительно недавно была установлена роль почек в регуляции постпрандиального метаболизма глюкозы [36].

Показано, что выработка глюкозы почками в постпрандиальном периоде парадоксально возрастает и составляет более 50% всей эндогенной глюкозы, что обеспечивает эффективный синтез гликогена в печени и подавление печеночного глюконеогенеза. Нельзя исключить, что снижение способности почек обеспечивать регуляцию гомеостаза глюкозы является одним из патогенетических механизмов формирования периферической ИР.

В настоящее время верифицировано, что нарушения углеводного обмена при ХБП обусловлены, в первую очередь, несоответствием продукции глюкозы печенью уровню гликемии и усилением глюконеогенеза в печени [22, 40], нарушением глюкозоиндуцированной секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы [26], снижением чувствительности периферических тканей к действию инсулина [14]. По результатам Fliser et al., уже на ранних стадиях ХБП выявлено снижение способности инсулина стимулировать захват глюкозы клетками, что приводит к нарушению ранней фазы инсулинового ответа и влечет за собой несоответствие продукции глюкозы печенью уровню гликемии [22]. Нарушение секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы связано с нарушением метаболизма глюкозы и изменением внутриклеточной концентрации кальция вследствие избытка паратгормона [31], дефицита кальцитриола [33] и обусловлено снижением содержания внутриклеточного АТФ и блокированием трансмембранных ионообменных механизмов [18]. По результатам исследований, включающих пациентов с уреимией, при помощи клэмп-методов установлено, что снижение чувствительности скелетных мышц к действию инсулина является основой для развития ИР [14]. Предположительно, в условиях уремии важное значение имеют пострецепторные эффекты передачи инсулинового сигнала, что подтверждено результатами клинического исследования, выполненного при помощи методики клэмп-теста и включавшего пациентов с терминальной ХПН. Было показано, что поступление калия в клетки под влиянием инсулина практически соответствует норме, в то время как инсулин-опосредованный захват глюкозы нарушен в значительной степени [8]. Кроме этого, было установлено, что в патогенезе формирования ИР имеет значение активация симпатической нервной системы [24], длительность азотемии [29]; было доказано улучшение параметров углеводного обмена при коррекции анемии препаратами рекомбинантного эритропоэтина [32]. Определена роль ацидоза [29] и уремических токсинов [34], способных подавлять инсулин-опосредованную утилизацию глюкозы; обсуждается роль контринсулярных гормонов [6, 29]. Попытки объяснить нарушения углеводного обмена при ХПН изменением метаболизма инсулина привели к выявлению неэффективной инактивации инсулина в эпителии почечных канальцев [6]. Однако согласно недавно опубликованным результатам Feneberg et al., высокая концентрация инсулина сыворотки обусловлена перекрестным реагированием проинсулина, который также накапливается в условиях ХПН. Исследование проводилось с применением методики клэмп-теста и включало небольшое число пациентов с 3–4-й стадиями ХБП недиабетической этиологии, с небольшим избыточным весом и лабораторными признаками дислипидемии. По результатам этой работы, у всех пациентов было выявлено выраженное снижение чувствительности тканей к инсулину, однако степень компенсаторной гиперинсулинемии была недостаточна для компенсации имеющейся ИР. Полученные данные заставляют думать, в первую очередь, об относительной недостаточности секре-

торных возможностей β -клеток поджелудочной железы как одного из механизмов формирования ИР в условиях ХБП. В этой ситуации также нельзя исключить повышение экскреции инсулина из портального кровотока гепатоцитами, что, несомненно, усугубляет снижение компенсаторных возможностей β -клеток [19].

