

Механизмы прогрессирования поражения почек при ожирении

(Обзор литературы)

Е.Ю. Федорова, И.М. Кутырина

Кафедра нефрологии и гемодиализа ФППО ММА им. И.М. Сеченова, г. Москва

Mechanisms of progression of kidney injury in obesity

Review

E.U. Fedorova, I.M. Kutyryna

Ключевые слова: ожирение, лептин, ренин-ангиотензиновая система, внутривенная гипертензия.

Ожирение является одной из основных проблем современного общества [4, 38, 81]. Показано, что наличие избыточной массы тела значительно уменьшает продолжительность жизни, а в двух из трех случаев смерть человека наступает от заболевания, ассоциированного с нарушением липидного обмена и избыточным весом [40]. В настоящее время ожирение рассматривают в качестве фактора риска развития тяжелых хронических заболеваний, таких, как сахарный диабет 2 типа (СД 2), болезни сердца и сосудов, в том числе артериальной гипертензии (АГ) и ишемической болезни сердца (ИБС) [1, 7, 21, 23, 26, 75, 104], распространенность которых возрастает с каждым годом.

В свою очередь, эти заболевания имеют тесную патогенетическую связь с поражением почек, которое имеет тенденцию к прогрессированию в хроническую почечную недостаточность (ХПН) и определяет их прогноз. Так, АГ сопровождается формированием нефросклероза с развитием первично-сморщенной почки, СД 2 – с развитием диабетической нефропатии и гломерулосклероза [8, 60, 69, 78, 105]. Особое внимание интернистов привлекает кардиоренальный синдром, который проявляется высокой частотой вовлечения в патологический процесс почек при первичных заболеваниях сердца и сосудов и служит одной из причин формирования ХПН [11, 14]. Избыток жировой ткани неблагоприятно влияет на прогноз этих болезней, в том числе ускоряя развитие и прогрессирование поражения почек, вплоть до ХПН.

Несмотря на то что заболевания, которые являются наиболее частой причиной развития ХПН, напрямую связаны с избытком массы тела, лишь в последнее время ожирение стали рассматривать в качестве возможной причины формирования почечной недостаточности, а его связь с патологией почек обсуждается только в отдельных экспериментальных и клинических исследованиях [12, 15, 66, 72, 74, 97]. Так, показано значение ожирения как predisposing фактора в развитии

фокально-сегментарного гломерулосклероза [98, 115]. При нефропатии, связанной с отложением иммуноглобулинов А, избыток массы тела рассматривается в качестве независимого фактора риска, влияющего на общую и почечную выживаемость [32, 80]. У пациентов после трансплантации почек обсуждается роль ожирения в развитии хронического отторжения трансплантата и ухудшении общего прогноза [70, 89].

Механизмы развития и прогрессирования патологического процесса в почках под влиянием избытка массы тела малоизучены, и известны лишь единичные, в основном экспериментальные, работы по исследованиям в этой области [43, 47]. Однако накопленные к настоящему времени данные позволяют составить представление о вкладе ожирения и сопровождающих его метаболических, гормональных и гемодинамических нарушений в формирование патологических изменений функции и структуры почек. Быстрый рост числа лиц, страдающих избыточной массой тела, и неуклонное «омолаживание» популяции полных людей делает изучение этой проблемы особенно актуальным.

Ожирение: основные понятия

Ожирение традиционно определяли как избыточное накопление жира в организме, когда избыток жировой массы на 15% превышает идеальную массу тела или на 10% – максимально допустимую массу тела. Меньший избыток жира (<10%) рассматривают как избыточную массу тела. В настоящее время под ожирением понимают хроническое заболевание обмена веществ, проявляющееся избыточным развитием жировой ткани, прогрессирующее при естественном течении, имеющее определенный круг осложнений и обладающее высокой вероятностью рецидива после окончания курса лечения.

Согласно современной классификации разделяют первичное ожирение и вторичные его формы. На долю

первичного ожирения приходится 90–95% всех случаев заболевания. Вторичное, или симптоматическое, ожирение включает в себя эндокринно-метаболическое ожирение (ожирение при синдроме Иценко–Кушинга, гипотиреозе, акромегалии и т. д.), а также ожирение, связанное с заболеваниями головного мозга. Отличительным свойством вторичных форм является уменьшение массы тела при успешном лечении основного заболевания.

Распространенность ожирения

По последним оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) более 500 миллионов человек в мире имеют излишнюю массу тела. Распространенность ожирения приобретает характер эпидемии [3, 4, 38, 81]. Эта проблема коснулась всех слоев населения независимо от социальной и профессиональной принадлежности, возраста, места проживания и пола. В странах Западной Европы, например, от 10 до 20% мужчин и от 20 до 25% женщин имеют избыточную массу тела или ожирение [38, 93, 107]. В России в среднем 30% лиц трудоспособного возраста имеют ожирение и 25% – избыточную массу тела [3, 4]. Повсеместно наблюдается рост частоты ожирения у детей и подростков [18, 85].

Критерии диагностики

Основным диагностическим критерием ожирения является избыток общей массы тела по отношению к установленной норме. Однако величиной, во многом определяющей тяжесть течения заболевания, является не столько масса тела сама по себе, сколько избыток жировой ткани. В настоящее время общепринятым является определение индекса массы тела (ИМТ), или индекса Кетле, – отношения массы тела, выраженной в килограммах, к квадрату роста в метрах. Этот показатель дает довольно точную информацию о содержании жировой ткани в организме у лиц в возрасте от 20 до 55 лет, имеющих рост, близкий к средним значениям (мужчины – 168–188 см и женщины 154–174 см) [107, 109]. Показатель ИМТ не является достоверным для детей в период роста, людей старше 65 лет, спортсменов, для лиц с очень развитой мускулатурой и беременных женщин.

ИМТ является не только диагностическим критерием ожирения, но и показателем относительного риска развития ассоциированных с ним заболеваний [19] (табл.).

Исследования, проведенные в разных странах, показали, что особое значение для развития сопутствующих ожирению заболеваний имеет характер распределения избытка жировой ткани в организме. По последним данным наиболее неблагоприятным является так называемое висцеральное ожирение. Именно объем висцерально расположенной жировой клетчатки является независимым от степени ожирения фактором риска развития АГ, ИБС, СД 2 [3–5, 9]. Одним из показателей висцерального ожирения является размер окружно-

сти талии (ОТ): для мужчин пограничной является величина этого показателя 94 см, для женщин – 80 см. В ряде работ с использованием компьютерной томографии, основанных на сопоставлении суммарного риска для здоровья с показателями ОТ при висцеральном ожирении, показано, что при значениях ОТ более 101 см для мужчин и более 87 см для женщин выявляется высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и СД 2 [16, 64]. Некоторые авторы считают более точным показатель отношения окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ) [5]. Величина этого соотношения более 0,95 у мужчин и более 0,85 у женщин свидетельствует о патологическом отложении жира в абдоминальной области.

Патогенез ожирения

Среди причин, ведущих к ожирению, рассматривают особенности стиля жизни и питания (избыточная калорийность пищи при нарушенном суточном ритме питания), а также гиподинамию (недостаточная по отношению к потребляемым калориям ежедневная физическая нагрузка) [54, 88]. Кроме того, ряд авторов определенную роль в формировании ожирения отводят мутациям генов, кодирующих синтез пептидов, участвующих в регуляции обмена веществ [54, 88, 99]. По современным представлениям основная роль в развитии ожирения принадлежит тканевой инсулинорезистентности (ИР). Впервые к такому заключению пришел G. Reaven (1988 г.), связав ожирение со снижением чувствительности клеток к инсулину [100]. В основе состояния тканевой ИР лежит механизм снижения чувствительности клеток-мишеней к инсулину при его достаточной концентрации в крови.

В норме инсулин вырабатывается поджелудочной железой в ответ на поступление пищи. Основными его свойствами являются перенос глюкозы через клеточную мембрану, активация синтеза гликогена. Инсулин усиливает липогенез, подавляет активность гормоночувствительной липазы в жировой ткани, в результате чего уменьшается высвобождение свободных жирных кислот и снижается их уровень в плазме. В целом, действие инсулина в организме направлено на увеличение запасов энергии и обогащение структурными материалами организма.

