

Почечные исходы бариатрических операций у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа

И.И. ЛАРИНА, А.С. СЕВЕРИНА, М.Ш. ШАМХАЛОВА, М.В. ШЕСТАКОВА

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

В статье приведен обзор литературы, посвященной проблеме влияния бариатрических операций на течение диабетической нефропатии у больных сахарным диабетом 2-го типа после достижения хирургически индуцированной ремиссии. Показаны положительные аспекты радикальной лечебной тактики, такие как снижение уровня креатинина, уменьшение альбуминурии, увеличение скорости клубочковой фильтрации, нормализация гликемии и артериального давления, прямое влияние «инкретинового эффекта» на почки. Представлены описания предполагаемых на настоящий момент патогенетических механизмов, участвующих в достижении наблюдаемого улучшения микрососудистых осложнений диабета, а именно – диабетической болезни почек.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, осложнения, морбидное ожирение, бариатрические операции, хроническая болезнь почек, глюкагоноподобный пептид 1-го типа, рецептор(ы) глюкагоноподобного пептида-1, инкретины.

Renal experiences of bariatric surgery in patients with type 2 diabetes mellitus

I.I. LARINA, A.S. SEVERINA, M.S. SHAMKHALOVA, M.V. SHESTAKOVA

National Endocrinology Research Center, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

The review addresses the questions of the literature devoted to the problem of the influence of bariatric surgery on the course of diabetic nephropathy in patients with diabetes mellitus type 2 after achieving a surgically induced remission. This approach was shown to have positive aspects, such as decrease in creatinine, decrease in albuminuria, an increase in GFR, normalization of glycemia and blood pressure, "incretin effect"s influence on the kidneys. Descriptions of the currently expected pathogenetic mechanisms involved in achieving the observed improvement in microvascular complications of diabetes, namely diabetic kidney disease, are also described in details.

Keywords: diabetes mellitus type 2, complications, morbid obesity, bariatric surgery, chronic kidney disease, glucagon-like peptide-1, glucagon-like peptide-1 receptor, incretins.

АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
АКС – альбумин-креатининовое соотношение
БПШ – билиопанкреатическое шунтирование
ГИП – гастроинтестинальный пептид
ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид 1
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИМТ – индекс массы тела
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
СД – сахарный диабет
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
СНС – симпатическая нервная система
СРБ – С-реактивный белок
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
СЭА – скорость экскреции альбумина

ТПН – терминальная почечная недостаточность
ХБП – хроническая болезнь почек
цАМФ – циклический аденозинмонофосфат
иДПП4 – ингибиторы дипептидилпептидазы 4 типа
AGB – регулируемое бандажирование желудка (Adjustable Gastric Banding)
CCL – хемокин-лиганд
MCP – моноцитарный хемоаттрактантный протеин
MIF – фактор ингибирования миграции макрофагов
NHE – натрий-протонный антипортер
PKA – протеинкиназа А
RYGB – гастроэнтероанастомоз по Ру (Roux-en-Y gastric bypass)
VG – вертикальная резекция желудка (Vertical Gastrectomy)
VSG – вертикальная рукавная гастропластика, или слив-резекция

Ожирение становится большой проблемой для национальных систем здравоохранения в ряду неинфекционных заболеваний, ассоциированных со значительными обременениями для общества. Наряду с сахарным диабетом (СД) и артериальной гипертензией (АГ) ассоциированное с ними ожирение стоит в ряду значимых факторов риска почечной дисфункции и даже терминальной почечной недостаточности (ТПН). В общей популяции ожирение приводит к почечной дисфункции и повышенному риску развития хронической болезни почек (ХБП). Возможные механизмы развития почечной патологии при ожирении включают гемодинамические, метаболические, провоспалительные, гормональные изменения независимо от СД и АГ (рис. 1).

Висцеральное ожирение с последующей компрессией почек приводит к повышенной реабсорбции натрия в петле Генле и снижению его доставки к *macula densa*, что через

тубулогломерулярную обратную связь определяет снижение резистентности афферентной артериолы, усиление почечного кровотока, скорости клубочковой фильтрации (СКФ), секреции ренина. Повышенная СКФ стремится к восстановлению баланса натрия, однако этот компенсаторный механизм ведет к повышению напряжения гломерулярной стенки и гломерулярной гипертрофии с последующим гломерулосклерозом и, в конечном счете, утрате нефронов.

Число нефронов вполне определено при рождении (у здоровых – от 230 тыс. до 1,8 млн), и отдельный нефрон при повышении массы тела может увеличиться соответственно метаболическим запросам. Следуя этой логике, индивидуумы с малой массой тела при рождении (с относительной олигонефронией) должны быть подвержены наибольшему риску гломерулярной гипертрофии при ожирении. В этом отношении пренатальные факторы питания

Бариатрическая хирургия

В мае 2016 г. Международная федерация диабета (International Diabetes Federation), Американская ассоциация диабетологов (American Diabetes Association) официально одобрили бариатрическую хирургию как полноценный метод лечения СД2, приводящий к ремиссии заболевания наравне с сахароснижающими препаратами и инсулином [15, 16].

Традиционно все бариатрические операции в зависимости от их влияния на анатомию желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) разделены на три группы: рестриктивные [вертикальная рукавная гастропластика, или слив-резекция (VSG), регулируемое бандажирование желудка (adjustable gastric banding – AGB), гастропликация и др.], шунтирующие и комбинированные [гастрошунтирование (GB, в том числе RYGB), билиопанкреатическое шунтирование (БПШ), SADI-шунтирование]. Стоит отметить, что за прошедшие несколько лет достигнуто лучшее понимание метаболических изменений, происходящих в организме человека после бариатрических операций. Поэтому данная классификация хирургических вмешательств, согласно клиническим рекомендациям по бариатрии, в настоящее время не отражает весь уровень знаний о метаболических эффектах операций [17–21].

Классически основу раннего метаболического эффекта при применении рестриктивных методик составляет формирование перехода на низкокалорийную диету, а при вертикальной гастропластике – дополнительное подавление аппетита вследствие удаления гастрин-продуцирующей зоны желудка. Эффекты, обусловленные снижением массы тела, в том числе за счет висцеральных жировых депо, развиваются с течением времени.

Шунтирующая и комбинированная техника, кроме ограничения объема желудка, позволяет сформировать условия искусственной мальабсорбции за счет избирательного исключения отделов ЖКТ из процесса пищеварения [19, 20, 22].

RYGB, AGB и VSG выполняются наиболее часто, поскольку позволяют достичь снижения массы тела на 20–35% от исходной [12, 23, 24]. Однако БПШ и шунтирование SADI считаются более эффективными в отношении достижения ремиссии СД2.

Регулируемое бандажирование желудка (AGB) предусматривает деление желудка на две части по типу «песочных часов» посредством специальных регулируемых манжет, позволяющих варьировать диаметр соустья между частями желудка и, следовательно, снижение массы тела [4, 20, 22].

Эффективность данного типа операции в отношении достижения ремиссии СД2 впервые продемонстрирована в двухлетнем рандомизированном контролируемом исследовании J. В. Dixon и соавт. в 2008 г. [4, 25].

Продольная (вертикальная, рукавная) резекция желудка (VG) – удаление большей части желудка, расположенной в зоне большой кривизны, с сохранением кардиального сфинктера и привратника. Изначально данный тип операции предложен в качестве первого этапа RYGB для пациентов с выраженным морбидным ожирением или клинически нестабильных пациентов [13, 26]. В некоторых систематических обзорах и метаанализах сообщалось о достижении ремиссии СД2 в раннем послеоперационном периоде у 70–80% пациентов [4, 24, 26, 27].

Желудочное шунтирование (Gastric Bypass, в том числе RYGB). Цель методики – сформировать обходной путь для прохождения пищевого комка с исключением из пищеварительного процесса большей части желудка, двенадцати-

типтерстной и начального отдела тощей кишки, что и обуславливает мальабсорбтивный компонент. Модификация гастроэнтероанастомоза по Ру (RYGB) – один из наиболее часто применяемых типов данной операции в настоящее время. В проспективном исследовании G. Mingrone и соавт. двухлетней частичной ремиссии после процедуры RYGB достигали до 75% пациентов в сравнении с консервативной схемой лечения, при которой достижения ремиссии не наблюдалось [28, 30]. По данным P. R. Schauer и соавт., достижение уровня гликированного гемоглобина 6% в течение 12 мес после RYGB наблюдалось у 42% в сравнении с 12% пациентов, получающих стандартную терапию [29, 30].

