

РОЛЬ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В ПРОГРЕССИРОВАНИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ

Жаббаров О.О., Даминов Б.Т., Турсунова Л.Д.

ДИАБЕТИК НЕФРОПАТИЯ РИВОЖЛАНИШИДА МЕТАБОЛИК ФАКТОРЛАРНИНГ АҲАМИЯТИ

Жаббаров О.О., Даминов Б.Т. Турсунова Л.Д.

THE ROLE OF METABOLIC FACTORS IN THE PROGRESSION OF DIABETIC NEPHROPATHY

Jabbarov O.O., Daminov B.T. Tursunova L.D.

Ташкентская медицинская академия

Қандли диабет билан касалланган генетик мойиллик бўлган беморларда диабетик нефропатия турли хил омилларнинг (метаболик, гемодинамик, нейроген ва токсик) ўзаро таъсири натижасида келиб чиқади. Диабет билан касалланган беморларда унинг учраш частотаси 50-60%ни ташкил қилади. Ушбу мақолада диабетик нефропатия ривожланишидаги метаболик омилларнинг аҳамияти баён этилган. Гипергликемия, дислипидемия, ортиқча парҳезли протеин каби метаболик омиллар мавжуд. Энг муҳими гипергликемияга алоҳида эътибор қаратилган. Бундан ташқари диабетик нефропатия келиб чиқиши билан боғлиқ бўлган тўртта механизм келтирилган, яни гликоциклик, ноорганик гликозилланиш, полиолли йўлнинг фаоллашуви, оксидловчи стресс каби омиллар диабетик нефропатия ривожланиш механизмида асосий ўринни эгаллайди. Шу сабабли ушбу асоратни даволаш мултифакториал бўлиши лозим.

Калит сўзлар: қандли диабет, диабетик нефропатия, микроальбуминурия, гипергликемия, дислипидемия, гликотоксиклик, полиолли йўлнинг фаоллашуви, оксидловчи стресс.

Diabetic nephropathy results from the interaction of various factors (metabolic, hemodynamic, neurogenic, and toxic ones) in a genetically predisposed diabetic patient. Up to 50% of diabetics are affected. This manuscript reviews the role of metabolic factor in the development of diabetic nephropathy. Metabolic factors like hyperglycemia, dyslipidemia and excess dietary protein intake are addressed. Special attention was paid to hyperglycemia. Four mechanisms associated with it are described, glucotoxicity, non-enzymatic glycosylation, polyol pathway activation and oxidative stress, all may contribute to development of nephropathy in patients with diabetes. Therefore it seems that also treatment of this complication should be multifactorial.

Key words: diabetes, diabetic nephropathy, microalbuminuria, hyperglycemia, dyslipidemia, glucotoxicity, non-enzymatic glycosylation, polyol pathway activation, oxidative stress.

Диабетическая нефропатия (ДН) – основная причина почечной недостаточности на конечной стадии, присутствующая примерно у 25-40% пациентов с давним диабетом, влияющим на функцию почек и обуславливающим дополнительный риск сердечно-сосудистых заболеваний и смерти [4-6]. ДН – хроническое заболевание, обычно характеризующееся прогрессирующей альбуминурией и снижением функции почек. Микроальбуминурия обычно развивается до макроальбуминурии в течение десятилетий [7-9]. Существенно, что клинически ДН не обнаруживается до тех пор, пока не возникнут значительные повреждения почек, что указывает на необходимость выявления биомаркеров на ранних стадиях.

Пик проявлений ДН наблюдается через 15-20 лет от начала диабета, через 25 лет заболевания диабетом частота ДН снижается почти на 30% [10-12]. Не у всех диабетиков микроальбуминурия развивается до макроальбуминурии [13,14], некоторые авторы даже сообщают о регрессе к нормоальбуминурии [15,16].