У лиц, употребляющих избыточное количество высококалорийной пищи, происходит усиленное выделение инсулина и опосредованный этим синтез гликогена и жиров. В клетках печени и мышечной ткани возможности накопления углеводов в виде гликогена (гликонеогенез) строго ограничены. В результате накопления в крови избытка глюкозы последняя активно метаболизируется в свободные жирные кисло-

Таблица

Классификация ожирения по ИМТ (ВОЗ, 1997 г.)

Типы массы тела	ИМТ (кг/м ²)	Риск сопутствующих заболеваний
Дефицит массы тела	<18,5	Низкий (повышен риск других заболеваний)
Нормальная масса тела	18,5–24,9	Обычный
Избыточная масса тела	25,0–29,9	Повышенный
Ожирение I степени	30,0–34,9	Высокий
Ожирение II степени	35,0–39,9	Очень высокий
Ожирение III степени	≥40	Чрезвычайно высокий

ты (СЖК). Их уровень также поддерживается за счет СЖК, поступающих в кровь вследствие интенсивного липолиза в жировых клетках висцеральной жировой ткани абдоминальной области, которые практически не чувствительны к антилиполитическому действию инсулина. По воротной вене СЖК поступают в печень, где препятствуют рецепции инсулина в гепатоцитах. Вследствие этого развивается локальная ИР в печени, уменьшается угнетающее действие инсулина на глюконеогенез. С другой стороны, повышенный уровень СЖК в крови способствует включению глюкозо-жирнокислотного цикла Рендла: мышечные клетки усиливают захват и окисление СЖК и, как следствие, снижают инсулинозависимый транспорт глюкозы – усиливается периферическая (тканевая) ИР. Компенсируя данные нарушения, β -клетки поджелудочной железы стремятся повысить продукцию инсулина, что ведет к развитию гиперинсулинемии (ГИ) [100, 121], которая направлена на преодоление порога сниженной чувствительности к инсулину. Нарушение рецепции к инсулину способствует формированию резервных запасов энергии за счет отложения жира в клетках. По мере увеличения массы жира в организме увеличиваются размеры жировых клеток, которые в ответ на избыток инсулина уменьшают число рецепторов к этому гормону на своей поверхности. Развивается порочный круг: инсулинорезистентность – гиперинсулинемия (способствующая ожирению за счет подавления распада жиров) – ожирение – инсулинорезистентность. Установлено, что степень выраженности описанных метаболических и гормональных нарушений прямо зависит от массы жировой ткани [2, 4, 87, 121]. У людей с ожирением базальный уровень инсулина и уровень инсулина после стандартной нагрузки глюкозой достоверно выше, чем у лиц с нормальной массой тела. А увеличение концентрации инсулина не сопровождается значимым снижением концентрации глюкозы в крови, что может быть объяснено наличием ИР.

Ряд исследований показал, что накопление жира в висцеральных депо даже при нормальных значениях ИМТ, как правило, сопровождается метаболическими и гемодинамическими нарушениями, а у 40% пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца (ИБС), находят висцеральное ожирение при нормальной массе тела [9].

Развитию нарушений чувствительности к инсулину могут иметь значение мутации генов субстрата инсулинового рецептора (СИР-1), гликогенсинтетазы, гормоночувствительной липазы, β_3 -адренорецепторов, фактора некроза опухолей- α , разобщающего протеина (UCP-1), а также молекулярные дефекты белков, передающих сигналы инсулина (увеличение экспрессии Rad-белка и ингибитора тирозинкиназы инсулинового рецептора в мышечной ткани, снижение мембранной концентрации и активности внутриклеточных транспортеров глюкозы – GLUT-4 в мышечной ткани) [6].

Из внешних факторов, оказывающих неблагоприятное влияние на чувствительность тканей к инсулину, наибольшее значение имеют гиподинамия [43], избыточное потребление углеводов [54] и жиров [88, 99].

Гиподинамия может сопровождаться существенным подавлением захвата мышцами СЖК и угнетением инсулинозависимого транспорта глюкозы [54, 117]. Возмож-

но, причиной этого является ослабление транслокации транспортеров глюкозы (ГЛЮТ-4) в мышечных клетках. По данным G. Reaven, у 25% лиц, ведущих малоподвижный образ жизни, можно обнаружить ИР.

В формировании тканевой ИР также доказана роль пищевых жиров, что показано как в экспериментальных работах [110], так и в эпидемиологических исследованиях у лиц, не страдающих СД 2 [88], в том числе независимо от ИМТ [54, 99]. Избыток жира в пище может прямо приводить к избытку в крови СЖК, что ведет к активации глюкозо-жирнокислотного цикла с переключением основных тканей-мишеней на преимущественное потребление и окисление жирных кислот. Предполагают, что избыточное потребление животных жиров, содержащих насыщенные жирные кислоты, может способствовать развитию ИР вследствие структурных изменений фосфолипидов мембран клеток и нарушения экспрессии генов, контролирующих проведение инсулинового сигнала внутрь клетки.

Метаболический синдром

Уже в начале XX века ученые заметили, что ожирение вместе с изменением липидного состава крови и нарушением переносимости глюкозы часто сочетается с артериальной гипертензией (АГ). В 1947 г. J. Vague описал два типа отложения жира – андройдный (или мужской) и гиноидный (или женский). Он подчеркнул роль топографии распределения избытка жировой ткани в развитии заболеваний, связанных с ожирением, обратив внимание на то, что андройдное ожирение чаще, чем гиноидное, сочетается с СД 2, ИБС, АГ и подагрой. В последующие годы многочисленные наблюдения и исследования подтвердили связь избыточного накопления жировой ткани в абдоминальной области с метаболическими нарушениями и риском развития АГ, СД 2, атеросклеротических заболеваний. Авторы описывали разнообразные сочетания метаболических нарушений и заболеваний при ожирении под различными названиями – метаболический трисиндром (Camus J., 1966), полиметаболический синдром (Avogaro P., Crepaldi G., 1965), синдром «изобилия» (Mehnert H., 1968). В 1988 г. G. Reaven из медицинского центра Стэнфордского университета объединил эти признаки в единый «синдром X» [100], в последующем получивший название «метаболического синдрома» [10]. В 1989 г. M. Kaplan образно назвал сочетание ожирения (особенно в области живота) и артериальной гипертонии, триглицеридемии и нарушения толерантности к глюкозе «смертельным квартетом» [73], наличие которого автор связывал с увеличением показателей смертности от сердечно-сосудистых заболеваний.

В настоящее время требованиям клинической практики наиболее отвечают критерии метаболического синдрома (МС) по АТР III (Adult Treatment panel III) [10]: величина ОТ более 102 см у мужчин и более 88 см у женщин; уровень триглицеридемии более 3,95 ммоль/л; снижение уровня ЛПВП менее 1,29 ммоль/л для женщин и менее 1,1 ммоль/л для мужчин; уровень систолического АД более 135 мм рт. ст. и/или диастолического АД более 85 мм рт. ст.; уровень глюкозы натощак более 6,1 ммоль/л. При формировании метаболического синдрома могут быть стадии сочетания не всех, а лишь двух-

трех симптомов, например абдоминального ожирения, артериальной гипертензии и гипертриглицеридемии без нарушения толерантности к глюкозе. До настоящего времени обсуждается вопрос, возможно ли при отсутствии полного симптомокомплекса констатировать наличие метаболического синдрома [16]. А.М. Шилов и соавт. считают, что с точки зрения интересов профилактики сердечно-сосудистых заболеваний нельзя недооценивать роль каждого из составляющих этого синдрома, ведь сочетание двух или трех симптомов увеличивает показатели смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [23]. Таким образом, диагноз МС должен обсуждаться в случае наличия у пациента любого из синдром-образующих заболеваний в явной или скрытой форме. В данном случае необходимо проведение дифференциального диагноза между этими заболеваниями, как формами МС, и синдромами в рамках других заболеваний (вторичное ожирение, наследственные дислипидемии, симптоматические АГ и др.), что необходимо для определения тактики патогенетической терапии.