В настоящее время обсуждается универсальность механизма формирования ИР при ХБП, независимо от ее этиологии [22, 40]. По результатам клинического исследования, включавшего пациентов с гистологически подтвержденной IgA-нефропатией и наследственной поликистозной болезнью почек, 1–4-й стадиями ХБП, было продемонстрировано, что выраженность ИР практически одинакова как при иммунном, так и неиммунном характере поражения почек [12]. Активно исследуется роль генетической предрасположенности в формировании периферической ИР у пациентов с ХБП. Ряд исследователей полагает, что периферическая ИР является фенотипическим проявлением, характерным для определенных нозологий, и не связана со степенью снижения функции почек, так как представляет собой результат комбинации полиморфизма генов. Авторы этой гипотезы ссылаются на результаты небольшого клинического исследования, включавшего пациентов с наследственной поликистозной болезнью почек и начальными стадиями ХБП [43]. В ходе исследования Vageesangthip et al. установили, что уровень иммунореактивного инсулина натощак был выше у пациентов с наследственной поликистозной болезнью почек по сравнению с группой без ХБП. По данным нескольких работ [11, 13], которые, однако, не являлись проспективными и были выполнены на ограниченном контингенте больных, не было выявлено достоверных корреляций между концентрацией иммунореактивного инсулина и стадией ХБП. При анализе результатов этих исследований, включавших пациентов с 1–4-й стадиями ХБП недиабетической этиологии и без явных признаков МС, было установлено, что выявленная ИР не коррелировала со степенью снижения фильтрационной функции почек, при этом показатели ИР варьировали от абсолютно нормальных до высоких значений. Отсутствовала также достоверная зависимость между ИР, параметрами нарушения фосфорно-кальциевого обмена и уровнем гемоглобина: у ряда пациентов показатели ИР были достаточно высокими при нормальной концентрации кальцитриола, иПТГ и при отсутствии признаков анемии. Полученные данные предполагают влияние наследственной предрасположенности на формирование ИР у пациентов с ХБП и соответствуют имеющимся в настоящее время данным о различной степени выраженности ИР как у больных с сахарным диабетом 2 типа и ожирением, так и у ближайших родственников этих пациентов [4]. Таким образом, роль генетической предрасположенности в формировании ИР у пациентов на различных стадиях ХБП несомненна. Тем не менее невозможно на основании результатов указанных клинических работ обсуждать наличие причинно-следственных связей между ИР и ХБП, так как эти исследования не являлись проспективными и не позволяют исследовать динамику показателей ИР по мере прогрессирования ХБП.

Влияние ИР на процесс фиброгенеза в почке

В последние годы экспериментальными и клиническими исследованиями было показано, что ИР и хроническая гиперинсулинемия, протекающие в тесной связи с нарушением функции сосудистого эндотелия и хроническим вос-

палением, являются фактором, важным в формировании нефросклероза и прогрессирования ХПН. Неблагоприятное влияние обусловлено нарушением системной и внутривисцеральной гемодинамики, возникающим на фоне ИР и гиперинсулинемии (активация симпатической нервной системы, РААС, в том числе локально-почечной РААС, гиперволемиа, обусловленная повышением ретенции натрия и воды, влияние вазоактивных гормонов, таких, как эндотелин-1), что приводит к развитию внутривисцеральной гипертензии, проявлением которой является гиперфильтрация [15]. При изучении патогенеза диабетической нефропатии было продемонстрировано, что гиперперфузионное поражение является фактором прогрессирования поражения почек и способствует развитию диффузного гломерулосклероза [3]. В настоящее время подробно изучено влияние на формирование склеротических изменений клубочков и тубулоинтерстициального фиброза ростовых факторов (трансформирующего фактора роста- β , инсулиноподобных факторов роста I и II), прокоагулянтных факторов и медиаторов воспаления, биологическая активность которых возрастает в условиях ИР [39].