Современные методы лечения ДН включают строгий контроль гликемии и системные вмешательства по нормализации артериального давления, нацеленные на ренин-ангиотензиновую систему [17-

20]. Тем не менее, оптимальное кровяное давление и гликемический контроль обеспечивают частичную защиту, а также несколько снижают риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, постинвентивных почечных заболеваний и смерти на конечной стадии [21]. Предельные значения микро- и макроальбуминурии являются произвольными. При сахарном диабете 2-го типа риск нефропатии ниже на 33-72% [18,21]. Исследование ADVANCE показало, что хороший гликемический контроль с использованием гликозида (а также улучшение контроля артериального давления с периндоприлом и индапамидом) связан с 33% снижением риска возникновения новой или прогрессирования ранее имевшейся нефропатии [22]. Однако не понятно, существует ли пороговый уровень HbA1c, ниже которого прогресс нефропатии значительно замедляется. По некоторым данным, этот уровень равен приблизительно 8% [21,28]. Следует добавить, что гипергликемия также представляет собой фактор риска формирования хронического заболевания почек, а хороший гликемический контроль может задержать наступление конечной стадии почечной болезни [23-25].

По данным литературы, диабетическая нефропатия развивается у 20-40% пациентов с диабетом

[1-4]. Хотя патогенез диабетической нефропатии до конца не изучен, считают, что важную роль в ее развитии играют нарушения гемодинамики, а также метаболические факторы. Таким образом, диабетическая нефропатия – это результат взаимодействия между этими патофизиологическими механизмами, хотя основным патогенетическим фактором остается, конечно, гипергликемия.

Гипергликемия – важный фактор риска развития микроальбуминурии при СД как 1-го, так и 2-го типа [21,23,36]. Уменьшение уровня HbA1c на 1% связано с 37% снижением микрососудистых конечных точек [18]. При наличии микро- и макроальбуминурии метаболический контроль не играет большой роли, хотя показано вредное влияние высоких уровней глюкозы на скорость клубочковой фильтрации (СКФ) [7,19]. Более того, было продемонстрировано, что трансплантация поджелудочной железы реверсирует повреждение почек у пациентов с СД 2-го типа с ДН от легких до поздних стадий. Недавно были получены данные о важности интенсивного лечения СД для уменьшения микрососудистых осложнений [11].

Гипергликемия приводит к структурным и функциональным нарушениям у всех пациентов с диабетом [14,15]. У 20-30% лиц, генетически предрасположенных к почечной недостаточности, заболевание манифестирует быстрее, с яркими проявлениями. Прямая глюкозотоксичность реализуется через определенные сигнальные пути: внутриклеточные молекулярные взаимодействия, важнейшими компонентами которых являются протеинкиназа С и митогенактивируемые киназы, цитоплазматические белки Smad, Янус-киназа, передатчики сигнала и активаторы транскрипции STAT, регулятор трансляции mTOR, ядерные рецепторы PPAR α и PPAR γ [2,8]. Молекулярная активация сигнальных путей определяет основные патофизиологические процессы в почках при ДН: глюкозотоксичность, окислительный стресс, хроническое воспаление, фиброгенез [19,21].

В условиях гипергликемии в почках происходит активация синтеза фиброгенных факторов, таких как трансформирующий фактор роста Р-1 (ТФРР1), фактор некроза опухолей α (ФНО- α), фактор роста фибробластов, фактор роста эндотелия сосудов, при одновременном подавлении продукции антифиброгенных факторов (костный морфогенетический протеин 7, фактор роста гепатоцитов) [9,11,34,36]. Дисбаланс в экспрессии и активности фиброгенных и антифиброгенных факторов роста играет решающую роль в нарушении обмена компонентов внеклеточного матрикса и формировании гломерулярного и интерстициального фиброза при ДН [17,29].

Основным ферментом полиольного пути метаболизма глюкозы является альдоза, ductaze (AR). Более высокому метаболизму глюкозы и более высокому синтезу сорбита (особенно у гипергликемических субъектов) сопутствует снижение миоинотола в клубочковых клетках [34], аналогично нейронам. Механизм вклада сорбита в нефропатию (и нейропатию) до конца не ясен. На состояние почечных клеток в качестве осмотического факто-

ра могут оказывать изменяющиеся концентрация других осмотических соединений, например, содиума. Другим возможным механизмом является увеличение диацилсинтеза глицерина с последующей гиперфильтрацией. В немногих исследованиях ингибиторов альдозоредуктазы (polrestat, fidarestat, tolrestat), проведенных на животных и человеке, показаны гиперфильтрация и альбуминурия [36].