Билиопанкреатическое шунтирование относится к комбинированным операциям и сочетает в себе рестриктивный компонент – уменьшение объема желудка и шунтирующий компонент – реконструкцию тонкой кишки, направленную на уменьшение всасывания компонентов пищи.

Выполняются два типа операций: БПШ (отведение) по Scopinaro и модификация БПШ с выключением двенадцатиперстной кишки по Hess-Maurceau. Модификация Scopinaro сопровождается частым развитием пептических язв, кровотечений, выраженным демпинг-синдромом, в связи с чем в настоящее время применяется редко [5, 20, 22, 25]. Частота достижения ремиссии СД2 после БПШ независимо от типа используемой методики варьирует от 85 до 96% [4].

Стоит отметить, что в настоящее время находит применение более совершенная техника двенадцатиперстно-подвздошного шунтирования с одним анастомозом и рукавной гастрэктомией – SADI (Single Anastomosis Duodeno-Ileal-bypass, или SADI-S, (Single Anastomosis Duodeno-Ileal-bypass + Sleeve), сохраняющая основные патогенетические принципы БПШ при условии нивелирования коморбидных состояний [23, 24, 31].

Результаты исследований по влиянию хирургического лечения ожирения у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа на течение нефропатии

Эффекты именно бариатрической хирургии в отношении почечной функции, и особенно – ДН, все больше становятся предметом исследований [7, 32]. Следует отметить, что отдельным пациентам с продвинутой стадией ХБП, в том числе диализным пациентам, включенным в лист ожидания трансплантации, предлагается проведение бариатрических операций с целью подготовки к трансплантации почки [33–36].

Большое внимание научного сообщества привлекло проспективное сравнительное нерандомизированное исследование SOS (Swedish Obesity Study), по результатам которого выявлена корреляция бариатрической хирургии как метода коррекции массы тела с большей долей развития ремиссии СД2 и снижением риска развития поздних осложнений. В исследование включены 4047 пациентов с индексом массы тела (ИМТ) ≥ 34 кг/м² для мужчин и ≥ 38 кг/м² для женщин. Участников разделили на две группы: группа метаболического контроля, получающая медикаментозное лечение диабета и ожирения (2037 человек, из них 260 больных СД2), и группа хирургического лечения (2010 человек, в том числе 343 больных СД2). Пациенты обеих групп проходили обследование с одинаковой частотой: за 4 нед до оперативного лечения; через 0,5 года, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10 и 15 лет. Первичной конечной точкой определена общая смертность, в качестве вторичных конечных точек выбраны ремиссия СД2 и осложнения СД. Критериями ремиссии диабета определены: уровень глюкозы в крови ниже 110 мг/дл при полной отмене сахароснижающей терапии [37–40].

В части исследования SOS L.M.S. Carlsson и соавт. [37] ретроспективно изучались 15-летние показатели альбуминурии у 1498 пациентов, подвергшихся бариатрической операции (AGB – 18%, VG – 69% и RYGB – 13%), и 1610 пациентов контрольной группы. Все пациенты исходно не имели альбуминурии. Стоит отметить, что большинство метаболических параметров участников хирургической группы отличались от группы контроля, в том числе они имели более высокий средний ИМТ, а также долю пациентов с факторами риска альбуминурии (СД2, АГ и курение) [37].

В контрольной группе в течение 15 лет наблюдения не отмечалось значительной потери массы тела. Напротив, средняя потеря массы тела в группе бариатрической хирургии составляла 25% через 1 год, затем после частичного набора веса средняя потеря массы тела на сроке 15 лет наблюдения составила 16%. За время наблюдения альбуминурия развилась у 246 участников контрольной группы и у 126 участников в группе бариатрической хирургии, что соответствовало показателям заболеваемости 20,4 и 9,4 на 1000 человеко-лет. Все три типа бариатрических операций связаны со снижением частоты альбуминурии. В сравнении между подгруппами отмечено, что показатели риска для альбуминурии при AGB и VG составляли 1,62, а для подгруппы RYGB – 1,54 [4, 37].

В конечном счете, в ходе длительного наблюдения SOS показано, что бариатрическая хирургия ассоциирована с более низкой частотой развития альбуминурии (>50%) в сравнении с консервативным лечением ожирения при отсутствии альбуминурии до проведения операции. Несмотря на то что с применением методики желудочного шунтирования достигнута наиболее значимая потеря массы тела, профилактический эффект ее в отношении альбуминурии не отличался от результатов рестриктивных методик (AGB, VG), но это следует интерпретировать с осторожностью, поскольку в цели данного исследования не включалось обнаружение подобных различий [37–40] (рис. 2).

А. Iasonelli и соавт. в течение 10 лет изучали влияние БПШ на экскрецию альбумина с мочой и СКФ у 50 пациентов с СД2 и ожирением в сравнении с консервативной сахароснижающей терапией. Первичная конечная точка исследования – относительное процентное изменение СКФ (отношение разницы между конечными и базовыми значениями по исходной величине $[\Delta, \%]$). Повышенный уровень креатинина в сыворотке наблюдался у 39,3% пациентов в группе консервативной терапии по сравнению с 9% пациентов в группе хирургического лечения. Хотя 14,3% пациентов в контрольной группе (по сравнению с 31,8% пациентов в группе БПШ) имели микроальбуминурию в начале исследования, по прошествии двух лет наблюдения ее частота увеличилась до 28,6%, тогда как в группе бариатрической хирургии частота микроальбуминурии снизилась до 9,1%. В конце наблюдения ни у кого из группы БПШ не выявлено микроальбуминурии, тогда как в контрольной группе ситуация еще больше ухудшилась. В конечном счете у 50% пациентов контрольной группы, исходно не имевших нефропатии, она зарегистрирована в конце наблюдения в сравнении лишь с 9% из группы БПШ [4, 41].

В проспективном исследовании W.K. Fenske и соавт. выявлено положительное влияние бариатрических операций на почечную функцию в раннем (4 нед) и позднем (12 мес) послеоперационных периодах [44]. Пациентам проводилось бандажирование желудка (AGB; $n=13$), RYGB ($n=10$) или VG ($n=11$). Учитывая способность жировой ткани самостоятельно секретировать биологически активные вещества и провоспалительные факторы в задачи исследования входило оценить динамику воспалительных

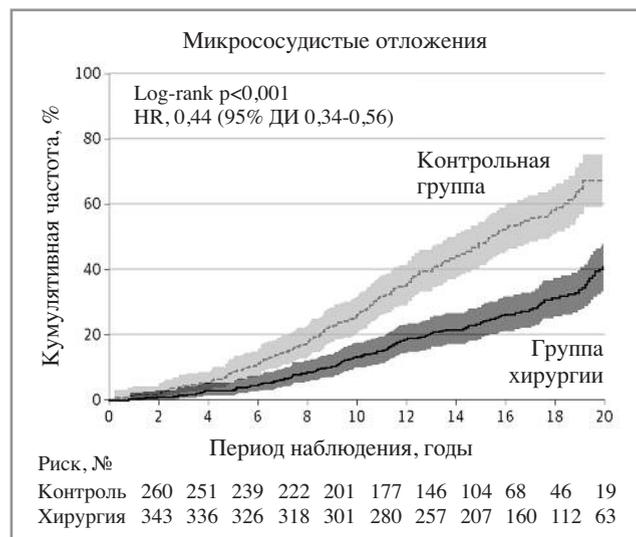


Рис. 2. Кумулятивная частота микрососудистых осложнений СД в группе хирургии и в контрольной группе. Среднее время наблюдения составляло 17,6 года в группе контроля и 18,1 года в хирургической группе. Адаптировано из [40].

маркеров: С-реактивный белок (СРБ), фактор ингибирования миграции макрофагов (MIF) [12], моноцитарный хемотактантный протеин (MCP) -1 [42] и хемокин-лиганд 18 (CCL-18), CCL-15 [43]. Значительное снижение их уровней на каждом этапе наблюдения во всех трех подгруппах напрямую коррелировало с потерей массы тела ($p<0,05$). У пациентов с исходным нарушением фильтрационной функции почек (цистатин С >0,8 мг/л) отмечалось заметное улучшение только через 12 мес после операции (снижение уровня креатинина в сыворотке с $74,4\pm 2,2$ до $60\pm 1,1$ мкмоль/л, увеличение СКФ с $67,4\pm 1,0$ до $85,0\pm 2,0$ мл/мин/1,73 м²). Из 34 пациентов у 19 с исходным соотношением альбумин/креатинин <2,5 мг/ммоль отмечалось улучшение либо отсутствие динамики через 12 мес после операции. У остальных 15 из 34 пациентов с исходным альбумин-креатининовым соотношением (АКС) >2,5 мг/ммоль (5 – с AGB, 5 – с RYGB и 5 – с VG) маркеры почечной функции значительно улучшились вне зависимости от типа хирургической методики [4, 44, 45].