Роль хронической гиперинсулинемии и ИР в поражении почек подтверждают результаты исследования, показавшего, что синдром ИР ассоциирован с двукратным увеличением частоты выявления микроальбуминурии [23]. Установлено влияние периферической ИР, выявляемой на начальных стадиях снижения функции почек, на прогрессирование ХБП. Результаты проспективного исследования доказывают, что снижение чувствительности периферических тканей к действию инсулина является фактором, определяющим неблагоприятный прогноз ХБП, наряду с артериальной гипертензией, протеинурией и пожилым возрастом [26]. По данным исследования, длившегося 6 лет и включающего ретроспективно отобранную группу пациентов с гистологически диагностированной IgA-нефропатией и начальными стадиями ХБП (исследование включало 174 человека, 104 из которых мужчины, в начале исследования средний возраст пациентов составлял 48,5 лет, индекс массы тела 26 кг/м^2), установлено, что пациенты с прогрессирующим течением нефрита, определяемым как повышение уровня цистатина-с на 20% от исходного значения, за период наблюдения имели более высокие показатели периферической ИР по сравнению с группой, характеризующейся стабильным течением IgA-нефропатии [26]. Проспективный дизайн этой работы позволил установить прямую корреляционную зависимость степени снижения фильтрационной функции почек с повышением уровня инсулина и индекса НОМА. Основываясь на результатах этой работы, представляется возможным обсуждать ИР как маркер и важное патогенетическое звено прогрессирования нефросклероза у пациентов с IgA-нефропатией, что имеет диагностическую и патогенетическую значимость и при других «протеинурических» заболеваниях почек.

Влияние ИР на риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ХБП

Интерес клиницистов к вопросу ИР, формирующейся при снижении функции почек, значительно возрос после того, как были опубликованы данные многоцентрового проспективного исследования, продемонстрировавшего, что ИР является независимым предиктором сердечно-сосудистой смертности у пациентов с терминальной ХПН [27]. Эта работа длилась

более пяти с половиной лет и включала 183 пациента с терминальной ХПН в исходе недиабетической нефропатии, получавших лечение программным гемодиализом в среднем более семи лет. Индекс массы тела исследуемых пациентов составлял $21\text{--}24 \text{ кг/м}^2$, уровень альбумина сыворотки был в пределах нормальных значений, отсутствовали нарушения углеводного обмена (глюкоза натощак составляла не более $6,0 \text{ ммоль/л}$) и имелись лабораторные признаки дислипидемии. В ходе исследования было зарегистрировано 49 летальных исходов, из которых 22 пришлось на долю сердечно-сосудистых осложнений. При анализе результатов было установлено, что индекс НОМА ассоциирован с «сосудистой» смертностью независимо от таких факторов, определяющих неблагоприятный прогноз, как возраст, индекс массы тела, артериальная гипертензия, уровень СРБ, дислипидемия и наличие кардиоваскулярных осложнений в анамнезе. По результатам исследования, частота сосудистых осложнений у пациентов с высокими показателями индекса НОМА в 2,5 раза превышала этот показатель в группе с наименьшим значением индекса НОМА. На основании полученных данных авторы исследования заключили, что периферическая ИР, оцениваемая по показателю индекса НОМА, может рассматриваться как самостоятельный предиктор «сосудистой» смертности у пациентов с терминальной ХПН, не страдающих сахарным диабетом.

ИР также является самостоятельным предиктором сердечно-сосудистых осложнений на начальных стадиях ХБП, что продемонстрировали результаты недавно выполненного проспективного исследования [11]. Согласно данным этой работы, включавшей 227 пациентов с 1–3-й стадиями ХБП, наблюдавшихся в течение семи лет на предмет возникновения сосудистых событий, индекс ИР – НОМА ассоциирован с индексом массы тела, возрастом, триглицеридемией и концентрацией адипонектина. В работе установлена обратная корреляционная зависимость индексов ИР и уровня адипонектина, свидетельствующая о том, что снижение уровня адипонектина также является маркером риска развития метаболических нарушений, включая сахарный диабет 2 типа, и сосудистых осложнений у пациентов с ХБП. По данным исследования, в группе пациентов, перенесших ранее острые сосудистые события, показатели ИР (индекс НОМА и концентрация иммунореактивного инсулина) были выше по сравнению с показателями в группе пациентов с ХБП без кардиоваскулярных осложнений в анамнезе. Таким образом, определение концентрации иммунореактивного инсулина натощак и использование математической модели ИР – индекса НОМА в клинической практике может быть рекомендовано как дополнительное исследование для определения метаболического профиля пациентов на всех стадиях ХБП при нефропатиях различной этиологии, что позволит выявить группы наиболее высокого риска сердечно-сосудистых осложнений и прогрессирования ХБП. Учитывая, что ИР является корригируемым нарушением, указанные диагностические мероприятия позволят своевременно проводить эффективное лечение этого системного метаболического нарушения.