Показано, что абдоминальное ожирение является независимым предвестником микроальбуминурии (МАУ) [84]. У больных с выраженным ожирением неоднократно обнаруживали протеинурию, вплоть до нефротического уровня, и прогрессирующее ухудшение функции почек [74, 97]. В ряде работ у таких больных была выявлена положительная корреляция между величиной массы тела и уровнем суточной протеинурии [98].

Несмотря на то что ряд авторов у больных ожирением с протеинурией не находили каких-либо морфологических изменений в почках [116], все же в большинстве исследований у таких больных выявляли увеличение размеров клубочков – гломеруломегалию и выраженный гломерулосклероз [27]. Многие авторы считают, что ожирение является предрасполагающим фактором развития фокально-сегментарного гломерулосклероза (ФСГС) [97, 115]. Клинически данный тип поражения почек, несмотря на идентичную гистологическую картину, отличается от идиопатического ФСГС [98]. Так, ФСГС, ассоциированный с ожирением, даже при протеинурии нефротического уровня не сопровождается развитием гипоальбуминемии и отеков в отличие от идиопатического ФСГС. Более того, по данным M. Praga и соавт. (2001 г.), у больных с идиопатическим вариантом ФСГС пяти- и десятилетняя почечная выживаемость составила 52 и 30% соответственно, а у больных ФСГС, ассоциированным с ожирением, эти показатели были значимо выше [97].

Инсулиннезависимый сахарный диабет

При ожирении происходит снижение утилизации глюкозы периферическими тканями, повышается продукция глюкозы печенью, что способствует развитию гипергликемии. Постоянная стимуляция β -клеток поджелудочной железы в сочетании с возможными генетическими нарушениями и воздействием повышенной концентрации СЖК (так называемый феномен липотоксичности) способствует развитию секреторной дисфункции β -клеток и прогрессирующему нарушению секреции инсулина. С течением времени

развивается СД 2.

Ожирение является главной причиной развития СД 2 [1, 96], составляющего 85–90% всех больных диабетом. С другой стороны, это заболевание является одним из самых опасных состояний, ассоциированных с ожирением. Рост заболеваемости СД 2 отмечается практически повсеместно [7, 92, 103]: менее чем за 20 лет число больных СД 2 в мире увеличилось в 6 раз. По данным Американской диабетической ассоциации это заболевание принимает масштабы эпидемии, особенно у лиц молодого возраста от 30 до 39 лет [92]. Относительный риск развития СД 2 повышается по мере увеличения ИМТ. Так, при значении ИМТ 35 кг/м^2 этот риск в 20 раз выше, чем у людей с нормальной массой тела [6]. Ряд исследований показал, что у мужчин с окружностью талии более 101 см, повышением артериального давления и триглицеридемией с низким уровнем ЛПВП вероятность развития СД 2 увеличивается в 25 раз [103].

По аналогии с поражением почек при инсулинзависимом сахарном диабете (СД 1) в виде диабетической нефропатии различают четыре стадии патологических изменений в почках при СД 2. Начальная стадия – стадия гиперфункции с формированием гиперфильтрации [8, 94]. Следующая стадия – стадия МАУ, характеризующаяся достаточно длительным течением. Среди причин появления МАУ обсуждается роль эндотелиальной дисфункции и гиперинсулинемии [5, 105]. Так, в работах O.R. Writa и соавт. (1996 г.) обнаружена тесная взаимосвязь между наличием гиперинсулинемии в дебюте СД 2 и развитием МАУ в течение ближайших 10 лет [120].

По данным E. Vrosso и соавт. (1997 г.) [36], у большинства больных СД 2 на этой стадии практически отсутствовали морфологические изменения в почках. У трети больных выявлялись лишь незначительные структурные изменения почечной ткани в виде тубулоинтерстициальных изменений при минимальном повреждении клубочков. И только четверть больных СД 2 на данной стадии имели структурные изменения почек, характерные для классической ДН: гипертрофию клубочков, утолщение базальной мембраны клубочка (БМК), увеличение мезангиального матрикса.

Для стадии протеинурии характерно сохранение стабильной фильтрационной функции почек в течение длительного времени даже при высоком уровне протеинурии. Так, в отличие от СД 1, когда при отсутствии необходимого лечения у 80% больных терминальная почечная недостаточность развивается через 5–7 лет от появления стойкой протеинурии [8], при СД 2 в этот же срок ХПН – последняя стадия ДН – наступает лишь у 4% больных [69]. Однако тот факт, что число больных СД 2 в несколько раз выше числа страдающих СД 1, а продолжительность жизни таких больных увеличивается в связи с внедрением эффективных методов лечения сердечно-сосудистых заболеваний, ведет к тому, что потребность в лечении гемодиализом терминальной стадии ХПН одинакова для больных СД 1 и 2 типа.

Четкое подразделение на стадии диабетической нефропатии в клинической практике затруднительно. Так, МАУ в 15–40% случаев уже обнаруживается при выявлении СД 2 или даже предшествует установлению диагноза, у 7–10% больных с впервые диагностированным СД 2 уже выявляется протеинурия.

Таким образом, оценить частоту развития истинно

диабетической нефропатии у больных с СД 2 достаточно сложно. Это связано с тем, что, с одной стороны, затруднено установление точного времени начала основного заболевания из-за малосимптомной клинической картины, с другой стороны, большое влияние на функцию почек оказывают другие заболевания (или их сочетания), ассоциированные с СД 2: гипертоническая болезнь, дислипидемия, уратная нефропатия.

Ожирение и сердечно-сосудистые заболевания

В ряде популяционных исследований показано, что ожирение, особенно висцеральное, – независимый фактор риска развития АГ [21]. С избыточной массой тела также коррелирует частота формирования атеросклероза, ИБС, более того, ожирение является независимым фактором риска наступления коронарной смерти и развития застойной сердечной недостаточности [21, 26, 75]. Влияние ожирения на сердечно-сосудистую смертность может объясняться его воздействием на компенсаторное изменение строения и функции миокарда, направленное на удовлетворение более высоких метаболических потребностей. У тучных людей такая адаптация сердечной деятельности приводит к эксцентрической гипертрофии левого желудочка, которая является важным прогностическим фактором для формирования острого инфаркта миокарда, внезапной смерти и застойной сердечной недостаточности независимо от наличия АГ [46, 82].

АГ сама по себе играет существенную роль в прогрессировании повреждения почек [17, 22, 61, 91]. Так, по результатам проведенного D.D. Mali и соавт. (1995 г.) метаанализа 180 клинических исследований с применением различных антигипертензивных препаратов было установлено, что у пациентов с нефропатиями различного генеза снижение уровня АД до 130 и 85 мм рт. ст. достоверно замедляет прогрессирование почечной недостаточности [86].

Механизмы прогрессирования повреждения почек при ожирении

Среди механизмов прогрессирования повреждения почек при ожирении выделяют:

- влияние инсулинорезистентности, гиперинсулинемии и дислипидемии;
- нарушение системной гемодинамики;
- ишемию ткани почек;
- ауто- и паракринное воздействие гормонов и цитокинов жировой ткани;
- нарушение почечной гемодинамики.

Инсулинорезистентность, гиперинсулинемия и дислипидемия. Как уже отмечалось, в настоящее время основную роль в развитии ожирения отводят тканевой ИР и гиперинсулинемии. В результате изменяется активность липопротеинлипазы и печеночной триглицеридлипазы, что ведет к замедлению катаболизма липопротеидов, богатых триглицеридами. В результате развивается гипертриглицеридемия с дислипидемией.

