

© Н.Н.Смирнова, Н.Б.Куприенко, 2016
УДК 616 – 056.257 – 053.32 – 02: [616.61+ 612.349]

Н.Н. Смирнова^{1,2}, Н.Б. Куприенко^{1,2}

ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ И НЕФРОПАТИЯ ПРИ ОЖИРЕНИИ У ДЕТЕЙ

¹Кафедра педиатрии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, ²Северо-Западный Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

N.N. Smirnova^{1,2}, N.B. Kuprienko^{1,2}

INSULIN RESISTANCE AND NEPHROPATHY IN OBESE CHILDREN

¹Department of Pediatric of the First Pavlov Saint-Petersburg State Medical University, ²Federal Almazov North-West Medical Research Centre Saint-Petersburg, Russia

РЕФЕРАТ

В обзоре приводятся сведения о механизмах развития инсулинорезистентности (ИР) при избыточном накоплении жировой ткани и влиянии нарушений углеводного и жирового обмена на функцию почек. Представлены данные о причинах возникновения ожирения и ИР на ранних этапах онтогенеза. Подчеркнута значимость ранней диагностики ИР и её коррекции при приобретенных болезнях почек у детей.

Ключевые слова: инсулинорезистентность, ожирение, нефропатия, дети.

ABSTRACT

Current review provides a multifaceted analysis of development of insulin resistance in extra accumulation of lipids and renal function in carbohydrate and lipid metabolism disturbances. Causes of obesity and insulin resistance in early ontogenesis elucidated. Significance of early diagnosis of insulin resistance and its correction in acquired kidney diseases in children emphasized.

Key words: insulin resistance, obesity, nephropathy, children.

За последнее десятилетие эпидемия ожирения распространилась по всему миру, вовлекая все группы населения, в том числе и детей. Влияние ожирения на здоровье населения, на социальные и экономические аспекты приобрело астрономические размеры. Число детей с избыточной массой тела утроилось с 60-х годов XX века [1]. У взрослых ожирение определяется по индексу массы тела (ИМТ), превышающему 30 кг/м². У детей ИМТ выше 85-го перцентиля для возраста пациента считается избыточной массой тела, а выше 95-го перцентиля – классифицируется как ожирение [2]. Ожирение – наиболее частый тип нарушения метаболизма у детей и подростков. Ожирение является одним из критериев метаболического синдрома (МС). При избыточной массе тела и ожирении происходят изменения в органах-мишенях, значимо увеличивающих риск развития тяжелой патологии со стороны сердечно-сосудистой системы, печени и почек.

Диагностика ожирения у детей представляет

определенные трудности. ИМТ, по мнению многих педиатров, не отражает соотношение жировой и мышечной массы. Маркер ИМТ – это маркер смешанного фенотипа ожирения, поэтому так мало ассоциаций между генами и ИМТ. В отношении обычных форм ожирения доказана твердая связь ИМТ с одним геном – FTO – *Fat Mass and Obesity Associated Gene* (ген, связанный с жировой массой и ожирением) [2]. Предлагаются более значимые маркеры, такие как индекс жировой массы тела (ИЖМТ), окружность талии, соотношение окружности талии к ИЖМТ, внутрибрюшная жировая ткань (окружность живота по максимальным точкам), окружность бедер [3]. Наряду с глобальной эпидемией ожирения, появляются много сообщений о гломерулопатии при ожирении (ГО), связанной с прогрессированием патологии почек у взрослых и подростков [4].

Активно об ассоциации между массой тела и патологией почек заговорили в середине XX века. Около 50 лет назад были опубликованы результаты исследования, проведенного во Франции, в котором продемонстрировали взаимосвязь низкой массы тела при рождении, снижения массы действующих нефронов и компенсаторной гиперфилтрацией

Смирнова Н.Н. 197022, Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого, д. 6-8. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад.И.П.Павлова, кафедра педиатрии с курсом последипломного образования. E-mail: nephro-uro-kids@mail.ru

с последующим развитием гломеруломегалии и вторичного гломерулосклероза. Был предложен термин «олигомеганефрония» [5]. В 1974–1975 гг. J.R. Weisinger и др. [6], A.H. Cohen [7] описали связь тяжелой формы ожирения и почечной патологии. В 1994 г. D'Agati описал специфическое патологическое повреждение почек, связанное с ожирением, характеризующееся вторичным фокально-сегментарным гломерулосклерозом (ФСГС) у взрослых больных [8]. В 2001 году R.D. Adelman описал протеинурию и ФСГС у подростков с тяжелой формой ожирения [9].