Возможность медикаментозной коррекции ИР у пациентов с ХБП

Применяемые в настоящее время в клинической практике препараты с доказанным нефропротективным действием – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ)

и блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА) – обладают свойством увеличивать чувствительность периферических тканей к действию инсулина, что, по-видимому, может вносить вклад в их благоприятное влияние на снижение темпов прогрессирования ХБП. По результатам работ, включавших пациентов с артериальной гипертензией и ХБП, нефропротективное действие препаратов этих групп обусловлено подавлением активности симпатической нервной системы, снижением гемодинамического стресса, улучшением микроциркуляции, положительным влиянием на хроническое системное воспаление и системный оксидативный стресс [5]. На фоне терапии препаратами указанных групп была выявлена положительная динамика параметров ИР: снижение уровня глюкозы плазмы и иммунореактивного инсулина натощак, улучшение показателей индекса НОМА [13, 41, 42]. Предположительно, в основе механизма улучшения ИР на фоне терапии иАПФ и БРА лежит улучшение микроциркуляции, способствующее улучшению доставки глюкозы к инсулин-зависимым тканям, улучшение функционирования систем внутриклеточной передачи инсулинового сигнала и нормализация секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы. Установлено, что иАПФ влияют на периферическую ИР посредством изменения уровня брадикинина [42], в то время как БРА действуют как частичные агонисты PPAR-гамма-рецепторов (активируемый пролифератором пероксисом рецептор-гамма, связанный с обменом глюкозы и жира) [41], улучшая чувствительность тканей к инсулину. Необходимо также отметить, что улучшение индексов чувствительности периферических тканей к инсулину определяется на фоне терапии блокаторами альфа-адренорецепторов и блокаторами кальциевых каналов (предпочтительнее применение дигидроперидинов длительного действия). Воздействие на ИР является важной целью терапии пациентов с ХБП. Своевременное назначение препаратов указанных групп в клинической практике позволит эффективно воздей-

ствовать на факторы прогрессирования кардиоваскулярной патологии и факторы неблагоприятного прогноза ХБП.

Заключение

Перечисленные 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 (рис.), когда не только прогрессирование ХБП приводит к снижению чувствительности периферических тканей к действию инсулина, но ИР как самостоятельный патогенетический механизм способствует прогрессированию нефросклероза и увеличению риска сердечно-сосудистых осложнений. По данным клинических исследований последних лет, выполненных на больших группах пациентов, установлено повышение индексов ИР уже на начальных стадиях ХБП при нефропатиях недиабетической этиологии и при поражении почек, несвязанном с ожирением [16–19, 41]. Результаты недавно выполненных проспективных исследований доказывают, что периферическая ИР, оцениваемая по показателю индекса ИР – НОМА, тесно ассоциирована с риском кардиоваскулярных осложнений на начальных стадиях ХБП [18] и является самостоятельным предиктором «сосудистой» смертности у пациентов с терминальной ХПН [42]. Данными экспериментальных и клинических исследований, в том числе проспективных, продемонстрировано, что ИР, выявляемая на начальных стадиях ХБП, является важным патогенетическим звеном, определяющим неблагоприятное течение почечной патологии, наряду с артериальной гипертензией и протеинурией [41]. В настоящее время активно исследуются патогенетические аспекты формирования ИР на разных стадиях ХБП у пациентов, не страдающих сахарным диабетом и без признаков висцерального ожирения, что имеет большое значение для

