

Профессор БОБКОВА И.Н.

**ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ:
ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ И ЦИТОКИНОВЫЕ МЕХАНИЗМЫ
РАЗВИТИЯ, СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ**



VII Научно-практическая конференция РДО
в Сибирском Федеральном Округе,
6-7 сентября 2019г. Томск



«Толстый только что пообедал на вокзале, и губы его, подернутые маслом, лоснились, как спелые вишни.»

ЭПИДЕМИЯ ОЖИРЕНИЯ В МИРЕ

Доклад Бобковой И.Н.

VII Научно-практическая

конференция РДО в Сибирском

Федеральном округе

6-7 сентября 2019, Томск

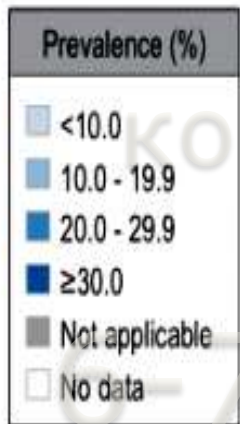
Доклад Бобковой И.Н.

VII Научно-практическая

конференция РДО в Сибирском

Федеральном округе

6-7 сентября 2019, Томск



**избыточная масса тела выявлена у 2,1 млрд
взрослого населения, ожирение – у 671 млн**

«ТОЛЩИНА НАЦИИ»

Продовольственная и сельскохозяйственная организация Объединенных Наций выяснила, какой процент населения каждой страны мира страдает от ожирения. Выяснилось, что жители США передали пальму первенства жителям островных государств и Мексики. А меньше всего толстяков живет в Азии.



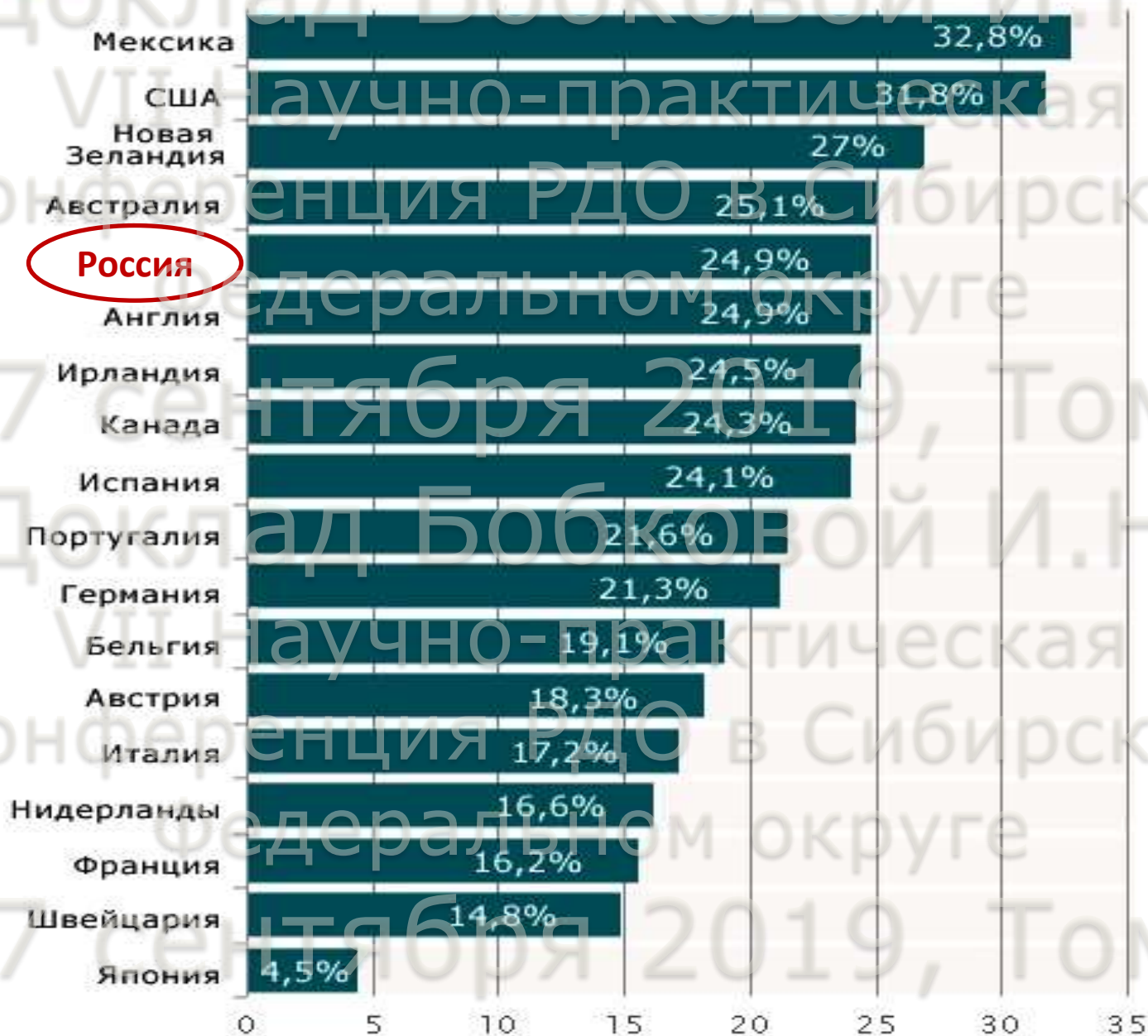
РОССИЯ ЗАНИМАЕТ 19 МЕСТО ПО РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ОЖИРЕНИЯ



6-7 сентября 2019, Томск

Рейтинг стран по количеству людей с ожирением

■ % населения с ожирением



В России около 60 % людей имеют лишний вес и ожирение, 25% - ожирение , у женщин оно выявляется в 2 раза чаще

**46 %
нормальный
вес**

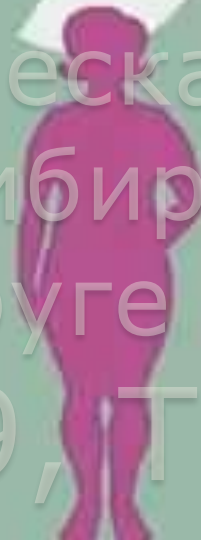
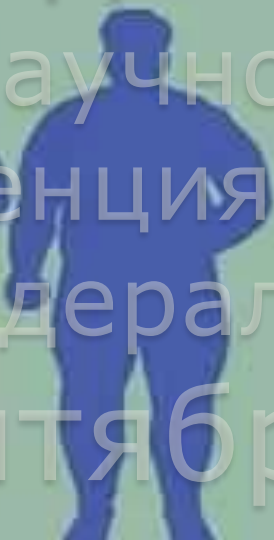
**54 %
лишний вес
и ожирение**

**15 %
ожирение**

**41 %
нормальный
вес**

**59 %
лишний вес
и ожирение**

**29 %
ожирение**



КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ МС

Консенсус российских экспертов по проблеме МС, 2010 г

- **Абдоминальное ожирение** — окружность талии >80 см у женщин и >94 см у мужчин
- **Дополнительные критерии:**
 - АД \geq 130/85мм рт.ст.
 - ТГ >1,7 ммоль/л
 - ХС ЛПВП <1,0 ммоль/л у мужчин;
<1,2 ммоль/л у женщин
 - Глюкоза в плазме крови натощак > 6,1 ммоль/л
 - Нарушение толерантности к глюкозе — глюкоза в плазме крови через 2 часа после теста толерантности к глюкозе в пределах >7,8 и <11,1 ммоль/л.

Для диагностики МС необходимо наличие:

1 основного и 2 дополнительных критериев

ДИАГНОСТИКА ОЖИРЕНИЯ

- **ИНДЕКС МАССЫ ТЕЛА** (Adolph Quetelet, 1869 г.)



- **ОКРУЖНОСТЬ ТАЛИИ**
>80 см у женщин >94 см у мужчин
- **Дополнительные методы:**
 - МРТ
 - биоимпедансный

СМЕРТНОСТЬ

Нормальный ИМТ
Норм. метабол.
показатели

Высокий ИМТ
Норм. метабол.
показатели

Нормальный ИМТ
Наруш. метабол.
показатели

Высокий ИМТ
Наруш. метабол.
показатели



- Нет избытка жира
- Развитые мышцы
- Хорошая толерантность к нагрузкам
- Норм. чувствит. к инсулину
- Нормогликемия
- Низкий риск ССО

- ↑ ПЖК > ВЖК
- Развитые мышцы
- Хорошая толерантность к нагрузкам
- Гиперинсулинемия
- Норм. чувствит. к инсулину
- Нормогликемия
- Умеренный риск ССО

- ХНИЗ (в т.ч. ХБП)
- ↑ ВЖК
- Саркопения
- ↓ толерантность к нагрузкам
- Инсулино-резистентность
- Сахарный диабет
- Воспаление
- Высокий риск ССО
- Высокий риск онко

- ↑ ПЖК < ВЖК
- Саркопения
- ↓ толерантность к нагрузкам
- Гиперинсулинемия
- Сахарный диабет
- Дислипидемия
- Воспаление
- Высокий риск ССО
- Высокий риск онко

ДИАГНОСТИКА ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ (ИР)

- **Уровень в крови**

- Глюкозы
- Инсулина
- С-пептида (фрагмент проинсулина)

- **Индекс НОМА (HOMeostatic Model Assessment),**

Matthews et al. в 1985 г.