Термином «глюкозотоксичность» обозначают непосредственный токсический эффект высоких концентраций глюкозы на клетки и органы. В почках высокий уровень глюкозы увеличивает продукцию внеклеточного матрикса, количество мезангиальных клеток, влияет на экспрессию различных белков и цитокинов, ферментов. Наиболее важную роль при этом играют коллаген, ламинин и фибронектин [27], фактор роста β (TGF- β) [28] и матрицы металлопротеиназы [29].

Стойкая гипергликемия приводит к необратимым изменениям, в результате которых образуются так называемые передовые конечные продукты гликирования (AGE), которые, накапливаясь, оказывают токсическое воздействие на различные ткани. Суть этого процесса – формирование перекрестных связей между коллагена. Сшитый коллаген и другие белки устойчивы к разрушающим ферментам, например, металлопротеиназам. Кроме того, AGE могут улучшать синтез различных цитокинов [30]. У людей нефропротекторный эффект могут оказывать витамины В₁ и В₆ [32,35]. Благоприятное влияние ирбесартана при диабетической нефропатии можно отнести к его взаимодействию с AGE-рецептором и последующему ингибированию генерации свободных радикалов [33].

В последние годы в патогенезе диабетической нефропатии большая роль отводится окислительному стрессу. Доказано, что окислительный стресс и свободные радикалы участвуют в патогенезе диабетической нефропатии. Известно, что высокая гликемия может вызывать пролекарственную активность мезангиальных клеток, а активация метаболических путей ведет к образованию свободных радикалов. Окислительный стресс может быть вызван различными факторами, участвующими в патогенезе диабетической нефропатии, в том числе, например, AGE или элементами ренин-ангиотензиновой системы. Последние оба оказывают стимулирующее действие (индукцией рецептора ангиотензина AT1) или хином (путем активации рецептора ангиотензина AT2) на свободные радикалы и могут вызвать развитие нефропатии [27]. Следует, однако, отметить, что исследователи, проводившие изучение ингибирования свободных радикалов, не выявили клинически значимого влияния их на прогрессирование нефропатии [26].

Инсулинорезистентность может возникать независимо от гипергликемии. Отмечается, что уже до начала диабета у пациентов наблюдается избыточная масса тела, точнее висцеральное ожирение, которые связаны с периферической резистентностью к инсулину. Кажется, что резистентность к инсулину также может способствовать развитию диабетической

ческой нефропатии [19], особенно под влиянием высокого кровяного давления и дислипидемии.

Диабетическая дислипидемия обычно описывается как атерогенный кластер повышенной концентрации сыворотки VLDL-, с низкими уровнями холестерина HDL и высокой концентрацией LDL-холестерина с образованием так называемых малых плотных частиц IDL и гликоксилированных IDL-холестериновых частиц [10].

Гиперлипидемия – другой метаболический фактор прогрессирования ДН, характеризуется повышением содержания общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), снижением холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) [2,6,8,17].

У пациентов с сахарным диабетом высокий уровень холестерина в сыворотке связан с более быстрым прогрессированием диабетической нефропатии. Было также показано, что статины могут нормализовывать протеинурию и замедлять развитие заболевания почек при диабете, даже независимо эффекта липидного опускания [3]. Было установлено, что статины мешают пренилированию небольших GTP-связывающих белков Ras и Rho, ингибируя гены, что способствует уменьшению окислительного стресса и снижению синтеза цитокинов [14].

Высокое потребление белка увеличивает экскрецию альбумина. Тем не менее, ограничение потребления белка вряд ли достижимо даже в условиях контролируемого клинического испытания.

Нарушения обмена липидов при диабетической нефропатии частично вызваны повышенной протеинурией [20]. Считается, что диабетическая дислипидемия усугубляет диабетическую нефропатию [31]. Гликоксилированный IDL может, например, увеличивать проницаемость клубочковой базальной мембраны, повышает окислительный стресс или стимулирует мезангий [22].