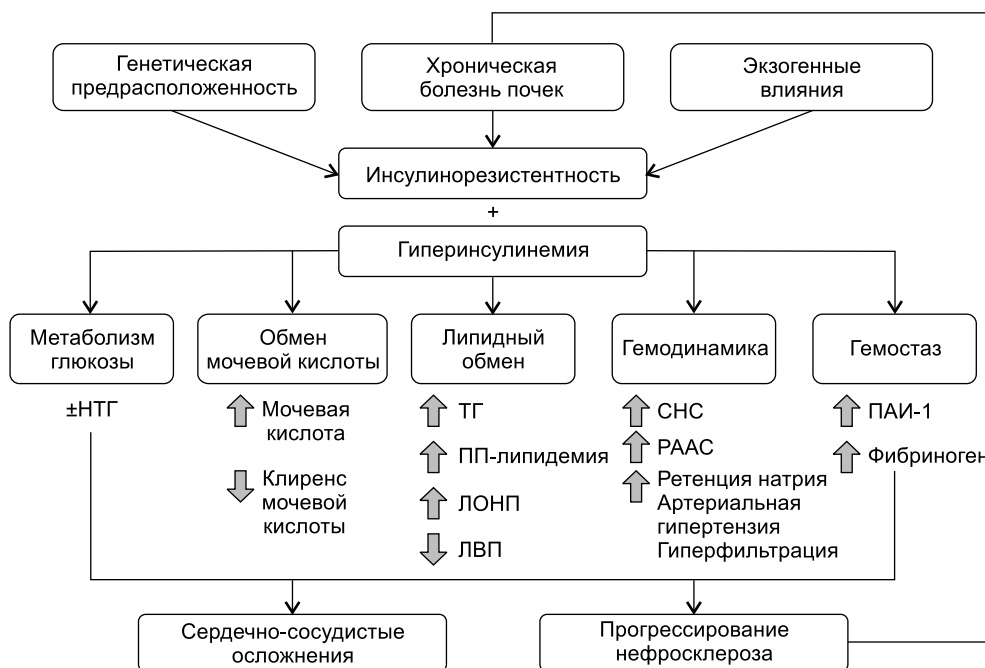


Рис. Взаимосвязь между ИР, ХБП и совокупностью нарушений, составляющих кардиометаболический синдром: НТГ – нарушение толерантности к глюкозе; ТГ – триглицериды; ПП-липидемия – постпрандиальная липидемия, ЛОНП – липопротеины очень низкой плотности; ЛВП – липопротеины высокой плотности; СНС – симпатическая нервная система; РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система; ПАИ-1 – тканевой ингибитор активатора плазминогена типа 1

определения новых подходов к лечению пациентов с ХБП. Однако требует дальнейшего изучения вклад ИР в формирование и прогрессирование нефросклероза при нефропатиях различной этиологии, включая также поражение почек при сахарном диабете. По-прежнему остается нерешенным вопрос, что является преобладающим при ХБП нарушением: вторичная гиперпродукция инсулина, развивающаяся в условиях периферической ИР, либо непосредственно ИР как проявление нарушения биологического действия инсулина. Кроме этого, требует уточнения роль проинсулина, уровень которого повышается при снижении функции почек. Решение данной проблемы открывает перспективы развития нового патогенетического подхода к коррекции метаболических нарушений у пациентов с ХБП.

В настоящее время появилась возможность определения маркеров ИР (концентрация иммунореактивного инсулина сыворотки натощак, математическая модель инсулинорезистентности – индекс НОМА). Использование этих показателей в клинической практике позволит своевременно оценить степень риска сердечно-сосудистых осложнений и прогрессирования нефросклероза и осуществить своевременную и эффективную коррекцию системных метаболических нарушений, обусловленных формированием ИР.