НОМА-IR = глюкоза x инсулин / 22,5,

где глюкоза – уровень глюкозы сыворотки, ммоль/л,

инсулин – уровень инсулина сыворотки натощак, мкЕд/мл

Кинетическая модель для расчета ИР

НОМА2 (Jonathan Levy et al., 1998)

HOMA2 Calculator

Fasting values

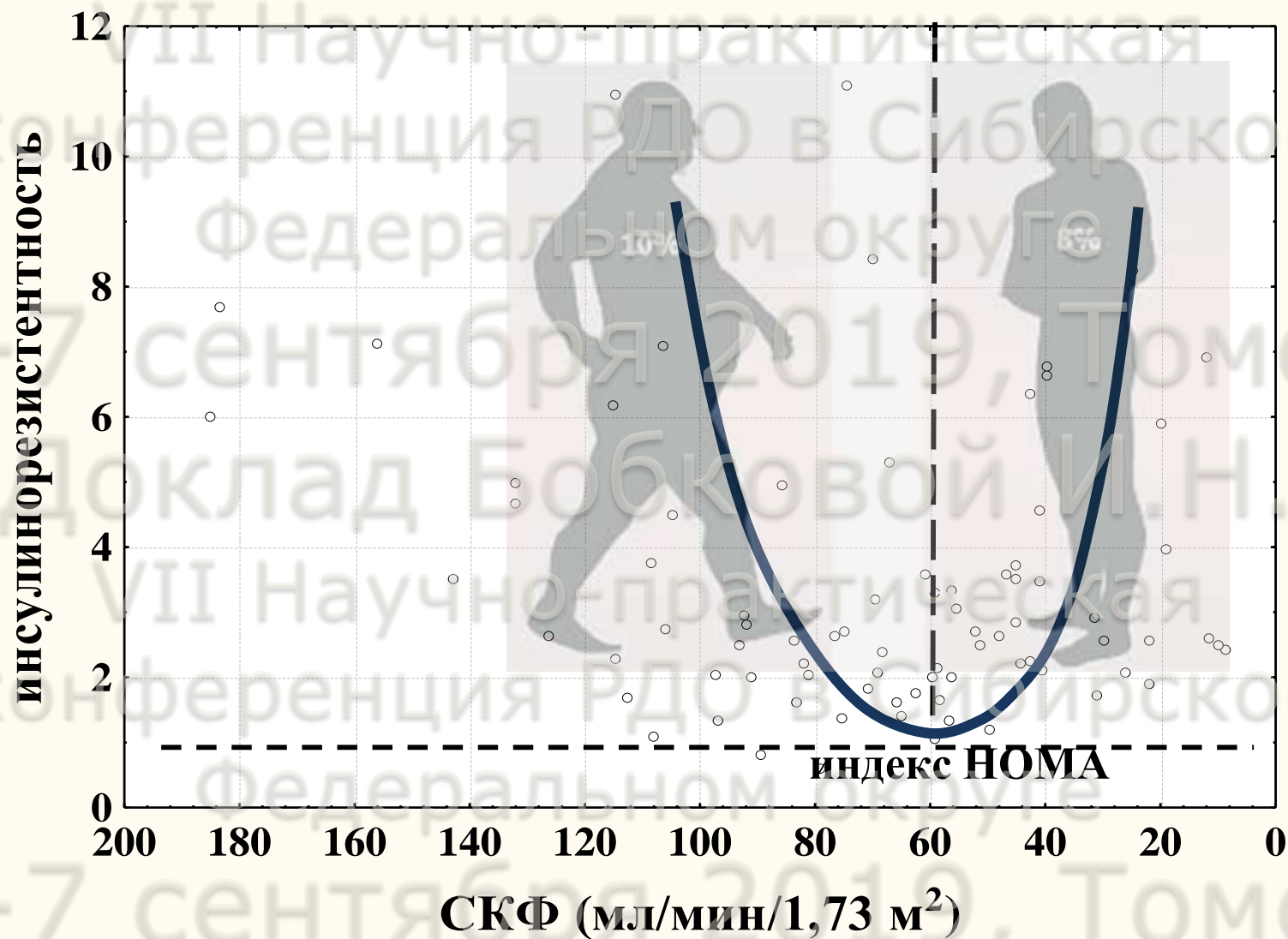
Plasma glucose : 7.8 mmol/l mg/dl

Insulin 65 pmol/l μ U/ml

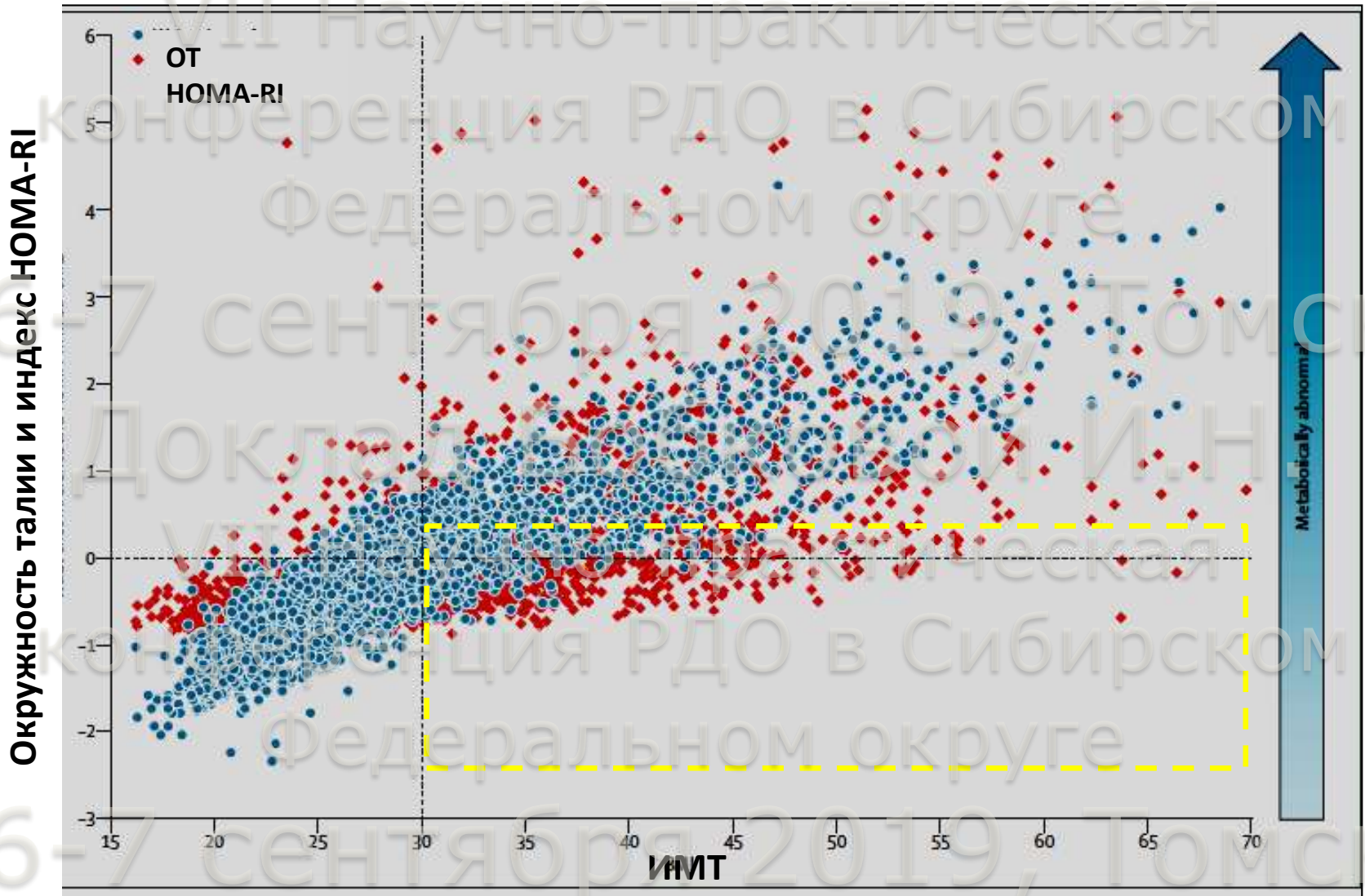
%B : 45.6 %S : 74.5 IR : 1.3

Calculate Copy Print Exit

ХАРАКТЕР СВЯЗИ СКФ С ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ У БОЛЬНЫХ ХГН



СООТНОШЕНИЕ ИМТ, ОКРУЖНОСТИ ТАЛИИ (ОТ) И ИНДЕКСА ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ



ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ К РАЗВИТИЮ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

- Формирование МС может быть генетически детерминировано.
- Известен ген к инсулиновым рецепторам, который локализуется на 19-й хромосоме. Описано более 50 мутаций этого гена.
- Существует множество исследований семей, обширных родословных и близнецов, родственники которых страдали СД 2-го типа. Результаты этих исследований позволили прийти к твердому убеждению, что инсулино-резистентность (ИР) может быть генетически обусловлена. Гиперинсулинемия и ИР выявлялись у потомков родственников, имевших в анамнезе СД 2-го типа