Скрининг диабетической нефропатии производится путем измерения уровня альбумина в моче. Отклонения от нормы должны быть подтверждены в двух из трех проб, отобранных с интервалом от трех до шести месяцев. Кроме того, рекомендуется регулярно оценивать скорость клубочковой фильтрации для надлежащего скрининга нефропатии, потому что у некоторых пациентов наблюдается снижение СКФ, когда значения альбумина в моче находятся в пределах нормы. Двумя основными факторами риска развития диабетической нефропатии являются гипергликемия и артериальная гипертензия, но большое значение имеет также генетическая предрасположенность к диабету как 1-го, так и 2-го типа. Однако ДН развивается только примерно у 40% пациентов, даже при наличии гипергликемии и повышенного АД в течение длительного периода времени. Это наблюдение позволяло специалистам выдвинуло идею о том, что ДН будет развиваться только в восприимчивой группе пациентов [16-18]. Кроме того, семейные исследования подтвердили генетический вклад в развитие

ДН при СД как 1-го, так и 2-го типа [29,35]. При наличии ДН факторы прогрессирования способствуют этого состояния эволюции до более продвинутых стадий. Существует доказательство того, что некоторые факторы, участвующие в развитии протеинурии, также являются общими для потери СКФ [14].

Другими факторами риска являются курение, дислипидемия, протеинурия, клубочковая гиперфильтрация и диетические факторы. Нефропатия у лиц с диабетом 2-го типа характеризуется утолщением клубочковых и трубчатых базальных мембран с прогрессирующим мезангиальным расширением (диффузным или узелковым), приводящим к прогрессирующему уменьшению поверхности клубочковой фильтрации. Одновременно возникают интерстициальные морфологические изменения и гиалинизация афферентных и эфферентных клубочковых артериол. По-видимому, аномалии подоцитов также участвуют в процессе гломерулосклероза.

У пациентов с диабетом 2-го типа поражения почек являются гетерогенными и более сложными, чем у людей с диабетом 1-го типа. Лечение диабетической нефропатии основано на воздействии нескольких факторов риска. Цель лечения – замедление развития или прогрессирования заболевания и снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний у субъекта. Достижение наилучшего метаболического контроля, лечение гипертензии (<130/80 мм рт. ст.) и дислипидемии (холестерин ЛПНП <100 мг/дл) с использованием препаратов, блокирующих систему ренин-ангиотензин-альдостерон, являются эффективными стратегиями предотвращения развития микроальбуминурии, снижающими сердечно-сосудистую смертность у пациентов с диабетом.

Многочисленными исследованиями показано большое значение клубочковой фильтрации (СКФ) и альбуминурии с повышенным уровнем HbA1c [16-19]. Микроальбуминурия – самое раннее клиническое проявление диабетической гломерулопатии. Метаболические механизмы, активированные гипергликемией, гликированными белками, гемодинамическими факторами и окислительным стрессом, являются основными путями формирования ДН на молекулярном уровне [8,20]. При этом ТФРР1 определяется как самый значимый медиатор накопления компонентов мезангиального внеклеточного матрикса и развития почечной гипертрофии, а основным медиатором прогрессирования диабетической альбуминурии признается подоцит-выделяемый сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) – фактор проницаемости и ангиогенеза, экспрессия которого существенно увеличена при ДН [16,18]. Уменьшение количества подоцитов и их плотности под действием апоптоза, истончение клубочковой базальной мембраны с измененной структурой матрикса и снижение продукции нефрина в щелевой диафрагме с процессом сглаживания ножек подоцитов – все вместе составляет феномен диабетической подоцитопатии, которая клинически проявляется как альбуминурия и протеинурия [10,11]. Эти процессы опосредованы AT-II, локальная концентра-

ция которого стимулируется гипергликемией, механическим растяжением и протеинурией. AT-II в свою очередь стимулирует подоцит высвобождаемый VEGF, подавляет экспрессию нефрина и увеличивает продукцию ТФРР1, что ускоряет апоптоз подоцитов и формирование гломерулосклероза. Затем протеинурия может включать в тубулярных клетках генетическую программу, ведущую к тубулоинтерстициальному воспалению, фиброзу и тубулярной атрофии. Более того, AT-II также стимулирует захват ультрафильтрованных протеинов в канальцевых клетках и продукцию провоспалительных и профибротических цитокинов в почках. Происходит миграция макрофагов и других воспалительных клеток в тубулоинтерстициальное пространство [16-19].