ГО у взрослых определяется как клинический синдром морбидного ожирения, проявляющийся протеинурией без отеков и при нормальном уровне альбумина в сыворотке крови [10]. Считается, что основной механизм, приводящий к изменениям в нефроне, – гиперфилтрация из-за несоответствия увеличивающейся массы тела и относительного дефицита действующих нефронов. Это универсальный механизм, не зависящий от его происхождения. Врожденное малое число нефронов – одна из его причин. У атлетов высокого роста с увеличенным индексом массы тела, связанным с большой мышечной массой, также выявлялось поражение почек с гломеруломегалией и вторичным ФСГС [11]. В другой серии наблюдений через определенный промежуток времени после односторонней нефрэктомии у лиц с ожирением развивались протеинурия и прогрессирующее снижение функции почек. Это состояние обозначено авторами как «нефропатия гиперфилтрации»; термин считается синонимом «гломерулопатии ожирения» [12].

Несмотря на прогрессирующую эпидемию ожирения, охватившую детей по всему миру, гломерулопатия развивается лишь у небольшой части этих детей. В соответствии с концепцией «трех ударов» [13], малое число нефронов при рождении может быть «первым ударом», тогда как «третий удар» – развитие ожирения и инсулинорезистентности. В контексте патологии почек у детей уменьшенная масса нефронов и риск развития терминальной стадии почечной недостаточности ассоциированы с рождением ребенка с массой тела, малой к сроку гестации, или с преждевременным рождением с массой тела, соответствующей сроку гестации [14]. Во многих исследованиях представлены подтверждения гипотезы, что масса тела при рождении связана с заболеваниями в последующей жизни (гипотеза Barker). В частности, установлена зависимость между уменьшенной массой при рождении и увеличенным риском ишемической болезни сердца, сахарным диабетом 2-го

типа, гипертонией, гиперлипидемией, инсультом и инфарктом [15].

Воздействие неблагоприятных факторов на плод объясняют несколько теорий. Среди них – теория «сберегающего фенотипа» [16], позже пересмотренная Глакменом и Хэнсоном [17]. Авторы предполагают, что нарушения во внутриматочной окружающей среде, например, недостаток питательных веществ или высокий уровень глюкокортикоидов, у эмбриона включает механизмы адаптации для выживания. Однако, если влияние неблагоприятных факторов сохраняется, изменения становятся необратимыми. Глакмен и Хэнсон ввели термин «прогнозирующий адаптивный ответ» – «predictive adaptive response» [18]. Эмбриональная гипотеза инсулина по Хаттерсли предполагает, что отношения между небольшим размером при рождении и нарушенной толерантностью к глюкозе во взрослой жизни могут быть объяснены унаследованным дефицитом секреции или активности инсулина [19, 20]. Задержка внутриутробного развития – «intrauterine growth restriction» (IUGR) – приводит не только к уменьшению массы тела при рождении, но и, как предполагается, программирует снижение количества нефронов в почке [21].

Описаны целый ряд метаболических нарушений у индивидуумов, рожденных с малой массой тела. Так, например, экспериментальные и клинические данные указывают на то, что дети с низкой массой тела при рождении (менее 2500 г) в последующем имеют более высокое содержание мочевой кислоты в сыворотке крови [22]. Еще одним метаболическим изменением, связанным с различными функциональными и структурными адаптивными физиологическими процессами в постнатальной жизни, являются маркеры генетической ассоциации между ранним ростом и функцией эндотелия [23]. Матрица металлопротеиназ (MMPs), как известно, участвует в деградации компонентов внеклеточного матрикса (ECM). Эти протеолитические ферменты ассоциированы с развитием сердечно-сосудистых заболеваний и метаболического синдрома. В связи с тем, что они также секретируются эндотелиальными клетками, девиации MMPs, может служить маркером эндотелиальной дисфункции [24]. Взаимодействия между MMPs и коллаген-стимулирующими факторами играют важную роль в поддержании баланса биосинтеза и деградации сосудистой стенки. Нарушение такого баланса способствует развитию сердечно-сосудистых повреждений.