Согласно современным представлениям процесс повреждения мезангиальных клеток почечных клубочков в условиях гиперлипидемии аналогичен механизму формирования атеросклеротической бляшки в сосудах

[48]. Мезангиальные клетки почечных клубочков имеют структурное сходство с гладкомышечными клетками сосудов. Кроме того, на своей поверхности клетки мезангия имеют рецепторы к ЛПНП, которые в условиях гиперлипидемии способны захватывать и накапливать ЛПНП, в том числе и окисленную, более токсичную их форму. Окисленные ЛПНП способны индуцировать развитие структурных изменений белков клеточной стенки, что ведет к повреждению клеток за счет активации внутриклеточных протеолитических систем. В результате выделяется целый ряд хемотаксических факторов, влекущих за собой инфильтрацию мезангия мононуклеарами и макрофагами. Выделяемые ими факторы роста и цитокины вызывают увеличение синтеза компонентов мезангиального матрикса и вещества базальной мембраны клубочков (БМК), ускоряя склерозирование клубочков [50, 59].

Более того, отложившиеся в почечной ткани липопротеины могут связывать отрицательно заряженные гликозаминогликаны в БМК, тем самым нейтрализуя ее заряд и повышая ее проницаемость. В условиях повышенной гемодинамической нагрузки и повреждения БМК липиды, профильтровавшиеся в первичную мочу, интенсивно реабсорбируются и метаболизируются нефроцитами. Перегрузка и дисфункция последних ведет к выбросу лизосомальных ферментов и усугублению цитотоксического эффекта в интерстиции почек [101].

Гиперлипидемия в сочетании с гиперинсулинемией 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 сосудов [53, 83].

В ряде исследований показана роль ИР в развитии нарушений системной гемодинамики. В условиях пониженной чувствительности тканей к инсулину нивелируется угнетающий эффект последнего на гипоталамические центры, что ведет к активации симпатической нервной системы. Инсулин-обусловленная стимуляция β_1 -адренорецепторов сопровождается увеличением внутриклеточного цАМФ, что запускает синтез и выделение ренина в юктагломерулярных клетках почек. Повышение концентрации последнего ведет к активации всей цепочки ренин-ангиотензиновой системы (РАС) с увеличением уровня ангиотензина II (АТ II) и с последующим выделением альдостерона корковым слоем надпочечников и задержкой натрия и воды в почках [63]. Кроме того, в условиях ИР повышается содержание Na^+ и Ca^{2+} в гладкомышечных клетках стенок сосудов за счет снижения активности Na^+ - K^+ -зависимой АТФ-азы и Ca^{2+} - Mg^{2+} -зависимой АТФ-азы, что повышает чувствительность этих клеток к воздействию сосудистых агентов (катехоламинов, АТ II и др.) и ведет к усугублению гемодинамических нарушений [58].

Нарушение системной гемодинамики. Основную роль в формировании АГ при ожирении отводят гиперволемию, развивающуюся в результате повышенной ретенции натрия и воды в условиях гиперинсулинемии. Вышеописанные механизмы способствуют все большей стимуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и замыканию всей цепочки, участвующей в повышении АД, в порочный круг. В результате развиваются

изменения центральной гемодинамики: увеличение объема циркулирующей крови, сердечного выброса, общего периферического сопротивления сосудов.

Ряд авторов считают, что определенный вклад в повышение АД у больных ожирением вносит венозный застой в почках за счет повышения внутрибрюшного давления [111]. Также предполагают, что избыток жира в абдоминальной области способствует компрессии почечной ткани, что в сочетании с повышенным накоплением экстрацеллюлярного матрикса в тканях почек ведет к изменению почечной гемодинамики.

Среди механизмов, посредством которых АГ вносит свой вклад в прогрессирование повреждения почек, рассматривают как повреждение прегломерулярных артерий с последующим сужением просвета сосудов и ишемией ткани почки, так и беспрепятственную передачу (трансмиссию) высокого системного АД на сосуды клубочков в условиях нарушенной ауторегуляции тонуса приносящей артериолы, что вносит вклад в поддержание и усугубление внутриклубочковой гипертензии.

Роль АГ в повреждении почечной ткани косвенно подтверждается тем, что лечебные мероприятия, направленные на нормализацию АД, значимо улучшают функцию почек и уменьшают выраженность склеротических изменений [17, 22, 61, 86, 91].

Ишемия ткани почек. Высокий уровень липидов крови, особенно при наличии дислипидемии в условиях ГИ, является фактором риска атеросклеротического поражения сосудов [53, 83]. Также в развитии этого процесса определенное значение имеют факторы роста и цитокины, вырабатываемые клетками жировой ткани (ФНО- α , АТ II, ИАП 1 и др.). Они, стимулируя пролиферацию гладкомышечных клеток, фибробластов и повышая синтез коллагена и эндогенного холестерина в клетках сосудистой стенки, способствуют формированию атеросклеротического поражения сосудов [42, 106, 118] и ишемии ткани почек. Более того, нарушение кровоснабжения клубочков развивается вследствие спазма прегломерулярных артерий как механизма ауторегуляции в условиях АГ. Показано, что снижение перфузии почек способствует развитию воспалительного процесса и фиброза в интерстициальной ткани почек, атрофии канальцев почек. Есть данные, что в условиях ухудшения кровоснабжения почек происходит нарушение процесса апоптоза клеток канальцевого эпителия и клубочков [42]. При гипоксии активируются факторы роста, вазоактивные факторы, в том числе эндотелин 1, цитокины, которые способствуют усугублению интерстициального фиброза [42, 83, 122]. Показано, что ишемия является фактором прогрессирования поражения почек и способствует развитию диффузного гломерулосклероза. Так, в эксперименте на животных с СД типа 1 достаточно было даже краткосрочного периода ишемии для запуска необратимого воспалительного и фиброзирующего процессов в ткани почек, в то время как у животных без диабета постишемические изменения в ткани почек были полностью обратимы [90].

Ауто- и паракринное воздействие гормонов и цитокинов жировой ткани. В исследованиях последних лет показано, что клетки жировой ткани выделяют большое количество биологически активных веществ (лептин, фактор некроза опухоли- α , ангиотензиноген, ингибитор активатора плазминогена 1), кото-

рые могут способствовать развитию сопутствующих ожирению осложнений [82, 96]. Висцеральная жировая ткань богато иннервирована, имеет большую сеть капилляров и непосредственно сообщается с системой портальной вены. Отсюда вырабатываемые клетками жировой ткани – адипоцитами – биологически активные вещества способны оказывать не только локальное, но и системное действие на организм, в том числе на ткань почек.

Лептин – гормон пептидной природы – синтезируется адипоцитами пропорционально массе жировой ткани [56]. Он, интегрированный в систему обратной связи с гипоталамическими нейропептидами, является важным фактором регуляции энергетического баланса. Лептин снижает потребность организма в пище, оказывая воздействие на центр насыщения (вентромедиальное ядро гипоталамуса). По данным последних исследований лептин регулирует гомеостаз жирных кислот, предохраняя ткани от эктопического накопления липидов (липотоксикоза) [114]. У больных с ожирением в подавляющем большинстве случаев уровень лептина в крови повышен при отсутствии аномалии гена лептина и его рецепторов. В настоящее время сформулировано понятие лептинорезистентности, причины которой до конца не изучены. Среди наиболее обсуждаемых: нарушение проникновения лептина через гематоэнцефалический барьер, аномалии в структуре связывающего белка-носителя, аномалии гипоталамических рецепторов к лептину. При лептинорезистентности активируется перекисное окисление СЖК, что может стимулировать развитие липотоксических нарушений: развитие ИР, эндотелиальной дисфункции, оксидативного стресса [58, 114, 121]. В условиях висцерального ожирения и лептинорезистентности этот гормон способен оказывать влияние на кальцификацию сосудов, аккумуляцию холестерина клетками сосудистой стенки, повышение тонуса симпатической нервной системы [56].