ВЗАИМООТНОШЕНИЯ ХБП, КОМПОНЕНТОВ И ОСЛОЖНЕНИЙ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Абдоминальное
ожирение
Атерогенная
гиперлипидемия

Инсулинорезистентность
Артериальная гипертензия

Гиперурикемия

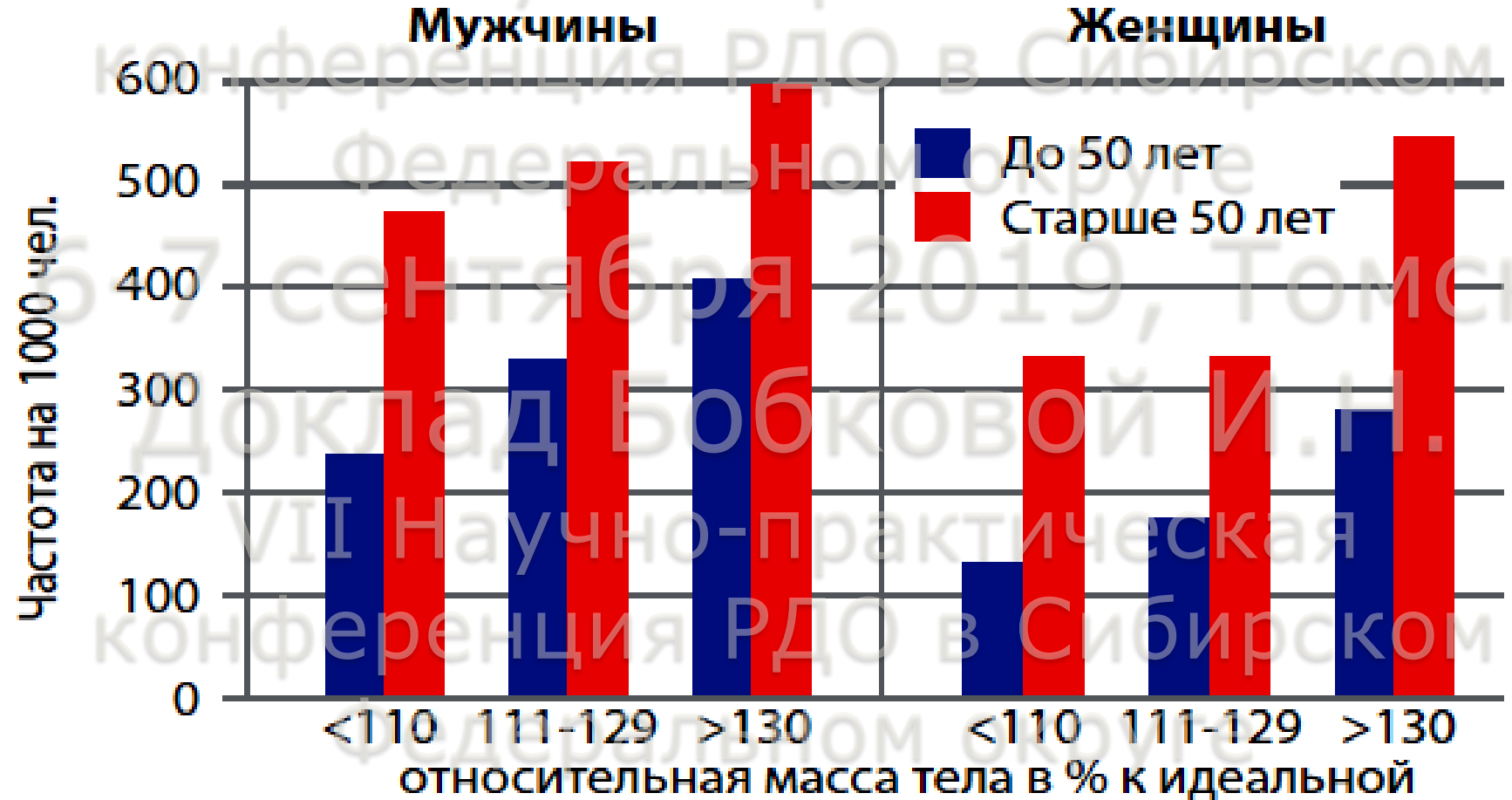
Сердечно-сосудистые
осложнения

Риск инфаркта миокарда и
ОНМК повышен в 1,7-3 раза

Поражение других
внутренних органов
ХБП

Стеатоз печени,
Апноэ сна, Подагра

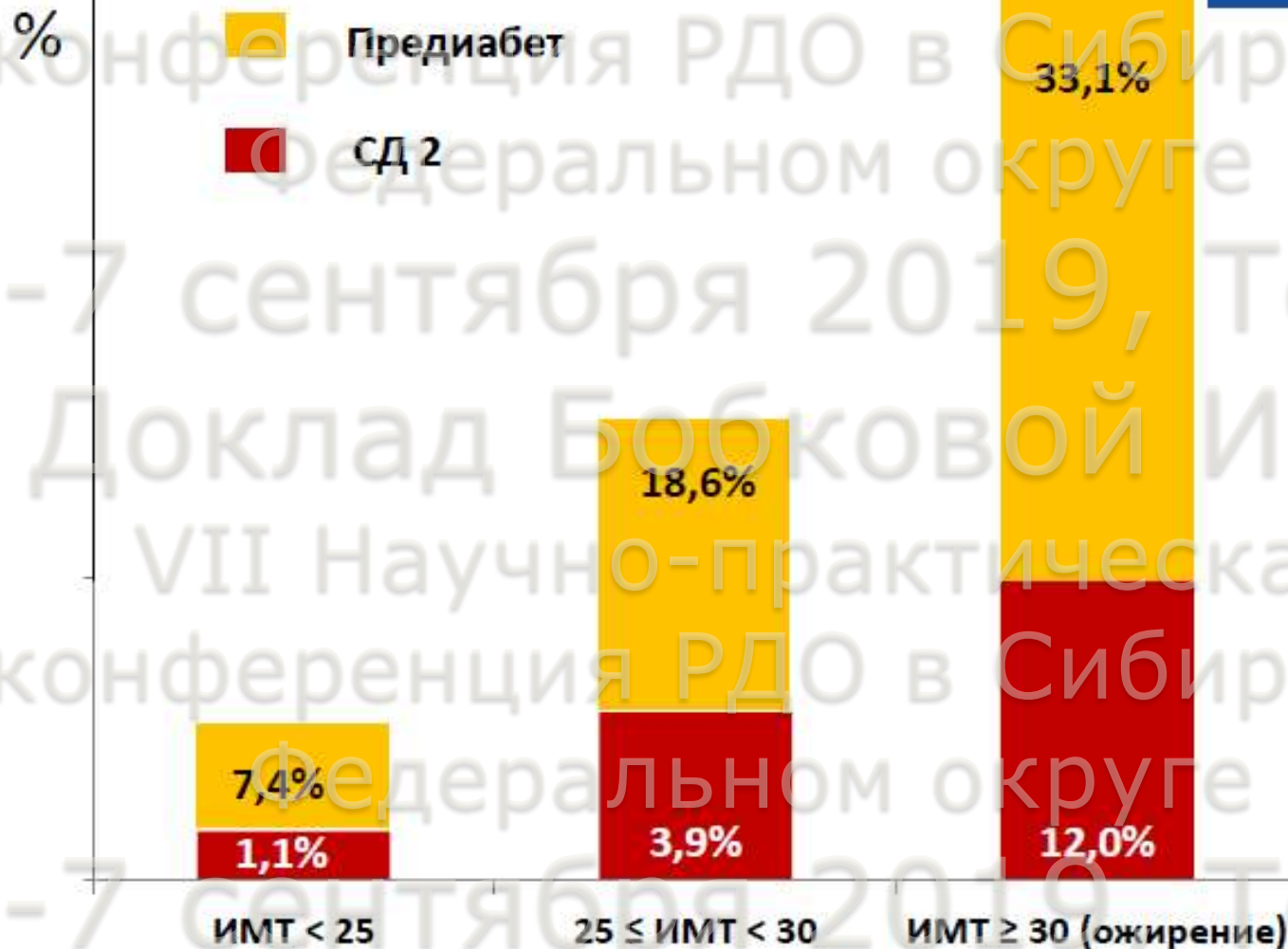
ВЛИЯНИЕ ИЗБЫТКА МАССЫ ТЕЛА НА ЧАСТОТУ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ



Результаты Фремингемского исследования (26-летнее наблюдение)