Инсулиноподобный фактор роста-I (IGF-I) имеет коллаген-стимулирующую и эндокринную

активность воздействия на ткани многочисленных органов-мишеней. Было показано, что низкие уровни IGF-I могут увеличивать риск сердечно-сосудистых заболеваний у здоровых людей [25]. Пониженный уровень IGF-1 обнаружен у людей с низкой массой тела при рождении [26]. При изучении плазменных концентраций MMP-2, MMP-9, TIMP-2 (ингибиторы ткани металлопротеиназы 2), IGF-I и связывающего белка IGFBP-3 у детей найдены корреляционные связи между массой тела при рождении, уровнем артериального давления и эндотелиальной дисфункцией [27].

Морфологические изменения при ГО заключаются в расширении мезангиального матрикса, гипертрофии клубочков и уменьшении плотности подоцитов с отделением ножек подоцитов от гломерулярной базальной мембраны. Эти изменения часто сочетаются с развитием вторичного ФСГС. Ожирение само по себе не является единственной причиной этой нефропатии. Скорее всего, это «третий удар» для пациентов, которые имеют врожденную или приобретенную уменьшенную массу нефронов и генетическую уязвимость для действия цитокинов, вырабатываемых жировой тканью [28]. Следовательно, ожирение и недоношенность – аддитивные факторы риска патологии почек уже в детском возрасте [29].

В последние годы появились термины «Здоровое ожирение» и «Нездоровое ожирение». Определены биохимические критерии этих двух фенотипов конституционального ожирения. Основным отличием служит наличие или отсутствие инсулинорезистентности (ИР) [30, 31]. ИР в настоящее время признается основным патогенетическим звеном МС. ИР тесно связана с развитием эндотелиальной дисфункции, оксидативного стресса, дислипидемии, системного воспаления и активации РААС, поэтому позиционируется как «нетрадиционный фактор риска» развития сердечно-сосудистых заболеваний [31, 32]. ИР определяется как снижение чувствительности органов-мишеней к биологическим эффектам инсулина. Главные функции инсулина включают стимулирование захвата глюкозы скелетными мышцами, ингибирование продукции глюкозы печенью и подавление липолиза в жировой ткани [33]. Основные причины ИР включают генетические факторы, ожирение, гиподинамию, алиментарные факторы, воздействие некоторых медикаментов и старение.

Ведущие механизмы развития ИР могут быть определены по принципу: где находится первичный дефект – перед рецептором, в самом рецепторе или за ним. Пре-рецепторные причины: аномальный

инсулин (мутация); антиинсулиновые антитела. Рецепторные причины: сниженное число рецепторов (главным образом, недостаточная активность тирозинкиназы); сниженная способность связывания инсулина; мутация рецептора инсулина; антитела, блокирующие рецептор. Пострецепторные причины: дефект сигнала трансдукции; мутация GLUT4 (теоретически эти мутации могут вызвать ИР, но полиморфизм гена GLUT4 редок). Обычная комбинация всех этих причин. Например, ожирение – наиболее частая причина ИР – связана, главным образом, с пострецепторными аномалиями, а также и со сниженным числом инсулиновых рецепторов [34].

Ожирение способствует развитию гиперинсулинемии и ИР многочисленными путями. На клеточном уровне ожирение ведет к ИР через уменьшение окисления жирных кислот (ЖК) и усиление оксидативного стресса. Повышенный уровень ЖК ингибирует синтез адипонектина – белка с молекулярной массой 30 кДа, тормозящего липогенез. Механизм, с помощью которого ожирение влияет на уровень адипонектина, до конца не ясен. Он может быть опосредован увеличенным уровнем фетуина-А (fetuin-A) – белка с молекулярной массой 64 кДа, секретируемого печенью и связывающего и ингибирующего тирозинкиназу инсулинового рецептора в скелетных мышцах и печени, что прерывает трансдукцию сигнала инсулина и вызывающего ИР в этих тканях. Взаимодействие между адипонектином и фетуином-А предположительно регулирует чувствительность тканей к инсулину еще и потому, что оба они кодируются геном 3q27, экспрессия которого описана как при сахарном диабете, так и при МС. Действительно, фетуин-А и адипонектин у людей имеют обратную корреляцию: фетуин-А угнетает mRNA, кодирующую адипонектин в культуре человеческих адипоцитов. Высокий уровень фетуина-А прямо коррелирует с повышенным ИМТ, уровнем триглицеридов; обратные корреляции доказаны для пониженного уровня адипонектина с ИМТ и уровнем триглицеридов [35].