В почках рецепторы к лептину находят в клетках канальцевого эпителия. Эти рецепторы отвечают за диурез и натрийурез, без изменения уровня артериального давления и экскреции K^+ [118]. Результаты последних исследований свидетельствуют о том, что при ожирении лептин может индуцировать продукцию коллагена I типа мезангиальными клетками и фиброгеназ в почечной ткани, стимулировать пролиферацию эндотелиоцитов и гладкомышечных клеток сосудов [62, 118], опосредованно вызывая гипертрофию клубочков [119]. В культуре эндотелиальных клеток крыс с нормальной массой тела длительная инфузия рекомбинантного лептина мышей стимулировала увеличение мРНК трансформирующего фактора роста- β_1 , его секрецию и синтез коллагена IV типа, что сопровождалось формированием фокального гломерулосклероза и развитием протеинурии. Есть данные о том, что при гиперлептинемии увеличивается повреждение гломерулярных эндотелиоцитов кислородными радикалами и перекисями за счет активации оксидативного стресса [119].

Фактор некроза опухоли- α (ФНО- α) – белок-цитокин, образование которого наиболее выражено в адипоцитах висцеральной жировой ткани [118]. Он снижает активность тирозинкиназы инсулинового рецептора и усиливает фосфорилирование серина в

субстрате инсулинового рецептора-1, а также тормозит экспрессию гена, ответственного за синтез GLUT-4 (внутриклеточных переносчиков глюкозы) в мышечной и жировой ткани. Поэтому некоторые авторы называют ФНО- α индуктором инсулинорезистентности [6].

Этот цитокин является одним из ключевых провоспалительных факторов, стимулирует активацию ядерного транскрипционного фактора- κ B (ЯТФ- κ B) и участвует в формировании дисфункции эндотелия, ускоряет прогрессирование атеросклероза [53, 108, 112]. ФНО- α стимулирует образование эндотелина-1 в мезангиальных клетках почек [48], опосредованно участвует в регуляции сосудистого тонуса и активации пролиферативных и склеротических процессов в ткани почек [29, 104].

При ожирении ФНО- α играет ведущую роль в активации синтеза **ингибитора активатора плазминогена-1** (ИАП-1). При нормальной массе тела его синтез происходит в основном в гепатоцитах и эндотелиальных клетках, в меньшей степени в клетках гладкой мускулатуры и тромбоцитах. Доказано, что при ожирении повышается экспрессия гена ИАП-1 в жировой ткани сальника, которая становится одним из ведущих источников повышенного уровня ИАП-1 в плазме. Последний угнетает протеазу, в результате происходит снижение генерации плазмина из плазминогена, замедление скорости расщепления фибрина и снижение фибринолиза. Это ведет к гиперфибриногенемии, нарушению реологии крови, а в сочетании с гиперлипидемией способствует тромбообразованию и нарушению в системе микроциркуляции. Как прокоагулянт и ингибитор фибринолиза ИАП-1 обуславливает предрасположенность больших ожирением к тромботическим и тромбозамболическим осложнениям [25, 106]. Показано, что он участвует в формировании эндотелиальной дисфункции [25], прогрессировании нефросклероза.

Ангиотензиноген и ангиотензин II. Висцеральная жировая ткань синтезирует и секретирует ангиотензиноген (АТ I) [52, 56], превращающийся под влиянием местнопродуцируемого ренина и АПФ в ангиотензин II (АТ II). Последний участвует в дифференцировке клеток жировой ткани. АТ II способствует увеличению содержания триглицеридов, повышению скорости транскрипции синтетазы жирных кислот и лептина [71]. АТ II стимулирует адгезию молекул к сосудистой стенке, образование свободных радикалов [57]. Ряд авторов предполагают, что, вызывая вазоконстрикцию, АТ II способствует снижению перфузии жировой ткани, что в свою очередь ведет к нарушению обмена глюкозы и свободных жирных кислот в адипоцитах, тем самым еще больше усугубляя ИР при ожирении [52]. В ряде исследований показано, что нивелирование эффектов АТ II путем применения иАПФ снижает массу тела у крыс и человека [41, 51], а применение антагониста рецептора АТ I – лозартана – уменьшает гипертрофию белой жировой ткани у крыс [35]. E.J. Henriksen и соавт. показали, что применение антагониста рецептора АТ I – ирбесартана – у полных крыс Zucker увеличивало метаболизм глюкозы в скелетных мышцах и снижало ИР тканей [67]. В крупных рандомизированных исследованиях показано, что применение и-АПФ способствует уменьшению распространенности СД 2 и замедлению

во времени момента его начала [65, 113].

АТ II, обладая свойствами фактора роста, стимулирует пролиферацию мезангиальных клеток и продукцию ими коллагенов [37], факторов хемотаксиса и трансформирующего фактора роста- β_1 , которые провоцируют макрофагальную инфильтрацию, тубоинтерстициальное воспаление и способствуют прогрессированию нефросклероза [33]. Показано, что АТ II стимулирует секрецию эндотелина-1, который регулирует превращение АТ I в АТ II [30, 77].

Этот гормон является ведущим фактором регуляции почечной гемодинамики: вызывая спазм преимущественно выносящей артериолы, АТ II способствует повышению внутриклубочкового давления и увеличению градиента почечного транскапиллярного давления. Некоторые авторы предполагают, что АТ II способен увеличить проницаемость БМК, с чем связывают его протеинурический эффект [49, 79]. Выработка локально в почках АТ II и последующий спазм клубочковых артерий как проявление ауторегуляции почечных сосудов в условиях АГ могут привести к перераспределению крови в почке: происходит сдвиг ее циркуляции в сторону юкстагломерулярного пути, по которому кровь сбрасывается в пирамиды, что еще более усугубляет ишемию коры.

Роль АТ II в повреждении почечных структур косвенно подтверждается в ряде работ, изучающих нефропротективные эффекты иАПФ и блокаторов рецепторов к АТ II [17, 61, 86, 91].

Характерное для висцерального ожирения повышение уровней СЖК, АТ II, ФНО- α , ИАП-1 самостоятельно или опосредованно ведет к активации **ядерного транскрипционного фактора- κ B** (ЯТФ- κ B), который в свою очередь запускает целый каскад нарушений: развитие воспаления, эндотелиальной дисфункции, оксидативного стресса, усугубление тканевой ИР, формирование атеросклеротического поражения сосудов [53, 108, 112]. С другой стороны, отмечено, что с увеличением количества жировой ткани подавляется синтез и выделение единственного протективного фактора – **адипонектина**, который способен уменьшать индуцированную ФНО- α секрецию ЯТФ- κ B эндотелиальными клетками [45].

Нарушение почечной гемодинамики. Одновременное влияние гормональных (гиперлептинемия, гиперинсулинемия), метаболических (гиперлипидемия, гиперурикемия, гипергликемия) и гемодинамических (АГ, активация РААС и СНС) факторов, а также повреждающее действие вырабатываемых адипоцитами биологически активных веществ способствуют нарушению почечной гемодинамики в виде развития внутриклубочковой гипертензии, которая считается одним из основных факторов прогрессирования поражения почек. Длительное воздействие повышенного гидродинамического давления вызывает механическое раздражение прилежащих структур клубочка, а способствует пролиферации клеток клубочка, гиперпродукции ими компонентов межклеточного матрикса (коллаген IV и I типов, ламинин коллагена) и накоплению его в области мезангиума, увеличению продукции вещества БМК и ее утолщению [34, 44, 55, 66, 68]. Продолжительная внутриклубочковая гипертензия способствует нарушению архитектоники и проницаемости БМК за счет потери

отрицательного заряда, вызывая проникновение через нее белков, липидов и других компонентов плазмы, что ведет к перегрузке мезангиальных клеток и эпителиальных клеток канальцев, развитию их дисфункции и в конечном итоге – к гломерулосклерозу и тубулоинтерстициальному фиброзу [17, 20, 31, 39]. Увеличивающаяся инфильтрация интерстиция клетками воспаления в сочетании с протеинурией усугубляет формирование тубулоинтерстициального фиброза.

Роль внутриклубочковой гипертензии в формировании склеротических изменений в почечной ткани косвенно подтверждается тем, что лечебные мероприятия, направленные на снижение внутриклубочкового давления, но не влияющие на метаболические процессы, не только предотвращают развитие микроальбуминурии, но и уменьшают выраженность склеротических изменений в клубочках, мезангии и интерстиции почек [13, 61].