S.A. Brethauer и соавт. сообщили о результатах пятилетнего наблюдения за пациентами с СД2 после перенесенной бариатрической операции (162 – с RYGB, 32 – с AGB, 23 – с VG) в период с 2004 по 2007 г. Из 19 пациентов с исходной альбуминурией (включая два случая макроальбуминурии) ДН регрессировала у 10 (53%) и оставалась стабильной у 9 (47%) пациентов без отрицательной динамики. В одном случае макроальбуминурии на начальном этапе произошло разрешение ДН, а во втором – альбуминурия регрессировала до диапазона микроальбуминурии. В этой когорте отмечалось снижение уровня креатинина по сравнению с исходными значениями на $0,05\pm 0,2$ мг/дл ($p=0,039$) [4, 46].

Н.М. Heneghan и соавт. проводили наблюдение за 52 пациентами с ожирением и СД2 в течение 5 лет после бариатрической операции. Нефропатия диагностирована у 37,6% пациентов до хирургического вмешательства. Из них у 58,3% пациентов наблюдалась нормализация альбуминурии за средний срок наблюдения до 66 мес (диапазон 60–92 мес). Среди пациентов, исходно не имеющих диагноза ДН, развитие микроальбуминурии наблюдалось не ранее чем через 5 лет после оперативного лечения и всего у 25% пациентов [20, 33].

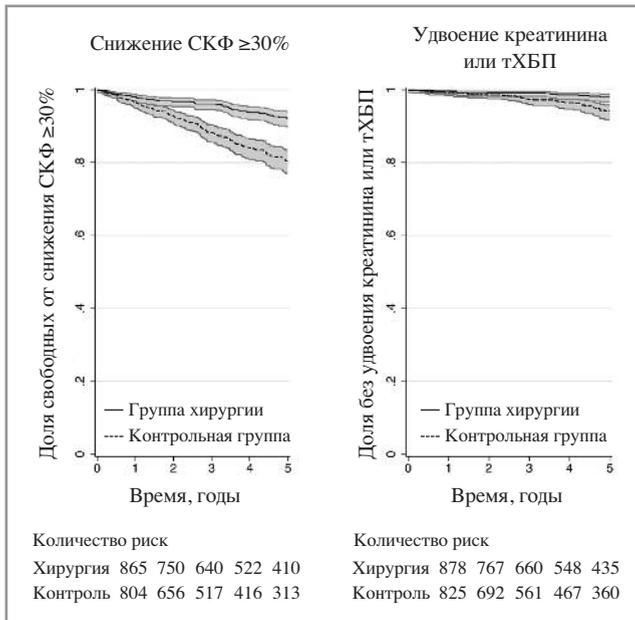


Рис. 3. Кривые Каплана–Майера, оценивающие время до развития почечных исходов в группе хирургического лечения и контрольной группе. Адаптировано из [48]. Снижение СКФ $\geq 30\%$ определяли как обнаружение в амбулаторном порядке снижения СКФ на $\geq 30\%$ ниже, чем исходное значение СКФ.

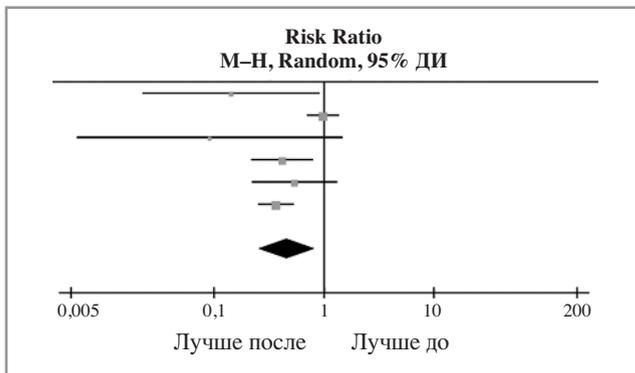


Рис. 4. Гломерулярная гиперфильтрация до и после бариатрии у пациентов с ожирением (метаанализ из 30 наблюдательных исследований). Адаптировано из [7].

В 4-летнем наблюдении В. Jose и соавт. за 25 пациентами с морбидным ожирением после БПШ наряду со снижением массы тела выявлено значительное снижение уровня креатинина и повышение СКФ: креатинин сыворотки уменьшился на 16,2 мкмоль/л ($SD=19,57$), в то время как СКФ увеличилась на 10,6 мл/мин/1,73 м² ($SD=15,45$) [4, 47].

В сравнительном исследовании А.Р. Chang и соавт. выявлено, что у 985 пациентов с ИМТ >30 кг/м², перенесших бариатрическую операцию, риск снижения СКФ $\geq 30\%$ на 58% ниже, а риск удвоения креатинина или развития терминальной ХБП (снижение СКФ <15 мл/мин/1,73 м² или состояние, требующее проведения диализа или трансплантации) – на 57% ниже при сравнении с 985 пациентами группы контрольного наблюдения [48]. (рис. 3)

В метаанализе К. Li и соавт., включавшем данные 30 наблюдательных исследований, выявлено статистически значимое снижение альбуминурии, протеинурии и уменьшение гломерулярной гиперфильтрации у пациентов, перенесших

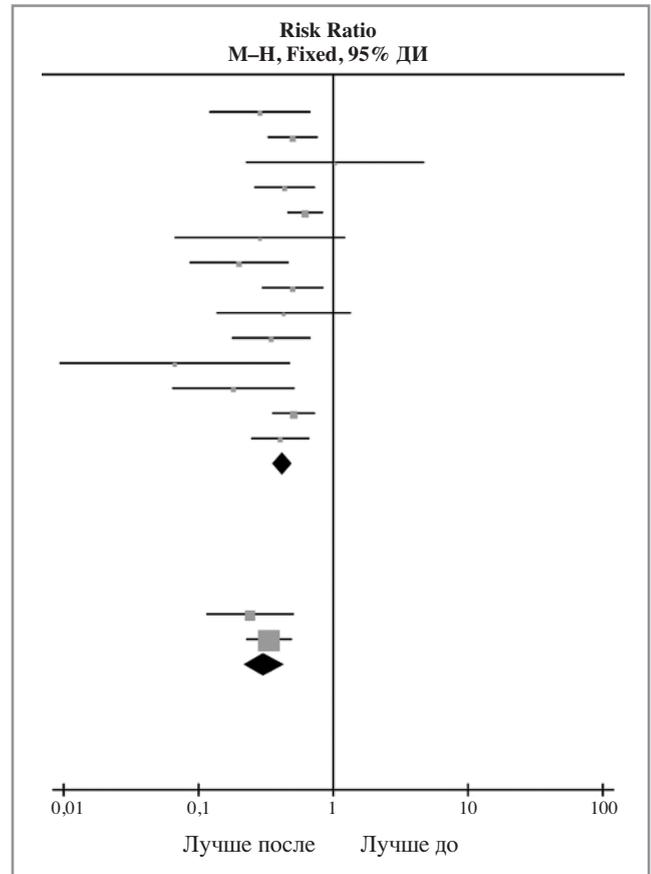


Рис. 5. Альбуминурия до и после бариатрии у пациентов с ожирением (метаанализ 30 наблюдательных исследований). Адаптировано из [7].

бариатрические операции, что также доказывает вероятный превентивный потенциал используемых вмешательств в отношении прогрессирования патологии почек [7] (рис. 4, 5).