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ САХАРНОГО ДИАБЕТА

В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИНДЕКСА МАССЫ ТЕЛА



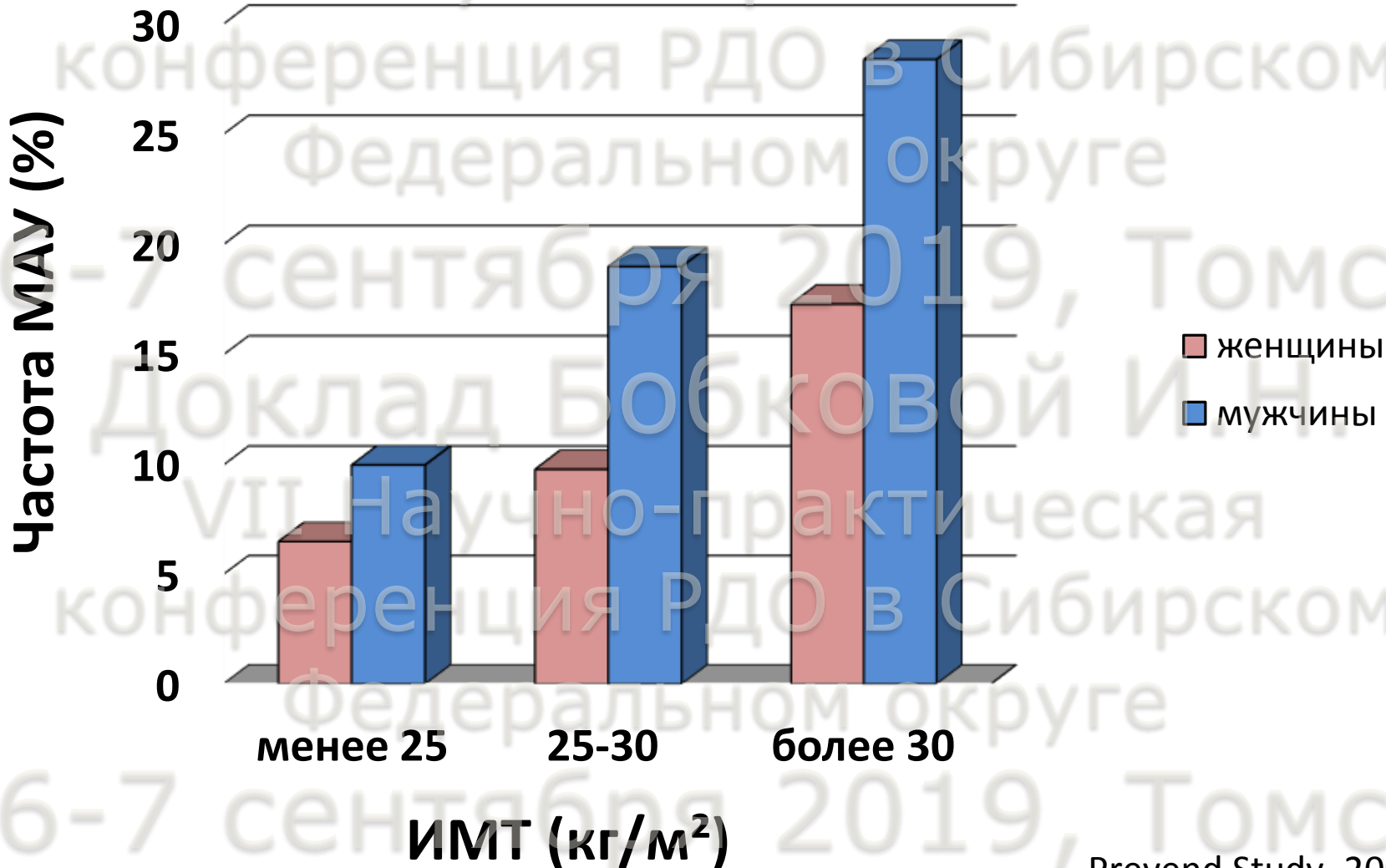
ВЛИЯНИЕ ИЗБЫТКА МАССЫ ТЕЛА НА РИСК РАЗВИТИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА

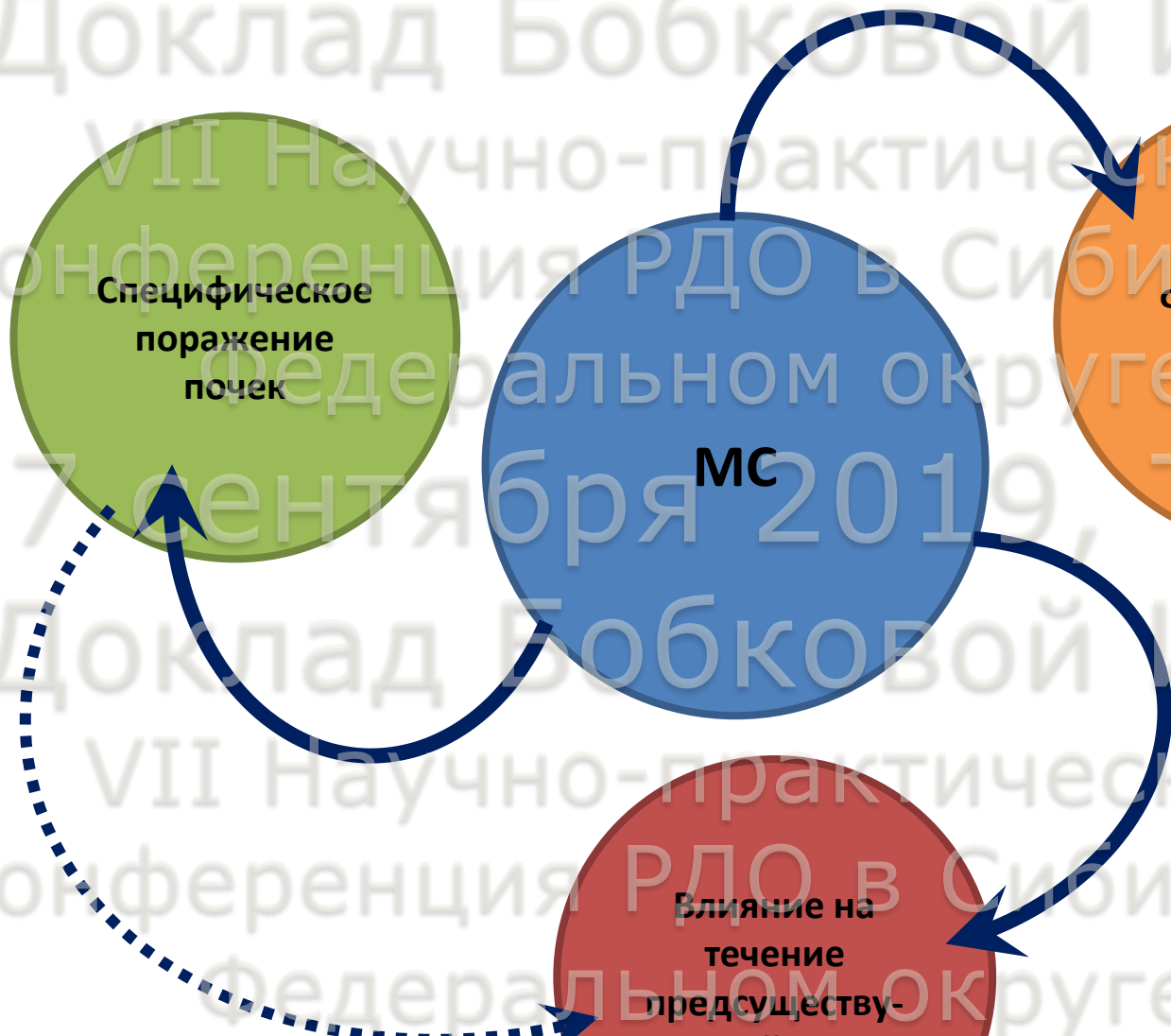
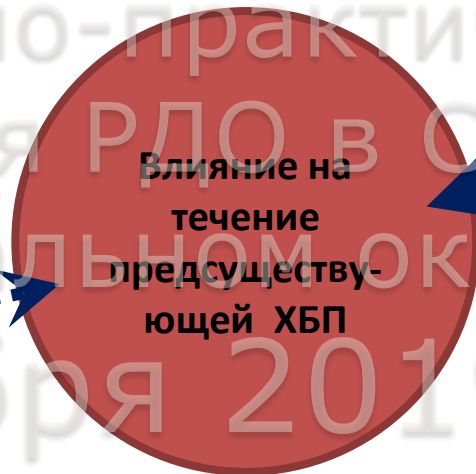
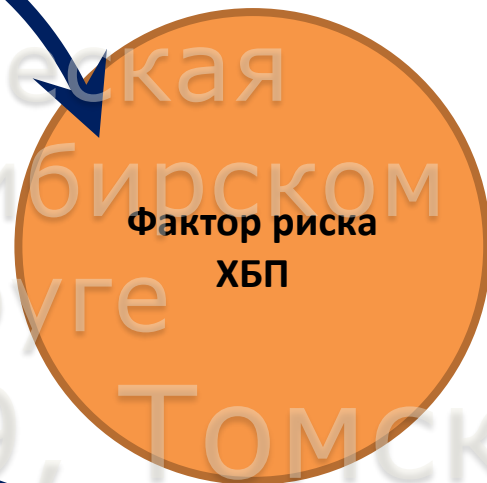
Соотнесенный по возрасту относительный риск (OR)



¹Chan JM et al. Diabetes Care 1994; 17: 961-9; ²Colditz G et al. Ann Intern Med 1995; 122: 481-6