В настоящее время накопилось значительное число экспериментальных данных и клинических наблюдений, подтверждающих тесную взаимосвязь кальцитропных гормонов и фактора роста фибробластов-23 (ФРФ-23) с энергетическим и жировым обменом. Эта проблема подробно освещена в обзоре J.A. Francis, J. Clifford-Rosen [36]. Комплекс кальцитриол-рецептор осуществляет связь минерального, жирового и энергетического обмена. Однако корреляция между содержанием

витамина D и ИР в различных исследованиях неоднозначна [37]. Раскрыты отрицательные эффекты низких концентраций 25 (ОН)D на уровне глюкозы натощак и при проведении перорального глюкозотолерантного теста.

В одном из недавних исследований значимых отличий между уровнями витамина D у тучных больных с предиабетом и сахарным диабетом и пациентов с нормальным содержанием глюкозы не было найдено, однако, была выявлена обратная корреляция между уровнем 25(ОН)D и гликированным гемоглобином, признанным маркером метаболизма глюкозы. В ряде исследований типа случай–контроль показано, что недостаточность витамина D приводит к ИР, сопровождается увеличением секреции инсулина и, в конечном итоге, приводит к возникновению МС. Была высказана гипотеза об «ионной» теории развития АГ, СД-2, ожирения и других проявлений МС, которая проявляется в увеличении концентрации внутриклеточного кальция, снижении содержания внутриклеточного магния.

Низкий уровень кальция в сыворотке крови вследствие ограниченного его потребления с пищей и дефицит витамина D приводят к вторичному повышению ПТГ, который, в свою очередь, вызывает увеличение концентрации внутриклеточного кальция, ведущее к усилению дифференцировки преадипоцитов в адипоциты и развитию ожирения. Увеличение потребления кальция с пищей и терапия 1,25-дигидроксивитамином D₃ снижает активность адипогенеза, что было доказано в ряде исследований. Существуют данные, что повышение внутриклеточного кальция усиливает влияние 11β-гидроксистероиддегидрогеназы типа 1 на адипоциты, который так же, как и АТ II, приводит к повышению продукции кортизола в этих клетках [38].

Ожирение и ИР – общепризнанные главные причины развития эндотелиальной дисфункции (ЭД). Взаимосвязь между ожирением, ИР и ЭД предполагает существование общих регуляторов этих трёх явлений. Избыточное накопление жировой ткани не только активирует воспалительные реакции, но и способствует проявлению ИР, что усиливает ЭД. Эктопическая аккумуляция липидов и избыточная секреция провоспалительных адипокинов, таких как фактор некроза опухоли-α (TNF-α), резистин, ингибитор активатора плазминогена-1 (PAI-1, plasminogen activator inhibitor-1) и интерлейкин-6 (ИЛ-6), ослабляют действие инсулина, увеличивают ИР, атерогенную дислипидемию и гиперинсулинемию. TNF-α – центральная

субстанция, связующая диабет, ИР, ожирение и ЭД. Эта субстанция может индуцировать синтез других цитокинов, способных усугубить ЭД [39]. ИР часто ассоциирована с ЭД и играет важную роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме участия в гомеостазе глюкозы, инсулин известен как сосудистый гормон, действующий по-разному в физиологических и патологических условиях; он может оказывать как протекторное, так и атерогенное воздействие на сосуды. Баланс между NO-зависимой вазодилатацией и эндотелин-1-зависимой вазоконстрикцией поддерживается инсулином. Эта регуляция опосредована двумя сигнальными системами: фосфатидилинозитол-3-киназой (ФИЗК) и митоген-активированной протеинкиназой (МАПК) в сосудистом эндотелии. В условиях ИР ослабление активности ФИЗК может вызвать дисбаланс между продукцией NO и секрецией эндотелина-1 и приводить к ЭД [40].

Известны два пути проникновения инсулина в нефрон: первый – путем гломерулярной фильтрации и последующей реабсорбции из клеток канальцев; второй – путем диффузии из перитубулярных капилляров [41]. Инсулин действует почти во всех сегментах нефрона. Он регулирует проницаемость фильтрационного барьера клубочка и выступает как мощный стимулятор реабсорбции натрия.