В исследовании С.-С. Ноу и соавт. СКФ оценена у 233 пациентов исходно и по прошествии 12 мес после бариатрической операции. До лечения пациенты разделены в зависимости от уровня СКФ: гиперфильтрация (СКФ >125 мл/мин), нормальная СКФ (90–125 мл/мин), стадия ХБП С2 (СКФ 60–89 мл/мин) и ХБП С3 (30–59 мл/мин). При повторном анализе через 12 мес после операции из 233 пациентов 61 (26,2%) имели гиперфильтрацию, 127 (54,5%) – нормальную СКФ, 39 (16,7%) – ХБП С2, а 6 (2,6%) – стадию ХБП С3. Средняя СКФ через год после операции в корреляции со снижением массы тела уменьшилась до $133,9 \pm 25,7$ мл/мин в группе гиперфильтрации, увеличилась до $114,2 \pm 22,2$ мл/мин в группе нормальной СКФ, увеличилась до $93,3 \pm 20,4$ мл/мин в группе ХБП С2, и увеличилась до $66,8 \pm 19,3$ мл/мин в группе ХБП С3 [4, 32].

Таким образом, множество исследователей выявляют улучшение по ряду базовых патогенетически значимых показателей ДН, таких как гипертензия, гиперинсулинемия и инсулинорезистентность, дислипидемия, гломерулярная гиперфильтрация.

Однако, по мнению ряда авторов, не исключено, что эти результаты могут быть обусловлены стандартными физиологическими механизмами, связанными с патофизиологией ДН. Например, снижение протеинурии и альбуминурии может быть вызвано закономерным снижением СКФ после операции. Наряду с этим снижение уровня креатинина сыворотки может быть обусловлено потерей мышечной

массы в рамках потери массы тела, а не прямым воздействием на клубочковую фильтрацию [3]. Но, несмотря на то что изначально положительные эффекты данных операций на течение почечной патологии рассматривались через призму потери массы тела в рамках достижения ремиссии СД2, сам факт того, что нормализация гликемии наступает до клинически значимого снижения массы тела, указывают на существование более глубоких патогенетических механизмов [17, 18]. Наибольший интерес представляет рассмотрение степени участия данных механизмов в компенсации микрососудистых осложнений, а именно – ДН.

Патогенетические аспекты влияния бариатрических операций

Экспериментальным путем доказано: изменение желудочно-кишечной анатомии посредством хирургических манипуляций вызывает выраженные изменения физиологических и метаболических процессов в организме, что создает предпосылки для изучения ЖКТ как эндокринного органа [12, 49]. Многие авторы предполагают, что доминирующее значение в нормализации гликемии, возможно, обусловлено «инкретиновым эффектом», составляющим основу «низкой тонкокишечной гипотезы». Среди инкретиновых гормонов наибольший интерес представляют гастринтестинальный пептид (ГИП) и глюкагоноподобный пептид 1 (ГПП-1). Раннее достижение химусом дистальных отделов кишечника потенцирует L-клетки на выработку ГПП-1 и пептида YY, а K-клетки двенадцатиперстной и тощей кишки на выработку ГИП, что приводит к изменению взаимодействия кишечных пептидов и клинически проявляется демпинг-синдромом [12].

В ходе наблюдения за комбинациями анастомозов ЖКТ также сделано предположение, что исключение именно двенадцатиперстной кишки может приводить к ингибированию потенциального антиинкретина, на роль которого рассматривались ГИП и глюкагон в рамках «высокой тонкокишечной/антиинкретиновой теории» [12, 22, 50, 51]. Однако лидирующая позиция в настоящее время все же остается за инкретиновым эффектом.

Глюкагон в почках проявляет вазодилатирующий эффект, увеличивает экскрецию натрия, воды и калия [52]. Однако прямые эффекты глюкагона на почечную функцию остаются неопределенными [53].

ГИП – это гормон, ответственный за набор массы тела: взаимодействуя со специфическими рецепторами на адипоцитах, он индуцирует липогенез в печени, мышечной и жировой тканях [22, 54, 55]. Однако имеет ли он прямые эффекты на почку – неизвестно.

ГПП-1 стимулирует биосинтез и секрецию инсулина, активируя транскрипцию гена инсулина, а также экспрессию мРНК транспортеров глюкозы: глюкокиназы и GLUT-2; оказывает антиапоптоидное действие на бета-клетки поджелудочной железы, стимулирует их гипертрофию и пролиферацию; подавляет секрецию глюкагона за счет прямого действия на альфа-клетки и за счет повышения синтеза соматостатина, приводит к уменьшению выделения глюкозы печенью, замедляет опорожнение желудка и вызывает снижение аппетита [56]. Особое внимание стоит уделить факту обнаружения экстрапанкреатической экспрессии рецепторов для ГПП-1: ЖКТ, легкие, сердце, центральная нервная система, а главное – почки. В частности, ряд авторов демонстрируют экспрессию рецепторов в афферентных артериолах почки и более крупных сосудах, в то время как другие – еще и в клетках проксимальных канальцев [57–60] (рис. 6).

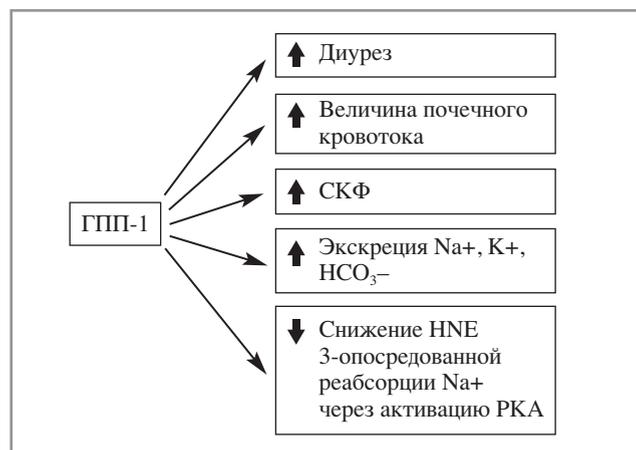


Рис. 6. Предполагаемые почечные эффекты ГПП-1. Адаптировано из [49].

В одном из ранних экспериментов С. Могено и соавт. (2002) на животной модели (на 13 крысах, при условиях денервации одной из почек) показан значимый мочегонный и натрийуретический эффект рГПП-1 именно в иннервированных почках, за счет подавления реабсорбции Na^+ в проксимальном канальце и, в меньшей степени, за счет увеличения почечного кровотока и СКФ. По мнению авторов, описанное влияние ГПП-1 на СКФ обусловлено повышением продукции ренина, вследствие активации самим ГПП-1 симпатических влияний [53].

У крыс значительная экспрессия рецепторов к ГПП-1 обнаружена в сосудах почки при отсутствии экспрессии в почечной ткани. J. Ropp и соавт. (2017) в эксперименте на крысах с АГ и нормотензивных крысах с нокаутированными эксендином 9-39 рецепторами к ГПП-1, выявили, что ГПП-1 вызывает увеличение диуреза, натрийуреза, величины почечного кровотока и среднего АД. При этом у гипертензивных крыс диуретический и натрийуретический эффект ослаблен, в то время как плазменная концентрация инсулина увеличилась наряду с повышением среднего АД. Рецептор-специфичное влияние ГПП-1 на величину почечного кровотока и среднее АД у обоих типов крыс доказано в эксперименте с отменой данных эффектов ГПП-1 введением блокатора рецептора эксендина 9-39. Мочегонный и натрийуретический эффекты лишь частично уменьшены эксендином 9-39. Исходя из этого авторами сделан вывод, что почечные эффекты ГПП-1 у гипертензивных крыс опосредованы экстраренальными механизмами, например через рецепторы ГПП-1 в органах, ответственных за регуляцию инсулина или натрийуретического пептида, или, возможно, альтернативным почечным рецептором [61].

Блокада рецептора к натрийуретическому пептиду в исследовании М. Kim и соавт. также отменяла антигипертензивный эффект лираглутида у крыс с ангиотензин-II-ассоциированной гипертензией. Авторами работ выдвинуто предположение, что реализация вышеописанного эффекта ГПП-1 происходит посредством прямого или опосредованного изменения активности натрий-протонных антипортеров (NHE, Na^+/H^+ -антипортер) 3-го подтипа [58, 62].

Н. Fujita и соавт. исследовали роль эндогенной передачи сигнала рецептора к ГПП-1 в ДН. Цель исследования – изучить почечные фенотипы мышей C57BL/6-Akita в условиях дефицита рецептора к ГПП-1, а в дополнительном эксперименте проверить, обладает ли агонист ГПП-1 лираглутид нефропротективным действием в модели мышей KK/Ta-Akita [22, 57].