ЗАВИСИМОСТЬ МИКРОАЛЬБУМИУРИИ (МАУ) ОТ ИНДЕКСА МАССЫ ТЕЛА (ИМТ)





Доклад Бобковой И.Н.
VII Научно-практическая конференция РДО в Сибирском Федеральном округе
6-7 сентября 2019, Томск

Доклад Бобковой И.Н.
VII Научно-практическая конференция РДО в Сибирском Федеральном округе
6-7 сентября 2019, Томск

ВАРИАНТЫ ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ МС

Нефропатия,
ассоциированная
с ОЖ

Ишемическая
нефропатия

Диабетическая
нефропатия

Гипертоническая
нефропатия

Опухоли
почечной
паренхимы
и мочевых
путей

Уратная нефропатия

- ОТИН
- ХТИН
- Уролитиаз

Ятрогенный ХТИН

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ НЕФРОПАТИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С МС

Ранние

- Высокая (30-300 мг/г) альбуминурия,
- Умеренная протеинурия (до 1 г/л)
- Гиперфилтрация (СКФ \geq 120 мл/мин/1,73 м²)

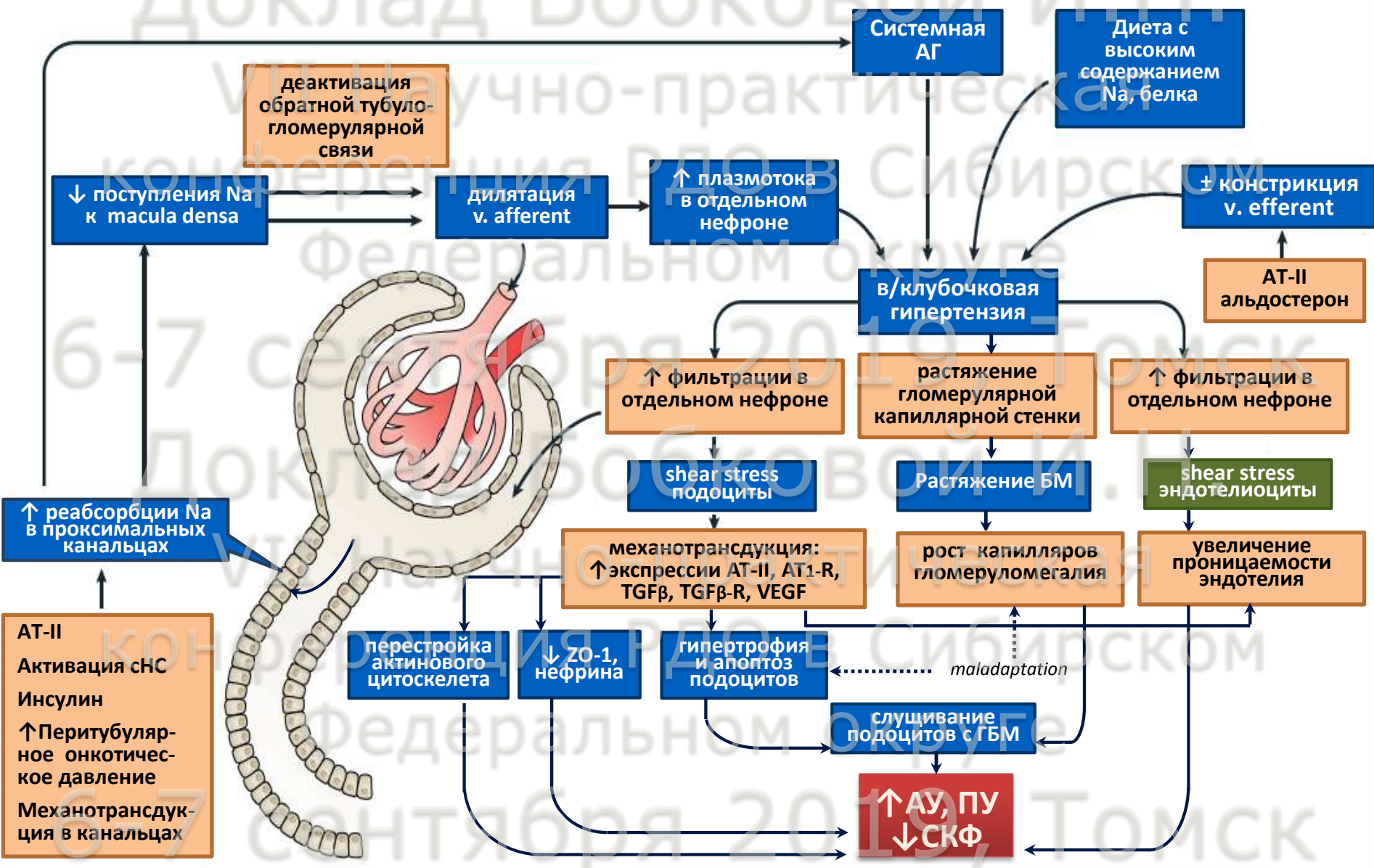
Поздние

- Выраженная протеинурия (> 1 г/л)
- Нефротический синдром (редко)
- Прогрессирующее снижение СКФ

ПРИЧИНЫ НАРУШЕНИЯ ПОЧЕЧНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ ПРИ МС

- **Относительная олигонефрония**
- Гиперактивация РААС
- Гиперактивация симпато-адреналовой системы
- Задержка натрия
- Системная АГ
- Повышенное потребление белка
- Гиперинсулинемия

ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ



ПРИЧИНЫ НАРУШЕНИЯ ПОЧЕЧНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ ПРИ МС

- Относительная олигонефрония
- Гиперактивация РААС
- Гиперактивация симпато-адреналовой системы
- Задержка натрия
- Системная АГ
- Повышенное потребление белка
- Гиперинсулинемия

МАРКЕРЫ ВНУТРИКЛУБОЧКОВОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

- **Фильтрационная фракция (ФФ) > 22%**

$$\text{ФФ} = \frac{\text{СКФ}}{\text{ПП}} \times 100\%, \text{ где}$$

СКФ - скорость клубочковой фильтрации (мл/мин),

ПП - величина почечного плазмотока (мл/мин)

- **Почечный функциональный резерв (ПФР) < 10%**

$$\text{ПФР} = \frac{\text{СКФ}_2 - \text{СКФ}_1}{\text{СКФ}_1} \times 100\%$$

ПРИЧИНЫ НАРУШЕНИЯ ПОЧЕЧНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ ПРИ МС

- Относительная олигонефрония
- Гиперактивация РААС
- Гиперактивация симпато-адреналовой системы
- Задержка натрия
- Системная АГ
- Повышенное потребление белка
- Гиперинсулинемия
- Секреция адипокинов

ВИДЫ ЖИРОВОЙ ТКАНИ

- Белая жировая ткань имеет белый или желтоватый цвет, и у взрослого человека ее гораздо больше, чем бурой. Расположена подкожно и висцерально
- Бурая жировая имеет коричневый (бурый) цвет, который обусловлен наличием большого количества железосодержащего пигмента – цитохрома (он содержится в митохондриях, которых в клетках бурой жировой ткани очень много, в них происходят биохимические процессы, приводящие к выработке тепла).
- У взрослого человека бурой жировой ткани немного (в чистом виде имеется около почек и щитовидной железы). У новорожденных ее значительно больше, но по мере роста ее количество снижается.
- Кроме этого, у человека имеется смешанная жировая ткань, локализуемая между лопатками, на грудной клетке и на плечах, состоящая как из белой, так и бурой жировой ткани.

Доклад Бобковой И.Н.

VII Научно-практическая

конференция РДО в Сибирском

Федеральном округе

6-7 сентября 2019, Томск

Доклад Бобковой И.Н.

VII Научно-практическая

конференция РДО в Сибирском

Федеральном округе

6-7 сентября 2019, Томск

■ Основные функции жировой ткани:

– накопление энергии;

– термоизоляция;

– механическая защита;

– **эндокринная**

**Избыточная калорийность рациона
Гиподинамия**



Нормальная жировая
ткань



Генетическая
предрасположенность
Дисфункция адипоцитов



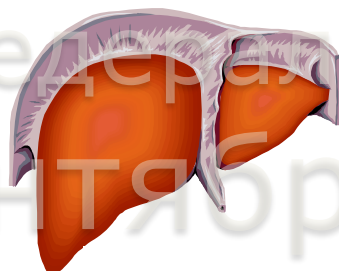
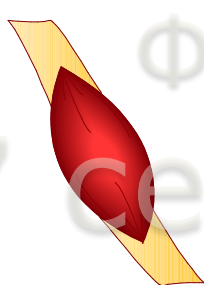
↑ висцерального
жира