Интегральный компонент фильтрационного барьера в почечных клубочках – подоцит – находится в уникальном положении. Он обменивается химическими и механическими сигналами с капиллярами, боуеновой капсулой; гломерулярной базальной мембраной. Как в любой клетке, способность подоцита принимать сигналы из окружения и передавать их во внутриклеточное пространство зависит от специфических молекул, находящихся на клеточной мембране, способных отвечать на дружественные сигналы и блокировать вредоносные [35]. В серии экспериментов *in vitro*, имитирующих генетическую мутацию нефрина и в отсутствие его, исследователи оценили влияние этого белка на чувствительность подоцитов к инсулину. Глюкоза входит в подоциты через транспортер – белковый комплекс ГЛЮТ4 под влиянием инсулина и адипонектина. Нефрин, один из ключевых компонентов щелевой диафрагмы подоцитов, – необходимая субстанция для слияния ГЛЮТ1 и ГЛЮТ4 с поверхностью мембраны клетки. Это – определяющий момент для обеспечения энергией, необходимой для преодоления фильтрационного барьера в условиях увеличения постпрандиального кровотока через гломерулы. Нефрин благодаря своей структуре оказывает антипротеинурический

эффект в поддержании целостности щелевой диафрагмы. Интересно, что нефрин играет такую же роль во внутриклеточном трафике инсулиновых везикул в панкреатических бета-клетках при стимуляции глюкозой крови. Форнони и соавт. обнаружили, что в островковых клетках пациентов с сахарным диабетом 2-го типа экспрессия нефрина понижена и негативно коррелирует с ИМТ. Нефрин первично экспрессируется в бета-клетках, где он обнаружен как в плазматических мембранах, так и в инсулиновых везикулах. Показано, что глюкоза стимулирует экзоцитоз нефрина в подоциты и что его роль в усилении экзоцитоза инсулина из бета-клеток частично зависит от ремоделирования цитоскелета актина. Дефицит нефрина *in vivo* – результат нарастающего оксидативного стресса, что, в свою очередь, ведет к стимуляции реакций воспаления [35].

В проксимальном канальце реабсорбируется около 70% общего натрия, профильтрованного через клубочки. Инсулин усиливает реабсорбцию натрия за счет активации натрий/водородного обменника 3-го типа ($\text{Na}^+\text{-H}^+$ exchanger type 3 (NHE3)). Na-K-ATPase также является мишенью для действия инсулина в отношении реабсорбции натрия. Кроме того, инсулин стимулирует базолатеральный Na-HCO_3 котранспортер, которому принадлежит главная роль в выведении натрия и бикарбоната из клеток проксимального канальца. В петле Генле инсулин стимулирует Na-K-2Cl -котранспортер (NKCC2) и Na-K-ATPase . [42] Более того, М. Tsimaratos et al. выяснили, что С-пептид, продукт расщепления проинсулина, стимулирует Na-K-ATPase в толстом восходящем сегменте, что опосредуется протеинкиназой С [43]. Хорошо известно, что в дистальном канальце, включая дистальный сегмент и собирательные трубочки, инсулин стимулирует амилорид-чувствительный эпителиальный натриевый канал (ENaC). Более того, в этом сегменте инсулин стимулирует и Na-K-ATPase . Исходя из этих представлений, DeFronzo et al. сделали вывод, что гиперинсулинемия и гипергликемия увеличивают реабсорбцию натрия из дистального канальца [44]. В дистальном канальце существуют и другие транспортеры и киназы, чувствительные к действию инсулина, такие как *with-no-lysine (WNK) kinases* («киназы, не содержащие лизин») и натрий-хлор-транспортер [42].

В настоящее время накоплен большой клинический и экспериментальный материал, доказывающий важную роль ИР в патогенезе заболеваний почек. Показано, что ИР – независимый фактор риска и предиктор развития и прогрессирования

почечной патологии, включая уролитиаз, кистозную болезнь почек и опухоли почек [45]. Доказана роль мутации INSR-гена инсулинового рецептора в развитии гиперкальциурии и нефролитиаза [47]. Результаты исследований последних лет показали, что 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 может быть отнесена к неиммунным механизмам прогрессирования ХБП. 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 [47]. Снижение чувствительности периферических тканей к действию инсулина является фактором, определяющим неблагоприятный прогноз течения ХБП, наряду с артериальной гипертензией и протеинурией.

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 [48, 49]. В ходе комплексного исследования гормонального гомеостаза у больных с хроническим гломеруло-нефритом установлено, что нарушения углеводного обмена, секреции ИРИ, С-пептида и контринсулярных гормонов (глюкагона, соматотропина, пролактина) формируются в доазотемическую стадию болезни, прогрессируют по мере развития ХПН и отягощают клиническое течение ХГН [50]. Среди взрослых больных с первичными гломерулярными и интерстициальными поражениями почек ХБП С3–4 стадией, периферическая ИР выявлены у 79% пациентов [51].