Увеличенный синтез и сниженный метаболизм белков внеклеточного матрикса в тубулярных клетках и интерстициальных фибробластах усиливают интерстициальный фиброз. Причем в условиях высокой местной концентрации AT-II и ТФРР1 тубулярные клетки могут изменять свой фенотип и становиться фибробластами – процесс, называемый переходом эпителия в мезенхиму (EMT), который приводит к интерстициальному фиброзу и тубулярной атрофии из-за потери эпителиальных клеток [26,27,29].

Было высказано и другое объяснение развития альбуминурии при ДН, которое, прежде всего, включает нарушения в тубулярном обращении (реабсорбции) ультрафильтрованных белков, но эти изменения не являются строго обязательными в изменении возможностей гломерулярного ультрафильтрационного барьера [30].

Учитывая изложенное, факторы роста можно рассматривать как перспективные диагностические маркеры и потенциальные мишени для нефропротекции при диабетическом поражении почек [22,25,28]. Показано, что блокада рецепторов ТФРР1 тормозит индуцированный высоким уровнем глюкозы синтез коллагена подоцитами [18,23]. Активизация синтеза коллагена и других компонентов матрикса (фибронекина, ламинина), ТФРР1 способствует развитию гипертрофии клубочков, утолщению базальных мембран и экспансии мезангия при СД. Обнаружено, что введение антител к ТФРР1 уменьшает синтез компонентов внеклеточного матрикса, выраженность морфологических изменений в клубочках и предупреждает снижение функции почек у животных с экспериментальным диабетом [24].

Установлено, что содержание ФНО- α в крови у больных СД 2-го типа выше при наличии нефропатии [11]. При этом уровень ФНО- α прямо коррелирует с альбуминурией и обратно с СКФ [33,36]. Содержание растворимых рецепторов ФНО- α (sTNFR1 и sTNFR2) в плазме крови у больных СД 2-го типа с микроальбуминурией и протеинурией выше, чем при нормальной экскреции альбумина. При этом уровень sTNFR2 рассматривается как предиктор снижения СКФ [35].

Нужно учитывать, что бессимптомное течение ДН на ранних стадиях СД приводит к ее запоздалой диагностике. Поэтому у всех больных СД рекомендуется проведение ежегодного скрининга для раннего выявления ДН (анализ крови на креатинин с

расчетом СКФ и анализ мочи). При ДН и выраженном снижении СКФ замедляется выведение ряда сахароснижающих препаратов, уменьшается скорость катаболизма инсулина в почках, поэтому особое внимание следует уделять подбору адекватного режима дозирования инсулина и сахаропонижающих средств, чтобы избежать развития гипогликемических состояний [11,14].

На ранних стадиях ДН возможно выявление повышенной СКФ (более 140 мл/мин на 1,73 м²), которая при прогрессировании почечной дисфункции снижается. В настоящее время для расчета СКФ рекомендуется использовать специальные формулы (у взрослых СКД-EPI, MDRD; у детей формулу Шварца) с учетом концентрации креатинина крови. Кроме того, могут использоваться современные методы радионуклидной визуализации почек с определением СКФ и объема функционирующей ткани органа [24].

Главным условием успешной терапии ДН является оптимальное своевременное лечения СД [8,11,14]. Существенное значение имеет нормализация системного артериального давления и липидного метаболизма.

Таким образом, в настоящее время имеются достаточно убедительные свидетельства, что базовые патофизиологические механизмы, ведущие к развитию и прогрессированию ДН, одинаковы при обоих типах СД. Поэтому важно иметь точные представления, особенно в отношении профилактики ДН при СД, чтобы избежать прогрессирования до терминальной почечной недостаточности. Кроме того, прямая связь ДН с сердечно-сосудистыми осложнениями делает необходимым проведение интенсивного, раннего управления факторами риска. Изучение ДН сильно эволюционировало в отношении ее патофизиологии, стадий поражения почек и особенно доступных терапевтических инструментов. Раннее выявление ДН, многофакторный подход, нацеленный на основные факторы риска (гипергликемия, гипертензия, дислипидемия и курение), и использование ренопротективных агентов, таких как лекарства, действующие на систему ренин-ангиотензин-альдостерон, могут задерживать прогрессирование заболевания почек при СД, кроме снижения сердечно-сосудистой смертности.