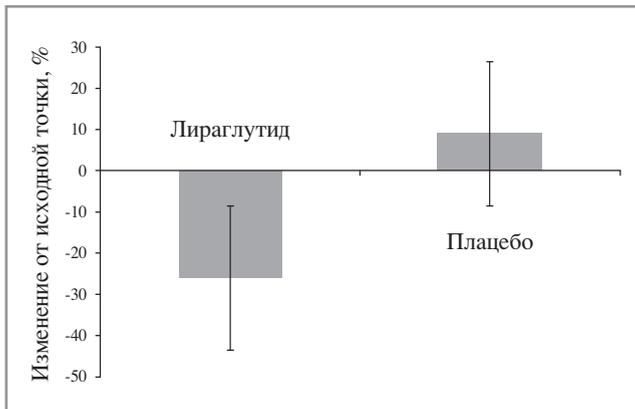


Рис. 7. Изменение скорости экскреции альбумина с мочой (СЭА) от исходной точки до конца лечения. В группе терапии лираглутидом СЭА снизилась на 26%, в группе плацебо – увеличилась на 9% в группе плацебо. Адаптировано из [67].

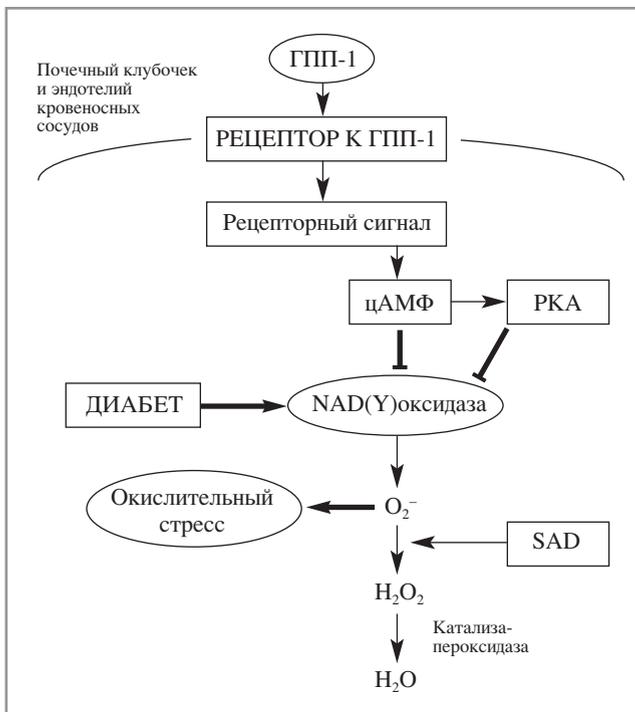


Рис. 8. Предполагаемый GIP-1-опосредованный инкретиновый сигнал в почках. Адаптировано из [57].

На модели мышей КК/Та-Аkita после введения лираглутида отмечались более высокие уровни активности циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и протеинкиназа А (РКА), более низкие показатели креатинина плазмы крови, СКФ, АКС в моче и массы почки, а при морфологическом исследовании минимальные изменения мезангия, большее количество интактных подоцитов и меньшую толщину базальной мембраны.

Эти результаты свидетельствуют о том, что лираглутид напрямую уменьшает диабетическое повреждение почек, что проявляется уменьшением альбуминурии, гломерулярной гиперфилтрации и гипертрофии почек. Напротив, введение ингибиторов SQ22536 и Н-89 отменяло защитные эффекты лираглутида [57].

С позиции клинических исследований относительно препаратов инкретинового ряда показано, что GIP-1 и иДПП-4

влияют на NHE в проксимальных канальцах, что повышает экскрецию натрия, запускает тубуло-гломерулярную обратную связь и вызывает констрикцию афферентной артериолы, таким образом снижая внутриклубочковое давление [63].

Так, в работе J.P. Gutzwiller и соавт. показано, что инфузия GIP-1 снижала клиренс креатинина у 16 пациентов с ожирением и гиперфилтрацией со 151 до 142 мл/мин наряду со значительным увеличением экскреции натрия в моче (от 59 до 96 ммоль/180 мин), снижение секреции H+ в моче (от 1,1 до 0,3 пмоль/180 мин) [64].

Подобный эффект описан для экзенатида в клиническом исследовании 57 пациентов с СД2, у которых отмечалось повышение натрийуреза, но не отмечено влияния на СКФ [64, 65].

В исследовании J. Skov и соавт. у 11 пациентов с СД2 изучали краткосрочные эффекты лираглутида на функцию почек. Показано, что лираглутид не оказывал влияния на СКФ, почечный кровоток или оксигенацию ткани почки. Однако наблюдалось увеличение натрийуреза и некоторое статистически незначимое снижение диуреза. Кроме того, лираглутид снижал концентрацию ангиотензина II в плазме, что может являться одним из компонентов нефропротективного действия аGIP-1 [66].

В исследовании В. J. von Scholten и соавт. изучали почечные эффекты лираглутида у пациентов с СД2 и подтвержденной альбуминурией. Обнаружено, что в этой группе пациентов введение лираглутида ассоциировано с клинически значимым снижением скорости экскреции альбумина с мочой (СЭА). Указанный эффект может быть частично объяснен снижением АД, улучшением показателей гликемии и снижением концентрации ренина и ангиотензина II [67] (рис. 7).

Точный механизм наблюдаемого уменьшения реабсорбции натрия не ясен. Возможно, конформационное изменение комплекса NHE3–ДПП4 [68] – не единственная причина. Известно, что активация рецептора к GIP-1 стимулирует клеточную аденилатциклазу, повышающую синтез вторичного мессенджера – внутриклеточного цАМФ. Он, в свою очередь, активирует РКА (сAMP-regulated guanine nucleotide exchange factor II, Rac2) и совместно с ней блокирует ключевой фермент окислительного стресса NAD(P)H-оксидазу NOX4, активированную в условиях хронической гипергликемии [57] (рис. 8).

Принимая во внимание связь ХБП при ожирении с дисбалансом провоспалительных цитокинов и хемокинов, еще одним механизмом, принимающим участие в послеоперационном метаболическом улучшении нефропатии, стоит рассмотреть изменение баланса воспалительных маркеров. Уменьшение активности воспалительного потенциала в почечной ткани описано в исходе RYGB, SG, AGB [62, 63] и БПШ и сопровождалось снижением уровня ряда цитокинов, таких СРБ, MIF [12], MCP-1 [42] и CCL-18, CCL-15 [43], интерлейкин-6 и др. [44, 45, 69].

Не исключено, что в основе подавления воспалительного процесса в почечной ткани после операции наряду со снижением объема цитокин-продуцирующей жировой ткани важную роль имеет изменение метаболизма свободных радикалов, однако это предположение также требует дальнейшего изучения.

С позиции структурных изменений в почках известно, что для правильного расположения ножек подоцитов необходимо правильное взаимодействие таких компонентов, как нефрин, подоцин, zonula occludens-1 (ZO-1), CD2-ассоциированный белок (CD2AP), кадгерин Р, синаптоподин, FAT и денсин. Повреждение гипергликемией данных молекул, связанных с гломерулярным комплексом щелевой

диафрагмы и обеспечивающих ее целостность, потенциально может приводить к изменениям архитектоники подоцитов – последнего барьера для белка с развитием протеинурии. Усиление экспрессии нефрина установлено в ранней фазе развития диабетической нефропатии [5, 70], а на более поздних стадиях диабетической нефропатии экспрессия нефрина снижается, вероятно, вследствие сморщивания и утраты функции подоцитов [24, 71]. Инсулинорезистентность обладает токсическим воздействием на подоциты посредством конечных продуктов гликирования и нарушения метаболизма жирных кислот. Конечные продукты гликирования запускают процессы открепления, некроза, и апоптоза подоцитов посредством повышенной экспрессии NADH-оксидазы, приводящей к образованию реактивных форм кислорода.

Другими биомаркерами повреждения почки являются Kim-1, RPA-1, цистатин С, остеоопонтин и фибриноген. В экспериментальном исследовании показано, что такие биомаркеры, как альбумин, NAG, остеоопонтин, фибриноген, значительно повышались при прогрессировании нефропатии у крыс с гипертензией и ожирением и коррелировали со степенью выраженности нефропатии [72].

Повышение тубулярной экспрессии остеоопонтина отмечено в почках животных, перенесших RYGB; кроме того, они характеризовались повышенной тубулярной атрофией, утолщением базальной мембраны и гломерулосклерозом, что, по мнению авторов, обусловлено развитием оксалоза после операции [73].