Литература

1. Бобкова И.Н., Козловская Л.В., Рамеева А.С., Варшавский В.А., Голицына Е.П. Клиническое значение определения в моче маркеров эндотелиальной дисфункции и факторов ангиогенеза в оценке тубулоинтерстициального фиброза при хроническом гломерулонефрите // Тер. архив. 2007. № 6. С. 10–15.
2. Дедов И.И., Демидова И.Ю. Бигуаниды в современной практике сахарного диабета 2 типа. Пособие для врачей. 1999. С. 5–10.
3. Дедов И.И., Шестакова М.В. Диабетическая нефропатия. 2000. С. 46–99.
4. Метаболический синдром: Монография / Под ред. Г.Е. Ройтберга. 2007. С. 83–130.
5. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты: Руководство для врачей / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. 2004. С. 48–99.
6. Терехов Н.Т., Пелешук А.П., Карпенко В.С., Голигорский М.С. Хроническая почечная недостаточность. 1978. С. 15–37.
7. Alessi M., Juhan-Vague I. PAI-1 and the Metabolic Syndrome. Links, causes, and consequences // Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2006. Vol. 26. P. 2200–2207.
8. Alvestrand A., Wahren J., DeFronzo R. Carbohydrate and insulin metabolism in chronic kidney disease // Am J Physiol. 1984. Vol. 246. P. 174–180.
9. Anastassios G., Nandini A., Greenberg A. Adipocytokines and insulin resistance // J Clin Endocrinol Metab. 2004. Vol. 89 (2). P. 447–452.
10. Battezzati A., Fattorini A., Caumo A. et al. Non-hepatic glucose production in humans // Diabetes. 1999. Vol. 48. A 49.
11. Becker B., Kronenberg F., Kielstein J. et al. Renal insulin resistance syndrome, adiponectin and cardiovascular events in patients with kidney disease: the mild and moderate kidney disease study // J Am Soc Nephrol. 2005. Vol. 16. P. 1091–1098.
12. Cersosimo E., Garlic P., Ferretti J. Insulin regulation of renal metabolism in humans // Am Physiol Soc. 1999. P. 78–84.
13. Chen J., Muntner P., Hamm L. et al. Insulin resistance and risk of chronic kidney disease in nondiabetic US adults // J Am Soc Nephrol. 2003. Vol. 14. P. 469–477.
14. DeFronzo R., Alvestrand A., Smith D. et al. Insulin resistance in uremia // J Clin Invest. 1981. Vol. 67. P. 563–568.
15. Dengel D., Goldberg A., Mayuga R. et al. Insulin resistance, elevated glomerular filtration fraction, and renal injury // Hypertension. 1996. Vol. 28. P. 127–132.
16. Descamps-Latscha B., Herbelin A., Nguyen A. et al. Balance between IL-1-beta, TNF-alpha, and their specific inhibitors in chronic renal failure and maintenance dialysis. Relationship with activation markers of T-cells, B-cells, and monocytes // J Immunol. 1995. Vol. 154. P. 882–892.
17. Dzurik R. Accumulated end products participate in glucose intolerance and insulin resistance in uremia // Nephron. 1993. Vol. 65. P. 481.
18. Fadda G., Suha M., Perna A. et al. On the mechanism of impaired secretion in chronic renal failure // J Clin Invest. 1991. Vol. 87. P. 255–261.
19. Feneberg R., Sparberg M., Veldhuis J. et al. Altered temporal organization of plasma insulin oscillations in chronic renal failure // J Clin Endocrinol Metab. 2002. Vol. 87. P. 1965–1973.
20. Festa A., D'Agonisto R., Howard G. et al. Chronic subclinical inflammation as part of the Insulin Resistance Syndrome: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) // Circulation. 2000. Vol. 102. P. 42–47.
21. Festa A., D'Agonisto R., Mykkanen L. et al. Relative contribution of insulin and its precursors to fibrinogen and PAI-1 in a large population with different states of glucose tolerance: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) // Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1999. Vol. 19. P. 562–568.
22. Fliser D., Pacini G., Engelleiter R. et al. Insulin resistance and hyperinsulinemia are already present in patients with incipient renal disease // Kidney Int. 1998. Vol. 53. P. 1343–1347.
23. Hoehner C., Greenlund K., Rith-Najarian S. et al. Association of the insulin resistance syndrome and microalbuminuria among nondiabetic native Americans // J Am Soc Nephrol. 2002. Vol. 13. P. 1626–1634.