↑ СЖК
Дислипидемия
Нарушение секреции адипокинов

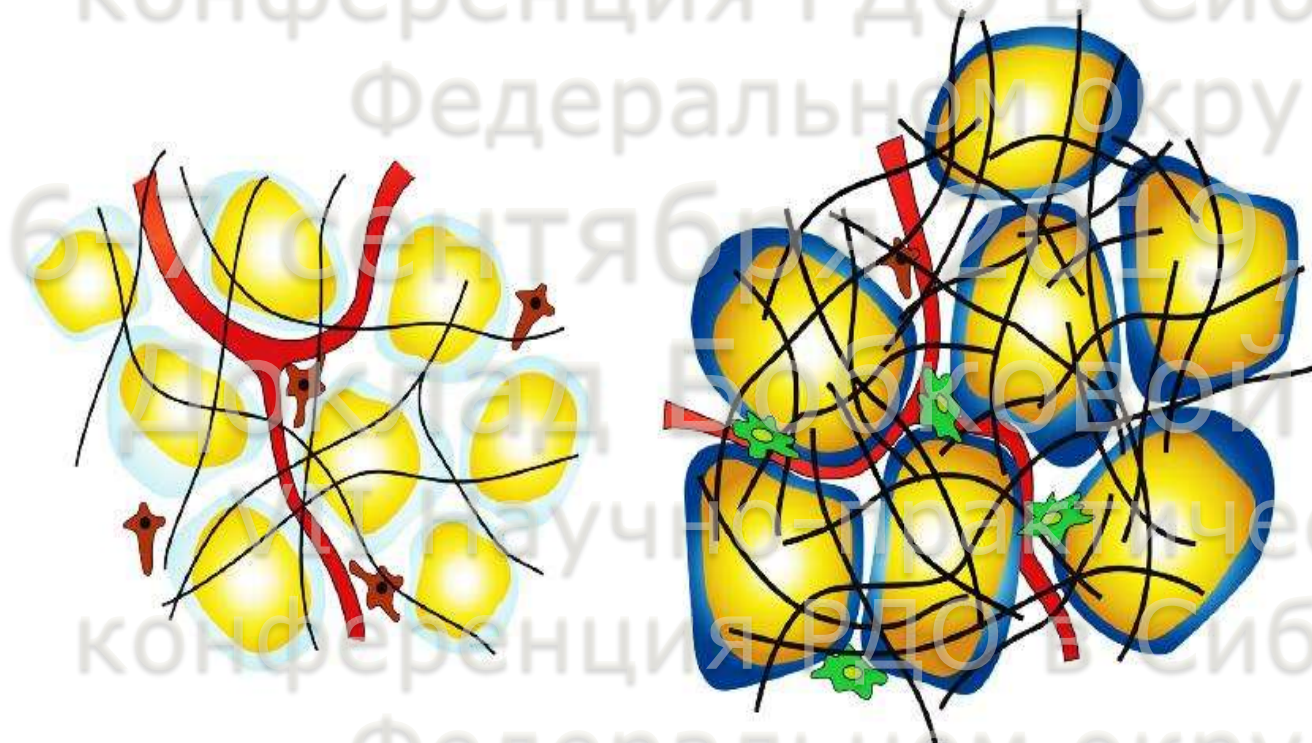


Эктопическое отложения липидов
Нарушение обменного профиля

**Липо-
токсичность**



ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЖИРОВОЙ ТКАНИ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ



Гипоксическое повреждение адипоцитов

Дефицит преадипоцитов

Отложение ЭЦМ

Макрофагальная инфильтрация

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ВЕЩЕСТВА, ПРОДУЦИРУЕМЫЕ ЖИРОВОЙ ТКАНЬЮ



Эффекты РААС жировой ткани

- Дополнительная продукция Анг-II с системным его воздействием (\uparrow АД, провоспалительное, пролиферативное воздействие)
- Дополнительная продукция альдостерона
- \downarrow перфузии жировой ткани (\downarrow обмена глюкозы и ЖК \rightarrow инсулинорезистентность)
- \uparrow риска развития СД 2
- \uparrow триглицеридов, жирных кислот и лептина
- Участие в дифференцировке адипоцитов

ИЗМЕНЕНИЕ ПРОДУКЦИИ АДИПОКИНОВ ПРИ РАЗВИТИИ ОЖИРЕНИЯ



АДИПОНЕКТИН



Оментин



Хемерин



ЛЕПТИН



Висфатин



Васпин



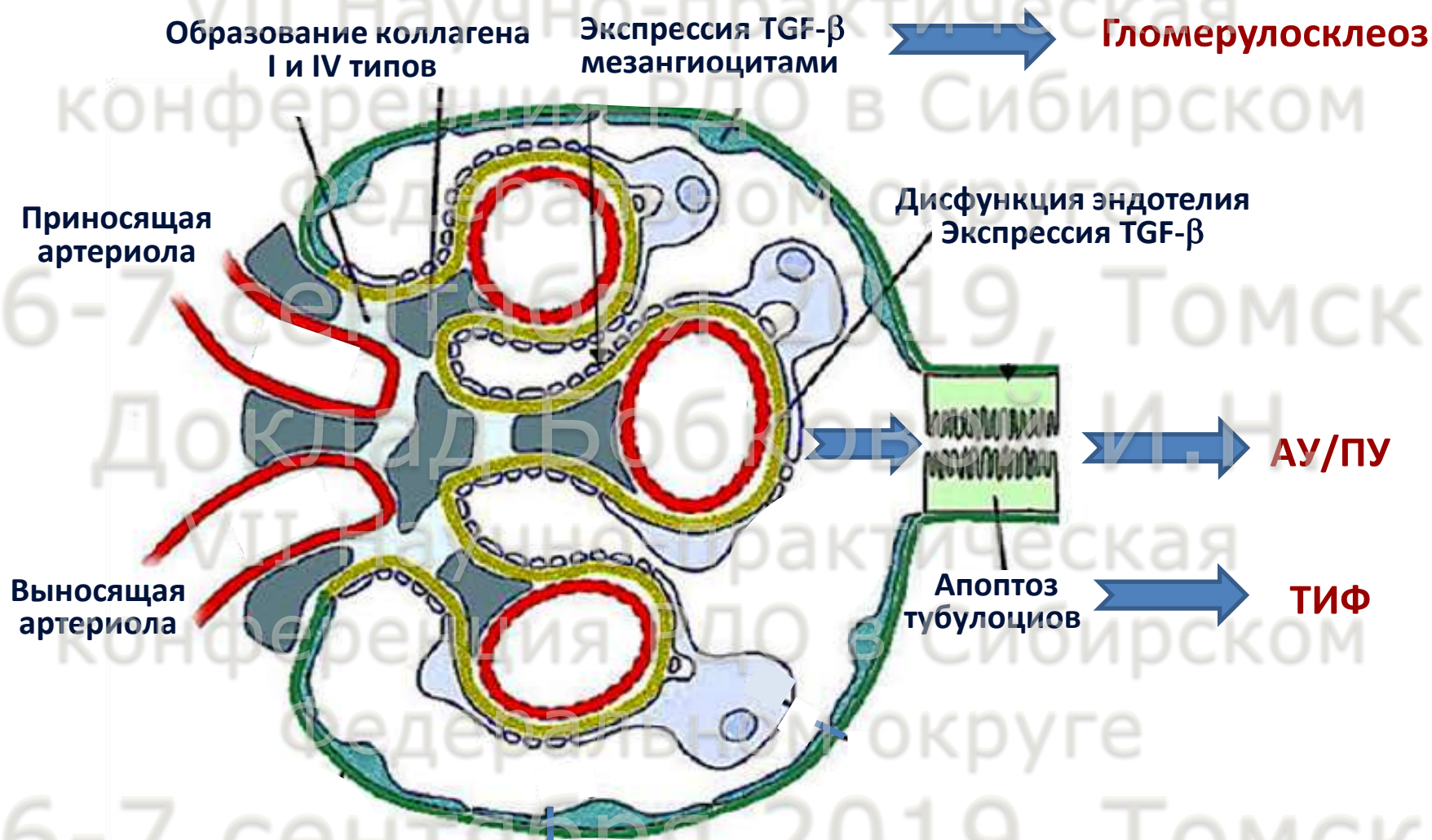
Резистин



НЕБЛАГОПРИЯТНЫЕ ЭФФЕКТЫ ЛЕПТИНА, СПОСОБСТВУЮЩИЕ ПОРАЖЕНИЮ ПОЧЕК

- Активация симпато-адреналовой системы
- Активация ренин-ангиотензиновой системы
- Задержка натрия
- Системная артериальная гипертензия
- Клубочковая гипертензия
- Активация перекисного окисления липидов
- Активация фиброгенеза в почках

ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ РОЛЬ АДИПОКИНОВ - ПОЧЕЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ВЫСОКОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ ЛЕПТИНА



ОРГАНОПРОТЕКТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ АДИПОНЕКТИНА

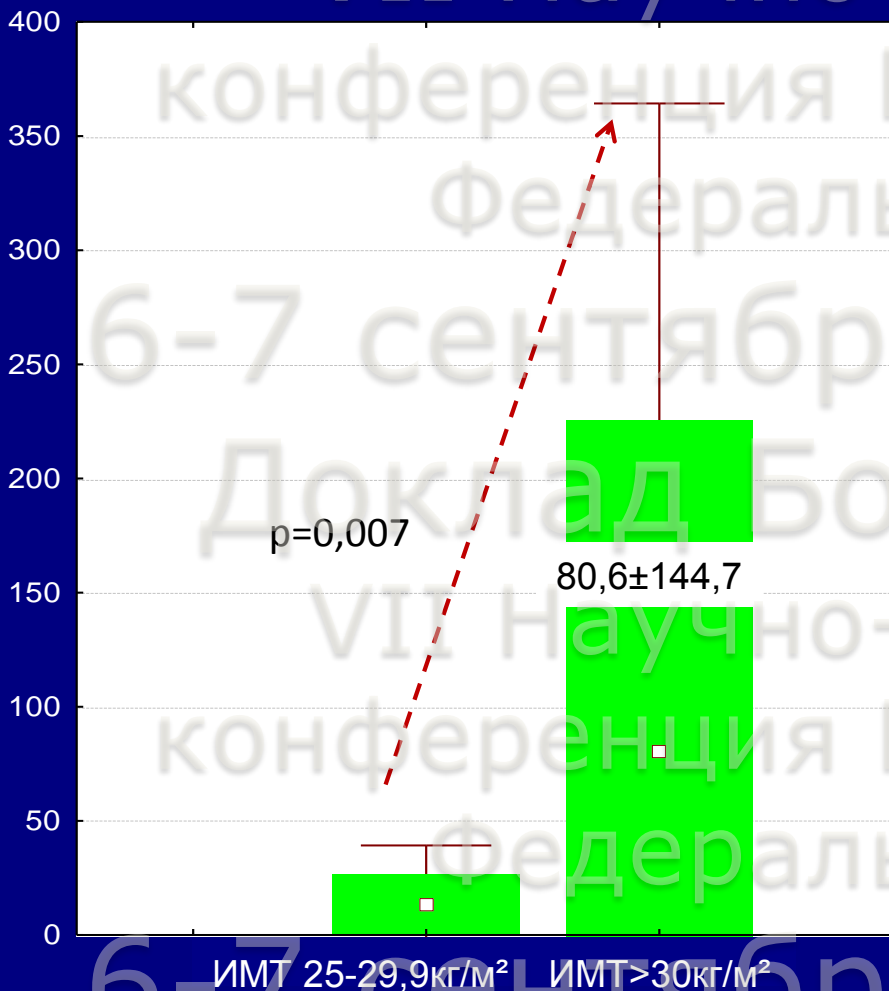
- Повышение чувствительности клеток и тканей к инсулину
- Подавление воспаления
- Антиатерогенное действие
- Предотвращение окислительного повреждения и апоптоза клеток
- Вазодилатация

ПОЧЕЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ АДИПОНЕКТИНА

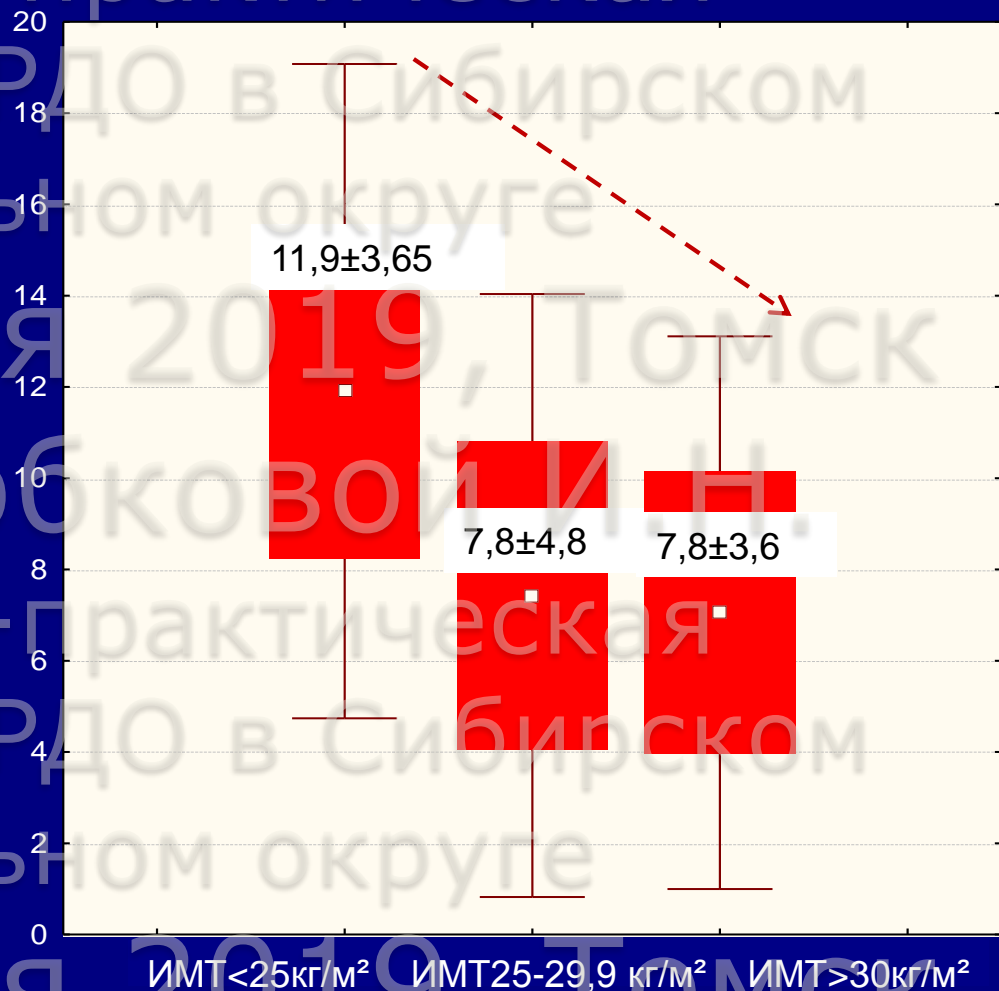
- Адипонектин оказывает протективное действие на подоциты, канальцевые эпителиоциты (опосредованно через снижение активности внутрипочечной РААС, уменьшение проявлений оксидативного стресса), предотвращая развитие АУ/ПУ, формирование ГС и ТИФ.

СЫВОРОТОЧНЫЕ УРОВНИ ЛЕПТИНА И АДИПОНЕКТИНА У БОЛЬНЫХ ОЖИРЕНИЕМ

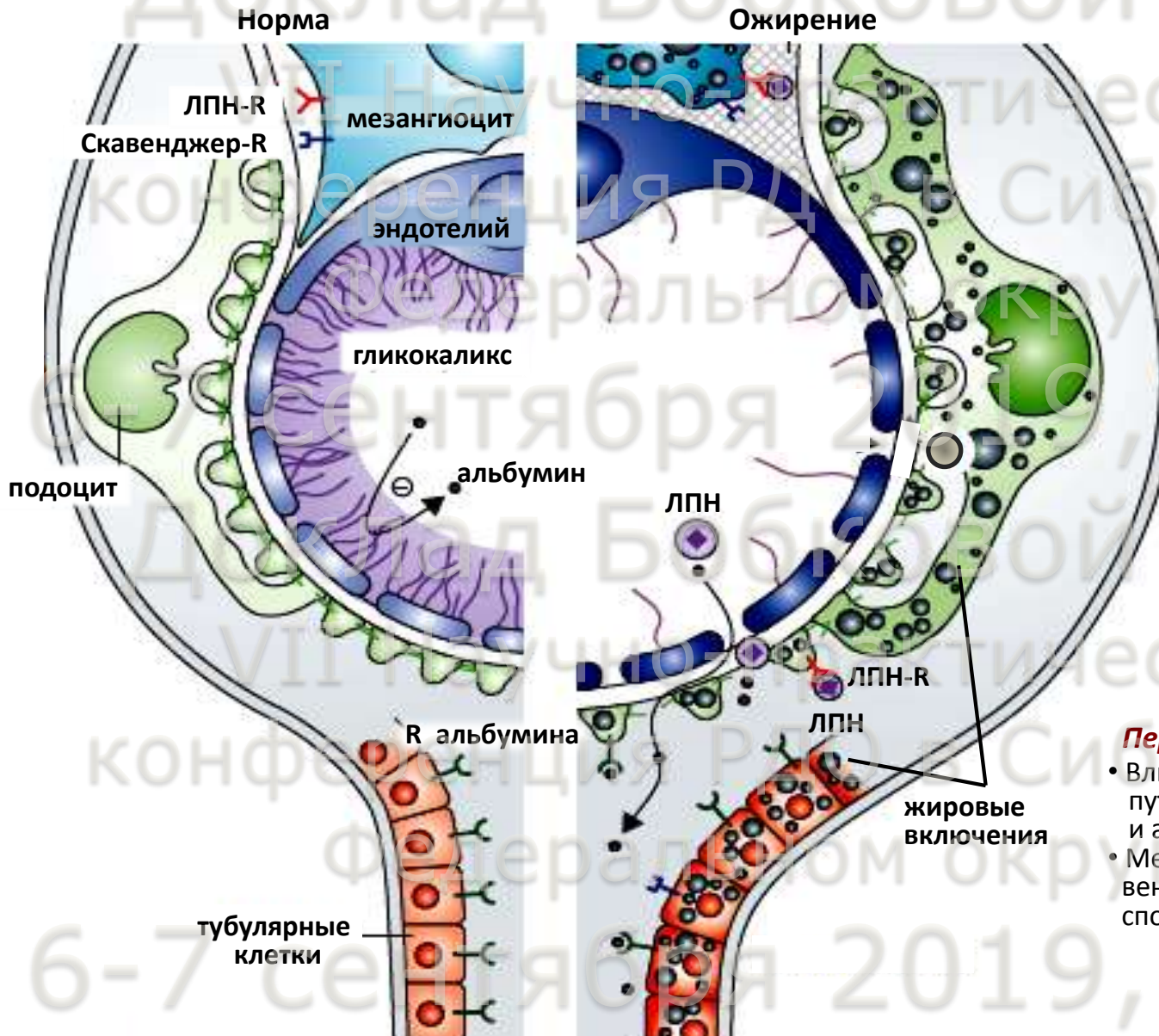
ЛЕПТИН (нг/мл)