NGAL представляет собой мелкий белок, принадлежащий к семейству липокалинов, которые экскретируются клетками с целью связывания гидрофобных молекул, таких как ретиноиды и стероиды, и переносит их в клетки. Он повышается в случае повреждения ткани, по всей видимости, компенсаторно в целях восстановления и заживления повреждений. В исследовании 23 пациентов с морбидным ожирением, перенесших бариатрические операции, у двоих пациентов (8,7%) диагностировано острое почечное повреждение. Повышение NGAL в 1-е сутки после операции наблюдалось у обоих из них, в то время как тенденция к повышению креатинина отмечалась только со 2–4-х суток [74].

Уромодулин – гликопротеин, отражающий количество интактных нефронов. Снижение уровня уромодулина в моче и сыворотке обнаруживали у пациентов с интерстициальным фиброзом или тубулярной атрофией при ХБП [14].

KIM-1 – трансмембранный белок 1-го типа, который стимулируется в дедифференцированных эпителиальных клетках проксимальных канальцев почки после ишемического или токсического повреждения. Причем он является ранним маркером до существенного изменения СКФ [74].

Принимая во внимание тот факт, что любое оперативное вмешательство является стрессовым для организма, пациенты с исходной почечной патологией имеют более высокий риск острого почечного повреждения. Ввиду этих данных вышеописанные белковые компоненты щелевой диафрагмы бесспорно могут служить маркерами раннего реагирования в диагностике острого почечного повреждения, в том числе при бариатрии. В большом исследовании из 504 пациентов с морбидным ожирением, прошедших

процедуру GB, у 8,5% пациентов развилось острое почечное повреждение, что аналогично результатам других исследований и говорит об отсутствии специфичности данной патологии почек в зависимости от типа бариатрической операции [70].

В то же время не стоит забывать о том, что бариатрические операции имеют ряд специфических послеоперационных осложнений в отношении почечной функции. Основной угрозой может выступить гипоперфузия почки вследствие снижения АД, а также оксалатный нефролитиаз и почечный оксалоз, нередко необратимого течения, как стартап терминальной почечной недостаточности. Причина этого заключается в повышении проницаемости слизистой оболочки толстой кишки для оксалата под действием желчных кислот и снижение его связывания омыленным под влиянием мальабсорбции жира кальцием. Еще одним неблагоприятным следствием подобной операции может выступить нарушение метаболизма кальция с развитием вторичного гиперпаратиреоза, особенно в условиях дефицита витамина D [40]. В целом D.P. Schuster и соавт. на основании наблюдения 813 пациентов подтвердили, что бариатрическая хирургия не оказывает прямого отрицательного влияния на функцию почек, по крайней мере, в краткосрочной перспективе [12, 14], и на сегодняшний день нет достаточных данных о недостатках метаболических процедур для пациентов со сниженными почечными резервами.

Заключение

Таким образом, экспериментальные, клинические и популяционные исследования демонстрируют нарастающее влияние ожирения на развитие и распространенность ХБП. Ожирение выступает в роли триггера каскада интратенальных и нейрогормональных изменений, приводящих к почечной дисфункции. А ассоциированные с ожирением АГ, СД и дислипидемия способны синергично повышать риск этой патологии. Очевидна необходимость выработки стратегии управления жировой тканью, постижения ее гетерогенности, контроля факторов риска ассоциированных состояний, включая ХБП.

Представленные выше данные доказывают роль метаболической хирургии в компенсации и уменьшения темпов прогрессирования ДН у пациентов с ожирением и СД2, даже на ранней стадии почечной недостаточности.

Преимущества бариатрической хирургии очевидно выходят за рамки изолированной потери массы тела и включают улучшение гликемического контроля, течение АГ, модификацию системного воспалительного процесса, инкретинный эффект. Возможно, понимание инкретинных эффектов поможет открыть новые линии терапии ДН и ее составляющих, а сама бариатрия будет рассматриваться как способ достижения ремиссии не только СД, но и его поздних осложнений. Также, учитывая результаты все большего количества исследований, подтверждающих роль метаболической памяти в патогенезе нефропатии, антиоксидантный эффект ГПП-1 представляет наибольшую ценность.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Hall ME, do Carmo JM, da Silva AA, Juncos LA, Wang Z, Hall JE. Obesity, hypertension, and chronic kidney disease. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2014;7:75-88. doi: 10.2147/IJNRD.S39739
- Шестакова М.В., Шамхалова М.Ш., Ярек-Мартьянова И.Я. и др. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек: достижения, нерешенные проблемы и перспективы лечения. *Сахарный диабет.*