24. Ishii M., Ikeda T., Takagi M. et al. Elevated plasma catecholamines in hypertensives with primary glomerular diseases // Hypertension. 1983. Vol. 5. P. 545–551.
25. Jungers P., Massy Z., Nguyen Kh. et al. Incidence and risk factors of atherosclerotic cardiovascular accidents in predialysis chronic renal failure patients: A prospective study // Nephrol Dial Transplant. 1997. Vol. 12. P. 2597–2602.
26. Kaartinen K., Syrjanen J., Porsti I. et al. Insulin resistance and the progression of IgA glomerulonephritis // Nephrol Dial Transplant. 2006. Vol. 12. P. 1–6.
27. Kayo Sh., Tetsuo Sh., Masanori E. et al. Insulin resistance as an independent predictor of cardiovascular mortality in patients with end-stage renal disease // J Am Soc Nephrol. 2002. Vol. 13. P. 1894–1900.
28. Kenneth L., Becker P. Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism. 3d edition. 2000. С. 1365–1389.
29. Kobayashi S., Maejima S., Ikeda T. et al. Impact of dialysis therapy on insulin resistance in end-stage renal disease: comparison of haemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis // Nephrol Dial Transplant. 2000. Vol. 15. P. 65–70.
30. Levin A. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic kidney disease prior to dialysis // Seminars in dialysis. 2003. Vol. 16 (2). P. 101–105.
31. Mak R. Correction of anemia by erythropoietin reverses insulin resistance and hyperinsulinemia in uremia // J Am Physiol Soc. 1996. P. 839–844.
32. Mak R. Intravenous 1,25 dihydroxycholecalciferol corrects glucose intolerance in hemodialysis patients // Kidney Int. 1992. Vol. 41. P. 1049–1054.
33. Mak R., Betinelli A., Turner C. et al. The influence of hyperparathyroidism on glucose metabolism in uremia // J Clin Endocrinol Metab. 1985. Vol. 60. P. 229–234.
34. Mann J., Hertz G., Dulau-Florea I., Lonn E. Cardiovascular risk in patients with mild renal insufficiency // Kidney Int. 2003. Vol. 63. P. 192–196.
35. Meyer C., Dostou J., Gerich J. Role of the human kidney in glucose counterregulation // Diabetes. 1999. Vol. 48. P. 943–948.
36. Meyer C., Dostou J., Stephen L. et al. Role of human liver, kidney, and skeletal muscle in postprandial glucose homeostasis // J Am Physiol Endocrinol Metab. 2002. Vol. 282. P. 419–427.
37. Mithieux G., Vidal H., Zitoun C. et al. Glucose-6-phosphatase mRNA activity are increased to the same extent in kidney and liver diabetic rats // Diabetes. 1996. Vol. 45. P. 891–896.
38. Stam F., Guldener C., Becker A. et al. Endothelial dysfunction contributes to renal function-associated cardiovascular mortality in population with mild renal insufficiency: The Hoorn study // J Am Soc Nephrol. 2006. Vol. 17. P. 537–545.
39. Stam F., Guldener C., Schalkwijk C. et al. Impaired renal function is associated with markers of endothelial dysfunction and increased inflammatory activity // Nephrol Dial Transplant. 2003. Vol. 18. P. 892–898.
40. Sechi L., Catena C., Zingaro L. et al. Abnormalities of glucose metabolism in patients with early renal failure // Diabetes. 2002. Vol. 51. P. 1226–1232.
41. Towfighi A., Ovbiagele B. Partial peroxisome proliferator-activated receptor agonist angiotensin receptor blockers // Cerebrovasc Dis. 2008. Vol. 26. P. 106–112.
42. Tsujii S., Kuzuya H. Effect of enalapril on insulin sensitivity in patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus: a pilot study using the glucose clamp technique // Curr Therap Research. 1998. Vol. 59. P. 863–872.
43. Varesangthip K., Tong P., Wilkinson R. et al. Insulin resistance in adult polycystic kidney disease // Kidney Int. 1997. Vol. 52. P. 503–508.

44. *Vinuesa S., Goicoechea M., Kanter J. et al.* Insulin resistance, inflammatory biomarkers, and adipokines in patients with chronic kidney disease: effects of angiotensin II blockade // *J Am Soc Nephrol.* 2006. Vol. 17. P. 206–212.

Получено 10.01.2010 – принято к печати 12.02.2010