Помимо этого, в условиях нарушения метаболизма, нарушений системной и почечной гемодинамики эпителиальные клетки клубочков, почечных канальцев и мезангиальные клетки клубочков вырабатывают еще более активный, чем АТ II, вазоконстриктор – **эндотелин-1** (ЭТ1) [30, 49, 76, 77, 101], который обладает свойствами как вазоактивного фактора, так и фактора роста, стимулируя пролиферацию мезангиальных клеток, гладкомышечных клеток сосудов, фибробластов и эндотелиальных клеток [28]. Кроме того, ЭТ1 усиливает действие различных цитокинов [28, 76, 102], выработку фибронектина и коллагена IV типа мезангиальными клетками [102], стимулирует синтез растворимого и нерастворимого фибрина гладкомышечными клетками сосудов. ЭТ1 является хемотактантом для моноцитов, что, возможно, имеет значение в развитии тубулоинтерстициального поражения почек. Роль ЭТ1 в повреждении почечных структур косвенно подтверждается в ряде работ, изучающих нефропротективные эффекты блокаторов эндотелиновых рецепторов, как неселективных, так и селективных антагонистов рецепторов ЭТ1 [20, 61, 95].

Таким образом, в прогрессировании патологии почек при ожирении имеют значение целый комплекс метаболических, сосудистых и гормональных нарушений, а также повреждения структур почек под влиянием биологически активных веществ, выделяемых адипоцитами. Эти факторы взаимосвязаны друг с другом подобно звеньям порочного круга и запускают целый каскад воспалительных, пролиферативных и гемодинамических изменений в почках. Конечным результатом воздействия на почки этого каскада нарушений является развитие гломерулосклероза и тубулоинтерстициального фиброза ткани почек. Прерывание этого порочного круга и обратное развитие изменений возможно, по-видимому, только на ранних этапах формирования патологического процесса в почках. Поэтому основной рекомендацией больным с ожирением следует считать снижение массы тела. На более поздних этапах, помимо этого, лечение должно быть направлено на уменьшение влияния факторов, ассоциированных с ожирением, участвующих в прогрессировании повреждения почек.

Литература

1. *Аметов А.С.* Факторы риска сахарного диабета. Роль ожирения. Русский медицинский журнал 2003; 11; 27: 1477–1480.
2. *Бутрова С.А.* Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению. Русский медицинский журнал 2001; 9; 2: 56–62.
3. *Бутрова С.А., Дзгоева Ф.Х.* Висцеральное ожирение – ключевое звено метаболического синдрома. Ожирение и метаболизм 2004; 1: 10–16.
4. *Гинзбург М.М., Козлущица Г.С.* Значение распределения жира при ожирении. Проблемы эндокринологии 1996; 42; 3: 42–46.
5. *Дедов И.И., Бутрова С.А., Воронцов А.В., Плохая А.А.* Влияние висцеральной жировой ткани на гормонально-метаболические показатели при абдоминальном ожирении артериальной гипертензии. Ожирение и метаболизм 2004; 1: 26–29.
6. *Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романицова Т.И.* Патогенетические аспекты ожирения. Ожирение и метаболизм 2004; 1: 3–9.
7. *Дедов И.И., Суницов Ю.И., Кудрякова С.В.* Эпидемиология сахарного диабета. В кн.: Сахарный диабет: Руководство для врачей. М.: Универсум паблшинг, 2003: 75–93.
8. *Дедов И.И., Шестакова М.В.* Диабетическая нефропатия. М., 2000.
9. *Десперс Ж.-П.* Оптимальное предупреждение коронарного риска у больных с висцеральным ожирением и дислипидемией. 10th European Congress on Obesity, May 2000. Ожирение. Актуальные вопросы 2001; 5: 6–8.
10. *Диденко В.А.* Метаболический синдром X: история вопроса и этиопатогенез. Лабораторная медицина 1999; 2: 49–56.
11. *Кобалава Ж.Д., Дмитрова Т.Б.* Кардиоренальный синдром. Русский медицинский журнал 2003; 11; 12: 699–703.
12. *Краснова Е.А., Моисеев С.В., Фомин В.В.* Нефрологические аспекты проблемы ожирения. Клиническая медицина 2005; 4: 9–14.
13. *Медведева Т.Ю.* Влияние препаратов, блокирующих ренин-ангиотензиновую систему, на прогрессирование почечной недостаточности в клинике и эксперименте: Дис. ... канд. мед. наук. М., 2001.
14. *Мухин Н.А., Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д., Моисеев С.В., Фомин В.В.* Кардиоренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек. Тер. архив 2004; 6: 39–47.
15. *Мухин Н.А., Балкаров И.М., Моисеев С.В.* и соавт. Хронические прогрессирующие нефропатии и образ жизни современного человека. Тер. архив 2004; 9: 5–11.
16. *Оганов Р.Г., Александров А.А.* Гиперинсулинемия и артериальная гипертензия: возвращаясь к выводам United Kingdom Prospective Diabetes Study. Русский медицинский журнал 2001; 7; 3: 6–10.
17. *Оконова Е.Б.* Влияние блокады ренин-ангиотензиновой системы на протеинурию и темп прогрессирования хронического гломерулонефрита: Дис. ... канд. мед. наук. М., 2001.
18. *Петеркова В.А., Ремизов О.В.* Ожирение в детском возрасте. Ожирение и метаболизм 2004; 1: 17–23.
19. Профилактика, диагностика и лечение первичной артериальной гипертензии в Российской Федерации (ДАГ-1). Клиническая фармакология и терапия. 2000; 9; 3: 1–24.
20. *Тареева И.Е.* Механизмы прогрессирования гломерулонефрита. Тер. архив 1996; 6: 5–10.
21. *Шарма А.М.* Ожирение и риск сердечно-сосудистых заболеваний: новые аспекты. 10th European Congress on Obesity, May 2000. Ожирение. Актуальные вопросы 2001; 5: 4–6.
22. *Шестакова М.В., Дедов И.И., Шереметьева О.В., Ивлева А.Я.* Показания к применению эналаприла при диабетической нефропатии. Клини. фармакология и терапия 1993; 3: 22–26.
23. *Шилов А.М., Чубаров М.В., Мельник М.В., Рыбкина Т.Е.* Артериальная гипертензия и метаболический синдром X. Русский медицинский журнал 2003; 11; 21: 1145–1150.
24. *Adult Treatment Panel III.* JAMA 2001; 285: 2486–2497.
25. *Allessi M.C., Peiretti F., Morange P.* et al. Production of plasminogen activator inhibitor-1 by human adipose tissue: possible link between visceral fat accumulation and vascular disease. Diabetes 1997; 46: 860–867.
26. *Alpert M.A., Terry B.E., Mulekar M.* et al. Cardiac morphology and left ventricular function in normotensive morbidly obese patients with and without congestive heart failure and effect of weight loss. Am J Cardiol 1997; 80: 736–740.