- 2011;14(1):81-88 [Shestakova MV, Shamkhalova MSh, Yarek-Martynova YA, Klefortova II, Sukhareva OYu, Vikulova OYu, Zaitseva NV, Martynov SA, Kvaratskheiliya MV, Tarasov EV, Trubitsyna NP. Diabetes mellitus and chronic kidney disease: achievements, unresolved problems, and prospects for therapy. *Sakharnyy Diabet = Diabetes Mellitus*. 2011;14(1):81-88 (In Russ.)]. doi: 10.14341/2072-0351-6254
3. Friedman AN, Wolfe B. Is Bariatric Surgery an Effective Treatment for Type II Diabetic Kidney Disease? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(3):528-535. doi: 10.2215/CJN.07670715
 4. Cohen R, Pechy F, Petry T, Correa JL, Caravatto PP, Tzanno-Martins C. Bariatric and metabolic surgery and microvascular complications of type 2 diabetes mellitus. *J Bras Nefrol*. 2015;37(3). doi: 10.5935/0101-2800.20150061
 5. Ritz E. Bariatric surgery and the kidney – much benefit, but also potential harm. *Clin Kidney J*. 2013;6(4):368-372. doi: 10.1093/ckj/sfs161
 6. Kambham N, Markowitz GS, Valeri AM, Lin J, D'Agati VD. Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic. *Kidney Int*. 2001;59(4):1498-1509.
 7. Li K, Zou J, Ye Z, et al. Effects of Bariatric Surgery on Renal Function in Obese Patients: A Systematic Review and Meta Analysis. Joles JA, ed. *PLoS One*. 2016;11(10):e0163907. doi: 10.1371/journal.pone.0163907
 8. Галстян Г.Р., Шестакова Е.А., Скляник И.А. Ожирение и сахарный диабет 2 типа: поиск компромиссного терапевтического решения. *Сахарный диабет*. 2017;20(4):270-278 [Galstyan GR, Shestakova EA, Sklyanik IA. Obesity and type 2 diabetes: can we find a compromised treatment solution? *Sakharnyy Diabet = Diabetes Mellitus*. 2017;20(4):270-278 (In Russ.)]. doi: 10.14341/DM8726
 9. Шестакова М.В., Скляник И.А., Дедов И.И. Возможна ли длительная ремиссия или излечение сахарного диабета 2-го типа в XXI веке? *Терапевтический архив*. 2017;89(10):4-11 [Shestakova MV, Sklyanik IA, Dedov II. Is prolonged remission or cure of type 2 diabetes mellitus possible in the 21st century? *Terapevticheskiy Arkhiv = Therapeutic Archive*. 2017;89(10):4-11 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201789104-11
 10. Cardiovascular Effects of Intensive Lifestyle Intervention in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369(2):145-154. doi: 10.1056/NEJMoa1212914
 11. Effect of a long-term behavioural weight loss intervention on nephropathy in overweight or obese adults with type 2 diabetes: a secondary analysis of the Look AHEAD randomised clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(10):801-809. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70156-1
 12. Miras AD, le Roux CW. Mechanisms underlying weight loss after bariatric surgery. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10(10):575-584. doi: 10.1038/nrgastro.2013.119
 13. Buchwald H, Estok R, Fahrbach K, et al. Weight and Type 2 Diabetes after Bariatric Surgery: Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Med*. 2009;122(3):248-256.e5. doi: 10.1016/j.amjmed.2008.09.041
 14. Schuster DP, Teodorescu M, Mikami D, Foreman K, Rogers P, Needleman BJ. Effect of bariatric surgery on normal and abnormal renal function. *Surg Obes Relat Dis*. 2011;7(4):459-464. doi: 10.1016/j.soard.2010.11.015
 15. Standards of Medical Care in Diabetes – 2016: Summary of Revisions. *Diabetes Care*. 2016;39(Suppl 1):S4-S5. doi: 10.2337/dc16-S003
 16. Standards of Medical Care in Diabetes – 2017: Summary of Revisions. *Diabetes Care*. 2017;40(Suppl 1):S4-S5. doi: 10.2337/dc17-S003
 17. Национальные клинические рекомендации по бариатрической и метаболической хирургии (проект). Ю.И. Яшков. Москва, 2014; 1-41 с. [National clinical recommendations for bariatric and metabolic surgery (draft) Yu.I. Yashkov. Moscow, 2014; 1-41 (In Russ.)].
 18. Fried M, Yumuk V, Oppert JM, et al. Interdisciplinary European Guidelines on Metabolic and Bariatric Surgery. *Obes Surg*. 2014;24(1):42-55. doi: 10.1007/s11695-013-1079-8
 19. Лечение морбидного ожирения у взрослых. Национальные клинические рекомендации. *Ожирение и метаболизм*. 2011;8(3):75-83 [Treatment of morbid obesity in adults. National Clinical Recommendations. *Ozhirenie i Metabolizm = Obesity and Metabolism*. 2011;8(3):75-83 (In Russ.)]. doi: 10.14341/2071-8713-4844
 20. Ершова Е.В., Трошина Е.А. Применение бариатрических операций при сахарном диабете 2 типа: в помощь практическому врачу. *Ожирение и метаболизм*. 2016;13(1):50-56 [Ershova EV, Troshina EA The use of bariatric surgery for type 2 diabetes mellitus: to help a practical doctor. *Ozhirenie i Metabolizm = Obesity and Metabolism*. 2016;13(1):50-56 (In Russ.)]. doi: 10.14341/omet2016150-56
 21. Курганов И.А., Матвеев Н.Л. Лапароскопическая бариатрическая хирургия как метод лечения сахарного диабета 2-го типа у пациентов с ожирением и метаболическим синдромом. *Эндоскопическая хирургия*. 2014;20(3):53-61 [Kurganov IA, Matveev NL. Laparoscopic bariatric surgery as a method of treatment of type 2 diabetes mellitus in patients with obesity and metabolic syndrome. *Endoskopicheskaya Khirurgiya = Endoscopic Surgery*. 2014;20(3):53-61 (In Russ.)].
 22. Дедов И.И., Яшков Ю.И., Ершова Е.В. Инкретины и их влияние на течение сахарного диабета 2 типа у пациентов с морбидным ожирением после бариатрических операций. *Ожирение и метаболизм*. 2012;9(2):3-10 [Dedov II, Yashkov YuI, Ershova EV. Incretins and their influence on the course of type 2 diabetes in patients with morbid obesity after bariatric operations. *Ozhirenie i Metabolizm = Obesity and Metabolism*. 2012;9(2):3-10 (In Russ.)]. doi: 10.14341/omet201223-10
 23. O'Brien P, McPhail T, Chaston T, Dixon J. Systematic Review of Medium-Term Weight Loss after Bariatric Operations. *Obes Surg*. 2006;16(8):1032-1040. doi: 10.1381/096089206778026316
 24. Brethauer SA, Hammel JP, Schauer PR. Systematic review of sleeve gastrectomy as staging and primary bariatric procedure. *Surg Obes Relat Dis*. 2009;5(4):469-475. doi: 10.1016/j.soard.2009.05.011
 25. Dixon JB, O'Brien PE, Playfair J, et al. Adjustable Gastric Banding and Conventional Therapy for Type 2 Diabetes. *JAMA*. 2008;299(3). doi: 10.1001/jama.299.3.316
 26. Gill RS, Birch DW, Shi X, Sharma AM, Karmali S. Sleeve gastrectomy and type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Surg Obes Relat Dis*. 2010;6(6):707-713. doi: 10.1016/j.soard.2010.07.011
 27. Lee W-J, Ser K-H, Chong K, et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy for diabetes treatment in nonmorbidly obese patients: Efficacy and change of insulin secretion. *Surgery*. 2010;147(5):664-669. doi: 10.1016/j.surg.2009.10.059
 28. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, Guidone C, Iaconelli A, Leccesi L, Nanni G, Pomp A, Castagneto M, Ghirlanda G, Rubino F. Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012 Apr 26;366(17):1577-1585. doi: 10.1056/NEJMoa1200111
 29. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, Wolski K, Brethauer SA, Navaneethan SD, Aminian A, Pothier CE, Kim ES, Nissen SE, Kashyap SR; STAMPEDE. Investigators *N Engl J Med*. 2014 May 22;370(21):2002-2013. doi: 10.1056/NEJMoa1401329
 30. Docherty NG, le Roux CW. Improvements in the metabolic milieu following Roux-en-Y gastric bypass and the arrest of diabetic kidney disease. *Exp Physiol*. 2014;99(9):1146-1153. doi: 10.1113/expphysiol.2014.078790
 31. Бордан Н.С., Яшков Ю.И. Эволюция билиопанкреатического шунтирования в лечении морбидного ожирения и сахарного диабета 2-го типа. *Сахарный диабет*. 2017;20(3):201-209 [Bordan NS, Yashkov YI. Evolution of biliopancreatic diversion in the treatment of morbid obesity and type 2 diabetes mellitus. *Sakharnyy Diabet = Diabetes Mellitus*. 2017;20(3):201-209 (In Russ.)]. doi: 10.14341/7928
 32. Hou C-C, Shyu R-S, Lee W-J, Ser K-H, Lee Y-C, Chen S-C. Improved renal function 12 months after bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis*. 2013;9(2):202-206. doi: 10.1016/j.soard.2012.10.005
 33. Ковесси К.П., Фурс С., Зоккали К. и др. Ожирение и заболевания почек: скрытые последствия эпидемии. *Нефрология и диализ*. 2017;19(1):10-21 [Kovessi KP, Furs S, Zokkali C, et al. Obesity and kidney disease: the hidden effects of the epidemic. *Nefrologiya i Dializ = Nephrology and Dialysis*. 2017;19(1):10-21 (In Russ.)]. doi: 10.28996/1680-4422-2017-1-10-21
 34. Alexander JW, Goodman HR, Gersin K, Cardi M, Austin J, Goel S, Safdar S, Huang S, Woodle ES. Gastric bypass in morbidly obese patients with chronic renal failure and kidney transplant. *Transplantation*. 2004 Aug 15;78(3):469-474.
 35. Alexander JW, Goodman H. Gastric Bypass in Chronic Renal Failure and Renal Transplant. *Nutr Clin Pract*. 2007;22(1):16-21. doi: 10.1177/011542650702200116
 36. Neff KJ, Frankel AH, Tam FWK, Sadlier DM, Godson C, le Roux CW. The effect of bariatric surgery on renal function and disease: a focus on outcomes and inflammation. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(Suppl 4):iv73-iv82. doi: 10.1093/ndt/ght262