Механизм формирования ИР при ХБП, видимо, универсален и не зависит от ее этиологии. При сравнении данных обследования пациентов с ХБП С1–4 стадий и IgA-нефропатией и поликистозной болезнью почек было продемонстрировано, что выраженность ИР практически одинакова как при иммунном, так и неиммунном характере поражения почек [52]. В литературе имеются ограниченное

число публикаций, в которых представлена связь приобретенных заболеваний почек у детей со степенью ИР. По данным китайских педиатров, у детей с первичным нефротическим синдромом (НС) доказаны значимые корреляционные связи между степенью инсулинорезистентности (по данным НОМА-ИР) и артериальным давлением, уровнем креатинина и триглицеридов в плазме. Это, по мнению авторов, говорит о значимости инсулиночувствительности как фактора, влияющего на течение заболевания почек. С-пептид в сыворотке крови, определяемый натошак, был повышен при первичном НС, что расценено как фактор нефропротекции [53].

ИР тесно связана со всеми компонентами МС и активно участвует в патогенезе поражения всех органов-мишеней при ожирении и МС, прежде всего – в прогрессировании дисфункции сердечно-сосудистой системы, печени и почек. Современные представления о природе ИР дают основания рассматривать её как важную предпосылку для развития ХБП и вне связи с ожирением и сахарным диабетом. ИР и патология почек – тесно связанные феномены, усиливающие друг друга, независимо от того, что в этом тендеме первично. Сегодня можно говорить о необходимости развития «метаболической нефрологии», рассматривающей работу почки в физиологических и патологических условиях в зависимости от особенностей метаболизма в целом организме. Нам представляется это положение особенно актуальным в педиатрической нефрологии, поскольку все особенности обмена веществ закладываются и формируются на ранних этапах онтогенеза. Оценка трофического и метаболического статуса ребенка дает возможность ранней и эффективной профилактики.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Hedley A, Ogden CL, Johnson CL et al. Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents, and adults, 1999–2002. *JAMA* 2004; 291:2847–2850
- Weedon MN. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science* 2007; 316:889–894
- Sofia Inez et al. Obesity Facts 2008; 1:138–145 Published online: June 20, 2008 DOI: 10.1159/000137665
- Adelman RD, Restaino JG, Alon US, Blowley DL Proteinuria and focal segmental glomerulosclerosis in severely obese adolescents. *J Pediatr* 2001; 138:482–485
- Royer P, Habib R, Mathieu H, Coutecuisse V. L'hypoplasie rénale bilatérale congénitale avec réduction du nombre et hypertrophie des néphrons chez l'enfant. *Annales de Pédiatrie* 1962; 9:133–140
- Weisinger JR, Kempson RL, Eldridge FL, Swenson RS. The nephrotic syndrome: a complication of massive obesity. *Ann Intern Med* 1974; 81: 440–447
- Cohen AH. Massive obesity and the kidney. *Am J Pathol* 1975; 81:17–130
- D'Agati V. The many masks of focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 1994; 46:1223–1241
- Adelman RD, Restaino JG, Alon US, Blowley DL. Proteinuria and focal segmental glomerulosclerosis in severely obese adolescents. *J Pediatr* 2001; 138:482–485
- Kambham N, Markowitz GS, Valeri AM et al. Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic. *Kidney Int* 2001; 59:1498–1509
- Schwimmer JA, Markowitz GS, Valeri AM et al. Secondary focal segmental glomerulosclerosis in non-obese patients with increased muscle mass. *Clin Nephrol* 2003; 60(4):233–241
- Tomaszewski M, Charchar FJ, Maric C et al. Glomerular hyperfiltration: a marker of metabolic risk. *Kidney Int* 2007; 71:816–821
- Смирнов АВ, Румянцев АШ, Добронравов ВА, Каюков ИГ. XXI век – время интегративной нефрологии. *Нефрология* 2015; 19(2): 26–31 [Smirnov AV, Rumyantsev AS, Dobronravov VA, Kayukov IG. XXI century – the time of integrative nephrology. *Nephrology* 2015; 19(2): 26–31]
- Vikse BE, Irgens LM, Leivestad T et al. Low birth weight increases risk for end stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19:151–157
- Hovi P, Andersson S, Raikonen K et al. Ambulatory blood pressure in young adults with very low birth weight. *J Pediatr* 2010; 156: 54–59
- Phillips DI. Insulin resistance as a programmed response to fetal undernutrition. *Diabetologia* 1996; 39: 1119–1122
- Gluckman P, Hanson M (eds). The Fetal Matrix: Evolution, Development and Disease. Cambridge: Cambridge University Press, 2005
- Gluckman PD, Hanson MA. Developmental origins of disease paradigm: a mechanistic and evolutionary perspective. *Pediatr Res* 2004; 56: 311–317
- Hattersley AT, Tooke JE. The fetal insulin hypothesis: an alternative explanation of the association of low birth weight with diabetes and vascular disease. *Lancet* 1999; 353: 1789–1792
- Day IN, Chen XH, Gaunt TR et al. Late life metabolic syndrome, early growth, and common polymorphism in the growth hormone and placental lactogen gene cluster. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 5569–5576
- Brenner BM, Lawler EV, Mackenzie HS. The hyperfiltration theory: a paradigm shift in nephrology. *Kidney Int* 1996; 49: 1774–1777
- Ingelfinger JR. Pathogenesis of perinatal programming. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004; 13:459–464
- Leeson CP, Kattenhorn M, Morley R et al. Impact of low birth weight and cardiovascular risk factors on endothelial function in early adult life. *Circulation* 2001; 103:1264–1268
- Raffetto JD, Khalil RA. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in vascular remodeling and vascular disease. *Biochem Pharmacol* 2008; 5: 78–84
- Juul A, Scheike T, Davidsen M et al. Low serum insulin-like growth factor I is associated with increased risk of ischemic heart disease: a population-based case-control study. *Circulation* 2002; 106:939–944
- Johnston LB, Dahlgren J, Leger J et al. Association between insulin-like growth factor I (IGF-I) polymorphisms, circulating IGF-I, and pre- and postnatal growth in two European small for gestational age populations. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:4805–4810
- Ricardo Sesso, Maria C.P. Franco. Abnormalities in Metalloproteinase Pathways and IGF-I Axis: A Link between Birth Weight, Hypertension, and Vascular Damage in Childhood. *American journal of hypertension* 2010; 23 (1): 6–11
- Carolyn L. Abitbol; Maria M. Rodríguez. Obesity-Related Nephropathy in Children. *Pediatr Health* 2009; 3(2):141–153
- Carolyn LA, Chandar J, Rodríguez MM et al. Obesity and preterm birth: additive risks in the progression of kidney disease in children. *Pediatr Nephrol* 2010; 23(3):413–419
- Kursawe R. Metabolic Syndrome in Pediatrics: The Role of Lipid Partitioning. *Ann Pediatr Child Health* 2014; 2(1): 1007
- Siew ED, Ikizler TA. Determinants of insulin resistance and