27. *Bailey RR, Lynn KL, Burry AF, Drennan C.* Proteinuria, glomerulomegaly and focal segmental glomerulosclerosis in a grossly obese man with obstructive sleep apnea syndrome. *Aust N Z J Med* 1989; 10: 470–472.
28. *Bard KF, Murray JJ, Breyer MD.* et al. Mesangial cells, glomerular and renal vascular responses to endothelin in the rat kidney. *J Clin Invest* 1989; 83: 708–712.
29. *Baud L, Fouqueray B, Amrani P.C.* Tumor necrosis factor alpha and mesangial cells. *Kidney Int* 1992; 41: 600–603.
30. *Benigni A, Zoja C, Corna D.* et al. A specific endothelin subtype A receptor antagonist protects against injury in renal disease progression. *Kidney Int* 1993; 44: 440–444.
31. *Boble A.* Change of paradigms in nephrology – a view back and a look forward. *Nephrol Dial Transpl* 1998; 13: 556–563.
32. *Bonnet F, Deprele C, Sassolas A.* et al. Excessive body weight as a new independent risk factor for clinical and pathological progression in primary IgA-nephritis. *Am J Kidney Dis* 2001; 37; 4: 720–727.
33. *Brenner B.M.* Remission of renal disease: recounting the challenge, acquiring the goal. *J Clin Invest* 2002; 110: 1753–1758.
34. *Brenner B.M., Lawler E.V., Mackenzie H.S.* The hyperfiltration theory: A paradigm shift in nephrology. *Kidney Int* 1996; 49: 1774–1777.
35. *Brink M, Wellen J, Delafontaine P.* Ang II causes weight loss and decreases circulating insulin-like growth factor I in rats through a pressor-independent mechanism. *J Clin Invest* 1996; 97: 2509–2516.
36. *Brocco E, Fioretto P, Mauer M.* et al. Renal structure and function in non-insulin-dependent diabetic patients with microalbuminuria. *Kidney Int* 1997; 52 (Suppl. 63): S40–S44.
37. *Bruno KD, Homma T, Harris R.C.* The intrarenal renin-angiotensin system. *Semin Nephrol* 1993; 13: 13–30.
38. *Buckland Y.* The obesity epidemic. *J Fam Health Care* 2002; 12; 4: 111.
39. *Burton CJ, Harris KP.G.* The role of proteinuria in progression of chronic renal failure. *Am J Kidney Dis.* 1996; 27; 6: 765–775.
40. *Calle E, Thun M, Petrelli J.* et al. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *B Engl J Med* 1999; 341; 15: 1097–1105.
41. *Campbell DJ, Duncan AM, Kladis A, Harrap SB.* Converting enzyme inhibition and its withdrawal in spontaneously hypertensive rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995; 26: 426–436.
42. *Chade AR, Rodriguez-Porcel M, Grande JP.* et al. Mechanisms of renal structural alterations in combined hypercholesterolemia and renal artery stenosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2003; 23: 1295.
43. *Chen J, Muntz P, Lee Hamm L.* et al. Insulin resistance and risk of chronic kidney disease in nondiabetic US adults. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 469–477.
44. *Cortes P, Riser B, Narins R.G.* Glomerular hypertension and progressive renal disease: The interplay of mesangial cell stretch, cytokine formation and extracellular matrix synthesis. *Contrib Nephrol* 1996; 118: 229–233.
45. *Das U.* Is obesity an inflammatory condition? *Nutrition* 2001; 17: 953–956.
46. *De Simone G, Devereux R.B.* et al. Relation of obesity and gender to left ventricular hypertrophy in normotensive and hypertensive adults. *Hypertension* 1994; 23: 600–606.
47. *Dengel D.R., Glodberg A.P., Mayuga R.S., Kairis G.M., Weir M.R.* Insulin resistance, elevated glomerular filtration fraction, and renal injury. *Hypertension* 1996; 28: 127–132.
48. *Diamond J.* Focal and segmental glomerulosclerosis: analogies to atherosclerosis. *Kidney Int* 1988; 33: 917–924.
49. *Egido J.* Vasoactive hormones and renal sclerosis. *Kidney Int* 1996; 49: 578–597.
50. *Ellis D, Lloyd C, Becker D.J.* et al. The changing course of diabetic nephropathy: Low-density lipoprotein cholesterol and blood pressure correlate with regression of proteinuria. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 809–818.
51. *Enalapril in Hypertension Study Group (UK).* Enalapril in essential hypertension: a comparative study with propranolol. *Br J Clin Pharmacol* 1984; 18: 51–56.
52. *Engeli S, Negel R, Sharma A.M.* Physiology and pathophysiology of the adipose tissue renin-angiotensin system. *Hypertension* 2000; 35: 1270.
53. *Fernández-Real JM, Ricart W.* Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome. *Endocrine Reviews* 2003; 24; 3: 278–301.
54. *Feskens EJ, Loeber J.G., Kromhout D.* Diet and physical activity as determinants of hyperinsulinaemia: the Zutphen Elderly Study. *Am J Epidemiol* 1994; 140: 350–360.
55. *Fries JU, Sanstrom D, Meyer T.W, Rennke J.D.* Glomerular hypertrophy and epithelial cell injury are demonstrated of progressive glomerulosclerosis in the rat. *Kidney Int (Abstract)* 1988; 33: 374.
56. *Frubbeck G, Jebb SA, Prentice A.M.* Leptin: physiology and pathophysiology. *Clin Physiol* 1998; 18: 399–419.
57. *Goossens G.H., Blaak E.E., van Baak M.A.* Possible involvement of the adipose tissue renin-angiotensin system in the pathophysiology of obesity and obesity-related disorders. *Obesity Rev* 2003; 4: 43–55.
58. *Grandberry M.C., Fonseca V.A.* Insulin resistance syndrome: options for treatment. *South Med J* 1999; 92; 1: 2–15.
59. *Gröne E.F., Walli A.K., Gröne H.J., Müller B., Seidel D.* The role of lipids in nephrosclerosis and glomerulosclerosis. *Atherosclerosis* 1994; 107: 1–13.
60. *Gross J.L., de Azevedo M.J., Silveiro S.P.* et al. Diabetic Nephropathy: Diagnosis, Prevention, and Treatment. *Diabetes Care* 2005; 28: 164–176.
61. *Gross M.-L., Ritz E, Schoof A.* et al. Renal damage in the SHR/N-cp type 2 diabetes model: comparison of an angiotensin-converting enzyme inhibitor and endothelin receptor blocker. *Laboratory Investigation* 2003; 83; 9: 1267–1277.
62. *Gunter W, Seldon C, Han D.C.* et al. Leptin and renal disease. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 1–11.
63. *Hall J.E., Guyton A.C.* Control of sodium excretion and arterial pressure by intrarenal mechanisms and the renin-angiotensin system. In: Laragh J.H., Brenner B.M., eds. *Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management.* New York, NY: Raven Press Publishers 1990: 1105–1130.
64. *Han T.S., van Leer E.M., Seidell J.C.* et al. Waist circumference action levels in identification of cardiovascular risk factors: prevalence study in a random sample. *BMJ* 1995; 311: 1401–1405.
65. *Hansson L, Lindholm L.H., Niskanen L.* et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomized trial. *Lancet* 1999; 353: 611–616.
66. *Henegar JR, Bigler SA, Henegar L.K., Tyagi S.C., Hall J.E.* Functional and structural changes in the kidney in the early stages of obesity. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1211–1217.
67. *Henriksen E.J., Jacob S, Kinnick T.R., Teachey M.K., Krekler M.* Selective angiotensin II receptor antagonism reduces insulin resistance in obese Zucker rats. *Hypertension* 2001; 38: 884.
68. *Hostetter T.H., Rennke H.G., Brenner B.M.* The case for intrarenal hypertension in the initiation and progression of diabetic and other glomerulopathies. *Am J Med* 1982; 72: 375–380.
69. *Humphrey L.L., Ballard DJ, Frohnert P.P.* et al. Chronic renal failure in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1989; 111: 788–796.
70. *Johnson R.J., Kang D.H., Feig D.* et al. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertension* 2003; 41; 6: 1183–1190.
71. *Jones B.H., Standridge M.K., Moustaid N.* Angiotensin II increases lipogenesis in 3T3-L1 and human adipose cells. *Endocrinology* 1997; 138: 1512–1519.
72. *Kambham N, Markowitz G.S., Valeri A.M., Lin J, D'Agati V.D.* Obesity-related glomerulopathy: An emerging epidemic. *Kidney Int* 2001; 59; 4: 1498–1509.
73. *Kaplan N.M.* The deadly quartet: upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension. *Archives of Internal Medicine* 1989; 149: 1514–1520.
74. *Kasiske B.L., Crosson J.T.* Renal disease in patients with massive obesity. *Arch Intern Med* 1986; 146: 1105–1109.
75. *Koch R, Sharma A.M.* Obesity and cardiovascular hemodynamic function. *Curr Hypertens Rep* 1999; 1: 127–130.
76. *Koban D.E.* Endothelins in the normal and diseased kidney. *Am J Kidney Dis* 1996; 1: 2–26.
77. *Kobno M, Horio T, Ideka M.* et al. Angiotensin II stimulates endothelin-1 secretion in cultured rat mesangial cells. *Kidney Int* 1992; 42: 860–866.
78. *Kramer H, Molitch M.E.* Screening for kidney disease in adults with diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28; 7: 1813–1816.
79. *Kriz W.* Progression of glomerular disease: is podocyte the culprit? *Kidney Int* 1998; 54 (Suppl. 3): 687–697.
80. *Kuiper J.J.* Effects of weight reduction and angiotensin-converting enzyme inhibition on IgA nephropathy-associated proteinuria. *Nephron* 1996; 74; 2: 462–463.
81. *Labib M.* The investigation and management of obesity. *Journal of Clinical Pathology* 2003; 56: 17–25.
82. *Levy D, Garrison R.J., Savage D.D.* et al. Left ventricular mass and incidence of coronary heart disease in an elderly cohort. *Ann Intern*