37. Carlsson LMS, Romeo S, Jacobson P, et al. The incidence of albuminuria after bariatric surgery and usual care in Swedish obese subjects (SOS): a prospective controlled intervention trial. *Int J Obes*. 2015;39(1):169-175. doi: 10.1038/ijo.2014.72
38. Torgerson J, Sjöröm L. The Swedish Obese Subjects (SOS) study – rationale and results. *Int J Obes*. 2001;25(S1):S2-S4. doi: 10.1038/sj.ijo.0801687
39. Sjöröm L. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial – a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. *J Intern Med*. 2013;273(3):219-234. doi: 10.1111/joim.12012
40. Sjöröm L, Peltonen M, Jacobson P, et al. Association of Bariatric Surgery With Long-term Remission of Type 2 Diabetes and With Microvascular and Macrovascular Complications. *JAMA*. 2014;311(22):2297. doi: 10.1001/jama.2014.5988
41. Iaconelli A, Panunzi S, De Gaetano A, et al. Effects of Bilio-Pancreatic Diversion on Diabetic Complications: A 10-year follow-up. *Diabetes Care*. 2011;34(3):561-567. doi: 10.2337/dc10-1761
42. Powers, P.S. Conservative treatments for morbid obesity. In: M. Deitel (ed.). Surgery for the morbidly obese patient. Philadelphia: Lea&Febiger; 1989. P.27-37.
43. Hou C-C, Shyu R-S, Lee W-J, Ser K-H, Lee Y-C, Chen S-C. Improved renal function 12 months after bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis*. 2013;9(2):202-206. doi: 10.1016/j.soard.2012.10.005
44. Fenske WK, Dubb S, Bueter M, et al. Effect of bariatric surgery-induced weight loss on renal and systemic inflammation and blood pressure: a 12-month prospective study. *Surg Obes Relat Dis*. 2013;9(4):559-568. doi: 10.1016/j.soard.2012.03.009
45. Bueter M, Dubb SS, Gill A, et al. Renal cytokines improve early after bariatric surgery. *Br J Surg*. 2010;97(12):1838-1844. doi: 10.1002/bjs.7264
46. Brethauer SA, Aminian A, Romero-Talamás H, et al. Can Diabetes Be Surgically Cured? Long-Term Metabolic Effects of Bariatric Surgery in Obese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Ann Surg*. 2013 Sep;1. doi: 10.1097/SLA.0b013e3182a5034b.
47. Jose B, Ford S, Super P, Thomas GN, Dasgupta I, Taheri S. The effect of biliopancreatic diversion surgery on renal function – a retrospective study. *Obes Surg*. 2013 May;23(5):634-637. doi: 10.1007/s11695-012-0851-5
48. Chang AR, Chen Y, Still C, et al. Bariatric surgery is associated with improvement in kidney outcomes. *Kidney Int*. 2016;90(1):164-171. doi: 10.1016/j.kint.2016.02.039
49. Afsar B, Vaziri ND, Aslan G, Tarim K, Kanbay M. Gut hormones and gut microbiota: implications for kidney function and hypertension. *J Am Soc Hypertens*. 2016;10(12):954-961. doi: 10.1016/j.jash.2016.10.007
50. Яшков Ю.И., Ершова Е.В. «Метаболическая» хирургия. *Ожирение и метаболизм*. 2011;8(3):13-17 [Yashkov YuI, Ershova EV. Metabolic Surgery. *Ozhirenie i Metabolizm = Obesity and Metabolism*. 2011;8(3):13-17 (In Russ.)]. doi: 10.14341/2071-8713-4831
51. Laferrere B, Heshka S, Wang K, et al. Incretin Levels and Effect Are Markedly Enhanced 1 Month After Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery in Obese Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30(7):1709-1716. doi: 10.2337/dc06-1549
52. Lang F, Ottl I, Häussinger D, Deetjen P, Ahloulay M, Bankir L. Renal hemodynamic response to intravenous and oral amino acids in animals. *Semin Nephrol*. 1995 Sep;15(5):415-8.
53. Moreno C, Mistry M, Roman RJ. Renal effects of glucagon-like peptide in rats. *Eur J Pharmacol*. 2002;434(3):163-167. doi: 10.1016/S0014-2999(01)01542-4
54. Buchwald H, Estok R, Fahrenbach K, Banel D, Sledge I. Trends in mortality in bariatric surgery: A systematic review and meta-analysis. *Surgery*. 2007;142(4):621-635. doi: 10.1016/j.surg.2007.07.018
55. Шестакова Е.А., Ильин А.В., Шестакова М.В., Дедов И.И. Глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид – новое звено в развитии ожирения. *Ожирение и метаболизм*. 2015;12(1):16-19 [Shestakova EA, Il'in AV, Shestakova MV, Dedov II. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide — a new link in the development of obesity. *Ozhirenie i Metabolizm = Obesity and Metabolism*. 2015;12(1):16-19 (In Russ.)]. doi: 10.14341/OMET2015116-19
56. Tanner RM, Brown TM, Muntner P. Epidemiology of Obesity, the Metabolic Syndrome, and Chronic Kidney Disease. *Curr Hypertens Rep*. 2012;14(2):152-159. doi: 10.1007/s11906-012-0254-y
57. Fujita H, Morii T, Fujishima H, et al. The protective roles of GLP-1R signaling in diabetic nephropathy: possible mechanism and therapeutic potential. *Kidney Int*. 2014;85(3):579-589. doi: 10.1038/ki.2013.427
58. Schlatter P, Beglinger C, Drewe J, Gutmann H. Glucagon-like peptide 1 receptor expression in primary porcine proximal tubular cells. *Regul Pept*. 2007;141(1-3):120-128. doi: 10.1016/j.regpep.2006.12.016
59. Miyawaki K, Yamada Y, Ban N, et al. Inhibition of gastric inhibitory polypeptide signaling prevents obesity. *Nat Med*. 2002;8(7):738-742. doi: 10.1038/nm727
60. Fulurija A, Lutz TA, Sladko K, et al. Vaccination against GIP for the Treatment of Obesity. Bartolomucci A, ed. *PLoS One*. 2008;3(9):e3163. doi: 10.1371/journal.pone.0003163
61. Ronn J, Jensen EP, Wewer Albrechtsen NJ, Holst JJ, Sorensen CM. Glucagon-like peptide-1 acutely affects renal blood flow and urinary flow rate in spontaneously hypertensive rats despite significantly reduced renal expression of GLP-1 receptors. *Physiol Rep*. 2017;5(23):e13503. doi: 10.14814/phy2.13503
62. Kim M, Platt MJ, Shibasaki T, et al. GLP-1 receptor activation and Epac2 link atrial natriuretic peptide secretion to control of blood pressure. *Nat Med*. 2013;19(5):567-575. doi: 10.1038/nm.3128
63. Yu M, Moreno C, Hoagland KM, Dahly A, Ditter K, Mistry M, Roman RJ. Antihypertensive effect of glucagon-like peptide 1 in Dahl salt-sensitive rats. *J Hypertens*. 2003 Jun;21(6):1125-1135. doi: 10.1097/01.hjh.0000059046.65882.49
64. Gutzwiller JP, Tschopp S, Bock A, Zehnder CE, Huber AR, Kreyenbuehl M, Gutmann H, Drewe J, Henzen C, Goeke B, Beglinger C. Glucagon-like peptide 1 induces natriuresis in healthy subjects and in insulin-resistant obese men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Jun;89(6):3055-3061. doi: 10.1210/jc.2003-031403
65. Tonneijck L, Smits MM, Muskiet MHA, et al. Acute renal effects of the GLP-1 receptor agonist exenatide in overweight type 2 diabetes patients: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetologia*. 2016;59(7):1412-1421. doi: 10.1007/s00125-016-3938-z
66. Skov J, Pedersen M, Holst JJ, et al. Short-term effects of liraglutide on kidney function and vasoactive hormones in type 2 diabetes: a randomized clinical trial. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18(6):581-589. doi: 10.1111/dom.12651
67. Von Scholten BJ, Persson F, Rosenlund S, et al. The effect of liraglutide on renal function: A randomized clinical trial. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(2):239-247. doi: 10.1111/dom.12808
68. Thakar CV, Kharat V, Blanck S, Leonard AC. Acute kidney injury after gastric bypass surgery. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007 May;2(3):426-430.
69. Петросян Э.К. Пододит: строение и роль в развитии нефротического синдрома (Обзор литературы). *Нефрология и диализ*. 2006;8(2):112-121 [Petrosyan EK. Podocyte: a structure and a role in development nephrotic syndrome. Review. *Nefrologiya i Dializ = Nephrology and Dialysis*. 2006;8(2):112-121 (In Russ.)].
70. Zhang Q, Davis KJ, Hoffmann D, Vaidya VS, Brown RP, Goering PL. Urinary biomarkers track the progression of nephropathy in hypertensive and obese rats. *Biomark Med*. 2014;8(1):85-94. doi: 10.2217/bmm.13.106
71. Canales BK, Reyes L, Reinhard MK, Khan SR, Goncalves CG, Meguid MM. Renal glomerular and tubular injury after gastric bypass in obese rats. *Nutrition*. 2012;28(1):76-80. doi: 10.1016/j.nut.2011.03.003
72. Koukoulaki M, Spyropoulos C, Hondrogiannis P, et al. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin as a Biomarker of Acute Kidney Injury in Patients with Morbid Obesity Who Underwent Bariatric Surgery. *Nephron Extra*. 2013;3(1):101-105. doi: 10.1159/000354892
73. Prajczek S, Heidenreich U, Pfaller W, Kotanko P, Lhotka K, Jennings P. Evidence for a role of uromodulin in chronic kidney disease progression. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(6):1896-1903. doi: 10.1093/ndt/gfp748
74. De Silva PMCS, Mohammed Abdul KS, Eakanayake EMDV, et al. Urinary Biomarkers KIM-1 and NGAL for Detection of Chronic Kidney Disease of Uncertain Etiology (CKDu) among Agricultural Communities in Sri Lanka. Vinetz JM, ed. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10(9):e0004979. doi: 10.1371/journal.pntd.0004979

Поступила 12.04.2018