АДИПОНЕКТИН (нг/мл)



ВЛИЯНИЕ ОТЛОЖЕНИЙ ЛИПИДОВ НА РАЗЛИЧНЫЕ КЛЕТКИ ПОЧЕК



Мезангиоциты:

- Снижение контрактильности
- Нарушение формы капиллярных петель
- Способствует гломеруломегалии и гиперфльтрации

Подоциты:

- Инсулинорезистентность
- Апоптоз
- Гипертрофия
- Случивание с БМК

Тубулярные клетки:

- Инсулинорезистентность
- Активация глюконеогенеза
- Тубулярная атрофия
- ТИФ

Периваскулярные отложения :

- Влияние на инсулинзависимые пути регуляции сосудистого тонуса и актиновый скелет подоцитов
- Механический эффект (сдавление вен и лимфатических сосудов), способствующий гиперфльтрации

ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ НЕФРОПАТИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С МС

- Снижение массы тела
- Нормализация углеводного обмена – метформин, инкретины
- Нефропротекция
 - Малобелковая диета
 - Препараты, подавляющие РААС (ИАПФ, БРА)
- Снижение АД
- Коррекция липидного обмена – статины, эзетемиб
- Коррекция гиперурикемии
 - Низкопуриновая диета
 - Аллопуринол 50-100 мг/сут
 - Фебуксостат 80-160 мг/сут
- Антиагреганты
- Антиоксиданты (α -токоферол, аскорбиновая кислота, β -каротин, рыбий жир)
- Таргетная терапия, влияющая на систему адипокинов
 - AdipoRon
 - Антагонист лептина

ВЛИЯНИЕ КОРРЕКЦИИ ВЕСА НА ТЕЧЕНИЕ ХБП У ПАЦИЕНТОВ С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА И ОЖИРЕНИЕМ (мета-анализ).

Variables	Coefficient	95% CI	P-value
<i>ΔProteinuria (g/day)^a</i>			
ΔWeight (kg)	<u>0.11</u>	0.06 to 0.16	<0.001
Baseline weight (kg)	0.12	0.06 to 0.17	<0.001
MAP (mmHg)	0.02	0.01 to 0.03	<0.001
<i>ΔUrinary albumin (mg/24h)^b</i>			
ΔWeight (kg)	<u>1.10</u>	0.50 to 2.40	0.011
MAP (mmHg)	0.83	0.35 to 1.30	0.001
Duration (week)	0.72	0.25 to 1.19	0.003
Age (year)	-1.04	-1.62 to -0.47	<0.001
<i>ΔCreatinine clearance (mL/min)^c</i>			
ΔWeight (kg)	<u>0.51</u>	0.22 to 0.79	<0.001

522 пациента с ожирением и ХБП разной этиологии (СД, МС и др.)
 Мета-анализ 5 контролируемых и 9 неконтролируемых трайлов.
 Снижение веса при использовании диеты, медикаментов, бариатрической хирургии

- Уменьшение веса на каждый 1 кг было связано с уменьшением ПУ на 110 мг (на 4%) независимо от уменьшения среднего АД и исходного веса. Аналогичные результаты наблюдались при использовании с антипротеинурической целью и-АПФ.
- Уменьшение веса на каждый 1 кг было связано с уменьшением АУ на 1,1 мг (на 4%) независимо от уменьшения среднего АД.
- Уменьшение веса на каждый 1 кг (г.о.после бариатрической хирургии) было связано с уменьшением гиперфилтрации на 0,5 мл/мин.

СНИЖЕНИЕ МАССЫ ТЕЛА НА 5% ВЕДЕТ К СНИЖЕНИЮ

Ангиотензин
-27%

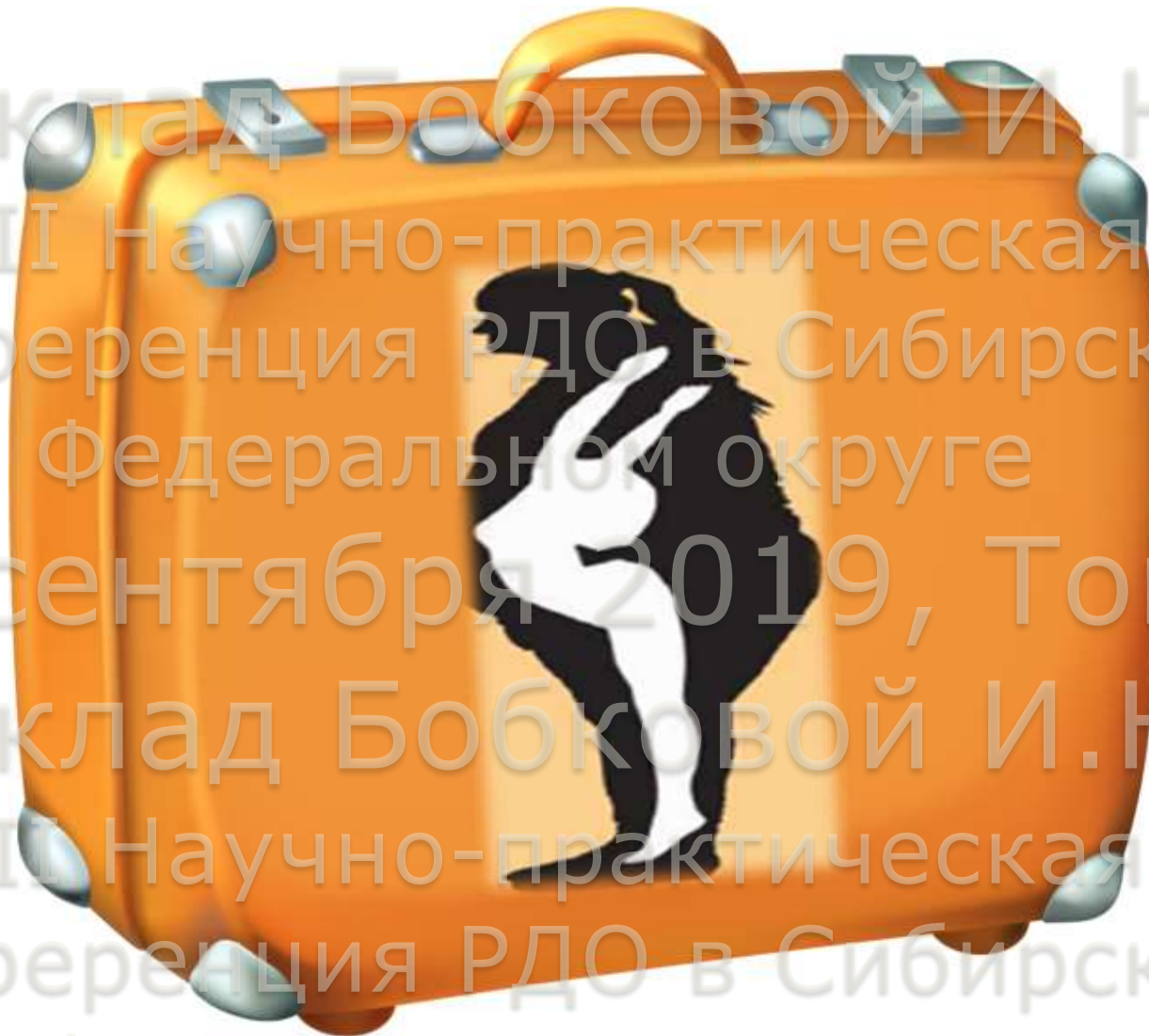
Ренин
-43%

Альдостерон
-31%

АПФ
-12%

ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ НЕФРОПАТИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С МС

- Снижение массы тела (диета, физ.активность)
- Нормализация углеводного обмена – метформин, инкретины
- Нефропротекция
 - Малобелковая диета
 - Препараты, подавляющие РААС (ИАПФ, БРА)
- Снижение АД
- Коррекция липидного обмена – статины, эзетемиб
- Коррекция гиперурикемии
 - Низкопуриновая диета
 - Аллопуринол 50-100 мг/сут
 - Фебуксостат 80-160 мг/сут
- Антиагреганты
- Антиоксиданты (α -токоферол, аскорбиновая кислота, β -каротин, рыбий жир)
- Таргетная терапия, влияющая на систему адипокинов
 - Агонисты адипокиновых рецепторов (AdipoRon)
 - Антагонист лептина



«Тело – багаж, который несешь всю жизнь.

Чем он тяжелее, тем короче путешествие»

Арнольд Глазгоу