Наконец, очевидно, что понимание патогенеза диабетической нефропатии приведет к разработке ряда новых методов лечения, способных обратить вспять прогрессирование почечной дисфункции, которая возникает при этом расстройстве.

Литература

1. Андреев И.Л., Назарова Л.И. Горький сахар диабета // Вестн. РАМН. – 2014. – Т. 84, №2. – С. 170-175.
2. Ансари Н.А., Рашид З. Неферментативное гликирование белков: от диабета до рака // Биомедицинская химия. – 2010. – Т. 56, №2. – С. 168-178.
3. Парфенова Е.В., Ткачук В.А. Влияние гипергликемии на ангиогенные свойства эндотелиальных и прогениторных клеток сосудов // Вестн. РАМН. – 2012. – №1. – С. 38-44.
4. Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика; Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. – М.: Мед. информ. агентство, 2011.

5. Шестакова М.В. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек: современная диагностика и лечение // Вестн. РАМН. – 2012. – №1. – С. 45-49.
6. Шестакова М.В., Чугунова Л.А., Шамхалова М.Ш., Дедов И.И. Диабетическая нефропатия: достижения в диагностике, профилактике, лечении // Сахарный диабет. – 2005. – №3. – С. 22-24.
7. Adler A.I., Stratton I.M., Neil H.A.W. et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study // Brit. Med. J. – 2000. – Vol. 321. – P. 412-419.
8. ADVANCE Collaborative Group: Patel A., MacMahon S., Chalmers J. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes // New Engl. J. Med. – 2008. – Vol. 358 (24). – P. 2560-2572.
9. Araki S., Haneda M., Sugimoto T. et al. Factors associated with frequent remission of microalbuminuria in patients with type 2 diabetes // Diabetes. – 2005. – Vol. 54, №10. – P. 2983-2987.
10. Arora M.K., Singh U.K. Molecular mechanisms in the pathogenesis of diabetic nephropathy: an update // Vasc. Pharmacol. – 2013. – Vol. 58, №4. – P. 259-271.
11. Baynes J.W., Thorpe S.R. (Role of oxidative stress in diabetic complications: a new perspective on an old paradigm // Diabetes. – 1999. – Vol. 48. – P. 1-9.
12. Beckman J.A., Creager M.A., Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management // J. A. M. A. – 2002. – Vol. 287 (19). – P. 2570-2581.
13. Brosius F.C., Pennathur S. How to find a prognostic biomarker for progressive diabetic nephropathy // Kidney Int. – 2013. – Vol. 83, №6. – P. 996-998.
14. Cao Z., Bonnet F., Davis B. et al. Additive hypotensive and antialbuminuric effects of angiotensin converting enzyme inhibition and angiotensin receptor antagonism in diabetic spontaneously hypertensive rat // Cl. Sci. (Colch). – 2001. – Vol. 100. – P. 591-599.
15. Dronavalli S., Duka I., Bakris G.L. The pathogenesis of diabetic nephropathy // Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab. – 2008. – Vol. 4, №8. – P. 444-452.
16. Forbes J.M., Fukami K., Cooper M.E. Diabetic nephropathy: where hemodynamics meets metabolism // Exp. Clin. Endocrinol. Diab. – 2007. – Vol. 115, №2. – P. 69-84.
17. Han H.J., Choi H.J., Park S.H. High glucose inhibits glucose uptake in renal proximal tubule cells by oxidative stress and protein kinase C // Kidney Int. – 2000. – Vol. 57. – P. 918-926.
18. Hidalgo F.J., Zamora R. Interplay between the maillard reaction and lipid peroxidation in biochemical systems // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 2005. – Vol. 1043. – P. 319-326.
19. International Diabetes Federation. IDF diabetes atlas. 7th edition, 2015. <http://www.diabetesatlas.org/across-the-globe.html> (access date: 01.02.2017).
20. Kelly D.J., Allen T.J., Cooper M.E. Experimental diabetic nephropathy: Is it relevant to the human disease // Nephrology. – 2000. – Vol. 5. – P. 177-185.