- Med 1989; 110: 101–107.
83. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105: 1135–1143.
 84. Liese AD, Hense HW, Brown AA et al. Microalbuminuria, central adiposity and hypertension in the non-diabetic urban population of the MONICA Augsburg survey 1994/95. *J Hum Hypertens* 2001; 15: 799–804.
 85. Livingstone B. Epidemiology of childhood obesity in Europe. *Eur J Pediatr* 2000; 159 (Suppl. 1): 14–34.
 86. Mali DD, Ma JZ, Louis TA. Long-term effects of antihypertensive agents on proteinuria and renal function. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1073–1080.
 87. Matsuzawa Y, Funabashi T, Nacamura T. Molecular mechanism of metabolic syndrome X: contribution of adipocyte-derived bioactive substances. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 892: 146–154.
 88. Mayer-Davis EJ, Monaco JH, Hoen HM et al. Dietary fat and insulin sensitivity in triethnic population: the role of obesity. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Am J Clin Nutr* 1997; 65: 79–87.
 89. Meier-Kriesche HU, Arndorfer JA, Kaplan B. The impact of body mass index on renal transplant outcomes: A significant independent risk factor for graft failure and patient death. *Transplantation* 2002; 73; 1: 70–74.
 90. Melin J, Akyurek LM, Kallskog O, Larsson E. Ischemia causes rapidly progressive nephropathy in the diabetic rat. *Kidney Int* 1997; 52: 985–991.
 91. Mogensen CE, Viberti G, Halimi S et al. Effect of low-dose perindopril/indapamide on albuminuria in diabetes. *Hypertension* 2003; 41: 1063.
 92. Mokdad AH et al. Diabetes trends in the United States, 1990–1998. *Diabetes Care* 2000; 23: 1278–1283.
 93. Müller MJ, Danielzik S. Prävention ernährungsabhängiger Erkrankungen. Adipositas, Diabetes mellitus. *Internist* 2004; 45; 2: 168–172.
 94. Myers BD, Nelson RG, Tan M et al. Progression of overt nephropathy in non-insulin-dependent diabetes. *Kidney Int* 1995; 47: 1781–1789.
 95. Nabokov A, Amann K, Wagner J et al. Influence of specific and non-specific endothelin receptor antagonists on renal morphology in rats with renal ablation. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 514–520.
 96. Nadler ST, Stoehr JP, Schueler KL et al. The expression of adipogenic genes is decreased in obesity and diabetes mellitus. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97; 21: 11371–11376.
 97. Praga M, Hernández E, Herrero JC et al. Influence of obesity on the appearance of proteinuria and renal insufficiency after unilateral nephrectomy. *Kidney Int* 2000; 58: 2111–2118.
 98. Praga M, Hernández E, Morales E et al. Clinical features and long-term outcome of obesity-associated focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1790–1798.
 99. Purnell J, Brunzell J. The central role of dietary fat, not carbohydrate, in the insulin resistance syndrome. *Curr Opin Lipidol* 1997; 8; 1: 17–22.
 100. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595–1607.
 101. Remuzzi G, Bertani T. Pathophysiology of progressive nephropathies. *N Engl J Med* 1998; 339; 12: 1448–1456.
 102. Ruiz-Ortega M, Gomez-Garre D, Alcazar R et al. Involvement of angiotensin II and endothelin in matrix protein production and renal sclerosis. *J Hypertens* 1994; 12: 551–558.
 103. Sattar N, Gaw A, Scherbakova O et al. Metabolic syndrome with and without C-peptide protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2003; 108: 414–419.
 104. Saxena AK, Chopra R. Renal risk of an emerging «Epidemic» of obesity: the role of adipocyte-derived factors. *Dialysis and Transplantation* 2004; 33: 11–20.
 105. Schmitz A. The kidney in non-insulin-dependent diabetes. *Acta Diabetol* 1992; 29: 47–69.
 106. Segarra A, Chacon P, Martinez-Eyarre C et al. Circulating levels of plasminogen activator inhibitor type-1 tissue plasminogen activator, and thrombomodulin in hemodialysis patients: biochemical correlations and role as independent predictors of coronary artery stenosis. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1255–1263.
 107. Seidell J. Obesity in Europe. *Obes Res* 1995; 3 (Suppl. 2): 89s–93s.
 108. Sonnenberg GE, Krakower GR, Kissebab AH. A novel pathway to the manifestations of metabolic syndrome. *Obesity Research* 2004; 12; 2: 180–192.
 109. Stern J, Hirsch J, Blair S, Foreyt J, Frank A et al. Weighing the options: criteria for evaluating weight-management programs. The Committee to Develop Criteria for Evaluating the Outcomes of Approaches to Prevent and Treat Obesity. *Obes Res* 1995; 6: 591–604.
 110. Sirtien LH, Jenkins AB, Chisholm DJ et al. Influence of dietary fat composition on development of insulin resistance in rats. Relationship to muscle triglyceride and ω -3 fatty acids in muscle phospholipid. *Diabetes* 1991; 40: 280–289.
 111. Sugarman HJ. Effects of increased intraabdominal pressure in severe obesity. *Surg Clin North Am* 2001; 81; 5: 1063–1075.
 112. Sun Z, Andersson R. NF- κ B activation and inhibition: a review. *Shock* 2002; 18: 99–106.
 113. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145–153.
 114. Unger RH. Lipotoxic Diseases. *Annu Rev Med* 2002; 53: 319–336.
 115. Verani RR. Obesity-associated FSGS: Pathologic features of lesion and relationship with cardiomegaly and hyperlipidemia. *Am J Kidney Dis* 1992; 20: 629–634.
 116. Wesson DE, Kurtzman NA, Frommer JP. Massive obesity and nephrotic proteinuria with a normal renal biopsy. *Nephron* 1985; 40: 235–237.
 117. Weyer C, Snutker S, Rising R et al. Determinants of energy expenditure and fuel utilization in man: effects of body composition, age, sex, ethnicity and glucose tolerance in 916 subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999; 23; 7: 715–737.
 118. Wiecek A, Kokot F, Chudek J, Adamczak M. The adipose tissue – a novel endocrine organ of interest to the nephrologist. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 191–195.
 119. Wolf G, Hamman A, Han DC et al. Leptin stimulates proliferation and TGF- β expression in renal glomerular endothelial cells: Potential role in glomerulosclerosis. *Kidney Int* 1999; 56: 860–872.
 120. Writa OR, Pasternack AJ, Mustonen JT et al. Urinary albumin excretion rate and its determinants after 6 years in non-insulin-dependent diabetic patients. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 449–456.
 121. Ziegler O, Quilliot D, Guerci B, Drouin P. Macronutrients, fat mass, fatty acid flux and insulin sensitivity. *Diabetes Metab* 2001; 27: 261–270.
 122. Ziyadeh FN. Significance of tubulointerstitial changes in diabetic renal disease. *Kidney Int* 1996; 49: 10–13.