its effects on protein metabolism in patients with advanced chronic kidney disease. *Contrib Nephrol* 2008; 161:138–144

32. Hien Phama, Kristina M. Utzschneiderb and Ian H. de Boera Measurement of insulin resistance in chronic kidney disease. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 2011; 20:640–646

33. Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet* 2005; 365:1333–1346

34. van Raalte DH, Brands M, van der Zijl NJ, et al. Low-dose glucocorticoid treatment affects multiple aspects of intermediary metabolism in healthy humans: a randomised controlled trial. *Diabetologia* Aug 2011; 54(8):2103–2112

35. George Bayliss, Larry A. Weinrauch, John A. D'Elia Pathophysiology of Obesity-related renal Dysfunction Contributed to Diabetic nephropathy. *Curr Diab Rep* DOI 10. 1007/s11892-012-0288-1

36. Paula FJA, Rosen CJ. Bone remodeling and Energy metabolism: New perspectives. *Bone research* 2013; 1(1): 72–84. doi: 10.4248/BR201301005

37. Tai K, Need AG, Horowitz M, Chapman IM. Vitamin D, glucose, insulin, and insulin sensitivity. *Nutrition* 2008; 24(3): 279–285

38. Дудинская ЕН, Ткачева ОН. Роль витамина D в развитии артериальной гипертензии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2012; 11(3): 77–81 [Dudinskaia EN, Tkacheva ON. Rol' vitamina D v razvitii arterial'noi' gipertenzii. *Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika* 2012; 11(3): 77–81]

39. Karolina DS, Silambarasan M, Armugam A, Yeyaseelan K. MicroRNAs and Endothelial Dysfunction in Relation to Obesity and Type2 Diabetes *J Mol Genet med. S1*: 011. doi:10.4172/1747-0862.S1-011)

40. Ranganath Muniyappa, James R. Sowers Role of insulin resistance in endothelial dysfunction. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders* 2013; 14 (1): 5–12