21. Keynan S., Hirshberg B., Levin-Iaina N. et al. Renal nitric oxide production during the early phase of experimental diabetes mellitus // Kidney Int. 2000. – Vol. 58. – P. 740-747.
22. Konner A.S., Bruning J.C. Selective insulin and leptin resistance in metabolic disorders // Cell. Metab. – 2012. – Vol. 16, №2. – P. 144-152.
23. Park L., Raman K.G., Lee K.J. et al. Suppression of accelerated diabetic atherosclerosis by the soluble receptor for advanced glycation endproducts // Nat. Med. – 1998. – Vol. 4. – P. 1025-1031.
24. Prkacin I., Bulum T. Glomerular hyperfiltration and diabetic nephropathy // Acta Med. Croat. – 2012. – Vol. 66 (Suppl. 2). – P. 37-41.
25. Reidy K., Kang H.M., Hostetter T., Susztak K. Molecular mechanisms of diabetic kidney disease // J. Clin. Invest. – 2014. – Vol. 124, №6. – P. 2333-2340.
26. Reutens A.T. Epidemiology of diabetic kidney disease // Med. Clin. North Amer. – 2013. – Vol. 97, №1. – P. 1-18.
27. Ritz E. Clinical manifestations and natural history of diabetic kidney disease // Med. Clin. North Amer. – 2013/ – Vol. 97, №1. – P. 19-29.
28. Robinson T.W., Freedman B.I. Assessing glycemic control in diabetic patients with severe nephropathy // J. Ren. Nutr. – 2013. – Vol. 23, №3. – P. 199-202.
29. Satirapoj B. Nephropathy in diabetes // Adv. Exp. Med. Biol. – 2012. – Vol. 771. – P. 107-122.
30. Stratton I.M., Adler A.I., Neil H.A.W. et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study // Brit. Med. J. – 2000. – Vol. 321. P. 405-412.
31. Sun Y.M., Su Y., Li J., Wang L.F. Recent advances in understanding the biochemical and molecular mechanism of diabetic nephropathy // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2013. – Vol. 433, №4. – P. 359-361.
32. Thuraisingham R.C., Nott C.A., Dodd S.M., Yaqoob M.M. Increased nitrotyrosine staining in kidneys from patients with diabetic nephropathy // Kidney Int. – 2000. – Vol. 57. – P. 1968-1972.
33. Wada J., Makino H. Inflammation and the pathogenesis of diabetic nephropathy // Clin. Sci. (L.). – 2013. – Vol. 124, №3. – P. 139-152.
34. Wolf G. New insights into the pathophysiology of diabetic nephropathy: from haemodynamics to molecular pathology // Europ. J. Clin. Invest. – 2004. – Vol. 34, №12. – P. 785-796.
35. Yamagishi S., Fukami K., Ueda S., Okuda S. Molecular mechanisms of diabetic nephropathy and its therapeutic intervention // Curr. Drug Targets. – 2007. – Vol. 8, №8. – P. 952-959.
36. Zhang S.L., Filep J.G., Hohman T.C. et al. Molecular mechanisms of glucose action on angiotensinogen gene expression in rat proximal tubular cells // Kidney Int. – 1999. – Vol. 55. – P. 454-446.

РОЛЬ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ПРИ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ

Жабборов О.О., Даминов Б.Т.

Диабетическая нефропатия обусловлена взаимодействием различных факторов (метаболических, гемодинамических, нейрогенных и токсических) у лица, генетического предрасположенного к диабету. Частота встречаемость до 50-60% у диабетиков. Известно, что метаболические факторы, такие как гипергликемия, дислипидемия и избыток диетического белка, играют в развитии диабетической нефропатии большую роль. Описаны четыре связанных с ними механизма: глюко-токсичность, неферментативное гликозилирование, активация пути полиола и окислительный стресс. Очевидно, что лечение этого осложнения должно быть многофакторным.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая нефропатия, микроальбуминурия, гипергликемия, дислипидемия, глюко-токсичность, неферментативное гликозилирование, активация пути полиола, окислительный стресс.