41. Rabkin R, Ryan MP, Duckworth WC. The renal metabolism of insulin. *Diabetologia* 1984; 27 (3): 351–357

42. Shoko Horita, George Seki, Hideomi Yamada et al. Insulin Resistance, Obesity, Hypertension, and Renal Sodium Transport. *International Journal of Hypertension* 2011; Article ID 391762, 8 pages <http://dx.doi.org/10.4061/2011/391762>

43. Tsimaratos M, Roger F, Chabardès D et al. C-peptide stimulates Na^+ , K^+ -ATPase activity via PKC alpha in rat medullary thick ascending limb. *Diabetologia* 2003; 46 (1): 124–131

44. DeFronzo RA, Cooke CR, Andres R. The effect of insulin on renal handling of sodium, potassium, calcium, and phosphate in man. *Journal of Clinical Investigation* 1975; 55 (4): 845–855

45. Тюзиков ИА. Инсулинорезистентность как системный фактор патогенеза заболеваний почек. *Сахарный диабет* 2014; (1): 47–56 [Tiuzikov IA. Insulinorezistentnost' kak sistemny'i' faktor patogeneza zabolevanii' pochk. *Saharnyi' diabet* 2014; (1): 47–56]

46. Simpkin A, Cochran E, Cameron F et al. Insulin receptor and the kidney: nephrocalcinosis in Patients with Recessive INSR Mutations. *Nephron Physiology* 2014;128: 55–61 DOI: 10.1159/000366225

47. 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; 16: 1091–1098

48. Kaartinen K, Syrjanen J, Porsti I et al. Insulin resistance and

the Progression of IgA glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 12: 1–6

49. Леванковская ЕИ, Швецов МЮ, Зилов АВ, Шилов ЕМ. Инсулинорезистентность как ранний предиктор неблагоприятного течения хронической болезни почек недиабетической этиологии. *Нефрология и диализ* 2010; 12(2): 74–81 [Levankovskaia EI, Shvetcov Mlu, Zilov AV, Shilov EM. Insulinorezistentnost' kak rannii' prediktor neblagopriatnogo techeniia khronicheskoi' bolezni pochk nediabeticheskoi' e'tiologii. *Nefrologiia i dializ*. 2010; 12(2): 74–81]

50. Казакова ИА. Клинико-патогенетические механизмы прогрессирования хронического гломерулонефрита при формировании хронической почечной недостаточности. *Автореф. дис. ... д-ра мед. наук*. Пермь, 2005 [Kazakova IA. Cliniko-patogeneticheskie mehanizmy' progressirovaniia khronicheskogo glomerulonefrita pri formirovanii khronicheskoi' pochechnoi' nedostatochnosti. *Avtoreferat dis. d.m.n. Perm'*, 2005]

51. Chen J, Muntner P, Hamm L et al. Insulin resistance and risk of chronic kidney disease in nondiabetic US adults. *J Am Soc Nephron* 2003; 14: 469–477

52. Sechi L, Catena C, Zingaro L et al. Abnormalities of glucose metabolism in patients with early renal failure. *Diabetes* 2002; Vol. 51: 1226–1232

53. Jiaping Jin, Bo Jin, Songming Huang et al. Insulin resistance in children with primary nephrotic syndrome and normal renal function. *Pediatr Nephrol* 2012; 27 (10):1901–1909

Сведения об авторах:

Проф. Смирнова Наталья Николаевна, д.м.н.
Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого, д. 6-8. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра педиатрии с курсом последипломного образования. Тел.: 8-921-995-45-66, E-mail: nephro-uro-kids@mail.ru

Prof. Smirnova Natalia N MD, PhD, DmedSci
Affiliation: Russia 197022, St-Petersburg, L.Tolstoy str., 6-8. First pavlov St-Petersburg State Medical University. Department of Pediatrics. Phone: 8-921-995-45-66E-mail: nephro-uro-kids@mail.ru

Доцент Купrienko Наталья Борисовна, к.м.н.
197022 Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого, д. 6-8. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра педиатрии с курсом последипломного образования. Тел.: 8-951-643-80-86, E-mail: n-b-k@bk.ru

Senior lecturer Kuprienko Natalja B.
Affiliation: Russia 197022, St-Petersburg, L.Tolstoy str., 6-8. First pavlov St-Petersburg State Medical University. Department of Pediatrics. Phone:8-9516438086E-mail: n-b-k@bk.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 10.01.2016 г.

Принята в печать: 18.03.2016 г.