

*Павлов В.Н., Алексеев А.В., Агавердиев А.Ф., Ишемгулов Р.Р., Ишмурзин Р.Р.*

## **Коррекция нарушений водно-электролитного обмена и функции почек у пациентов с метаболическим синдромом при уменьшении абдоминального ожирения**

*Pavlov V.N., Alekseev A.V., Agaverdiev A.F., Ishemgulov R.R., Ishmurzin R.R.*

### **Correction of water and electrolyte metabolism and renal function disorders in patients with metabolic syndrome with reduction of abdominal fat**

#### **Резюме**

Исследовано влияние коррекции проявлений метаболического синдрома на водно-электролитный обмен и функцию почек у 48 пациентов при коррекции пищевых привычек и увеличении физической активности. В комплекс обследования были включены определение осмолярности и концентраций натрия, калия, хлоридов, мочевины, креатинина, альдостерона, аденокортикотропного гормона, нейтрофильного желатиназа-ассоциированного липокалина, кортизола,  $\beta_2$ -микроглобулина, вазопрессина, микроальбумина в сыворотке крови и моче. Выявлены изменения параметров реабсорбции осмотически-активных веществ и воды, которые сопровождаются компенсаторной реакцией со стороны осморегулирующих структур. Восстановление гомеостаза в результате лечения ассоциировано с уменьшением объема абдоминального жира и происходит при уменьшении окружности талии более, чем на 10 см.

**Ключевые слова:** почки, метаболический синдром

#### **Summary**

We investigated the influence of correction of metabolic syndromes manifestations on water and electrolyte metabolism and renal function in 48 patients by correction of dietary habits and increase of physical activity. The examination included assessment of osmolarity and concentration of natrium, kalium, chloride, BUN, creatinine, aldosterone, adrenocorticotropic hormone, neutrophilous gelatinase associated lipocalin, cortisol,  $\beta_2$ -microglobulin, vasopressin, microalbumin in blood serum and urine. Changes of parameters of reabsorption of osmotic substances and water were detected; these changes were accompanied by a compensatory reaction on behalf of osmoregulatory structures. Homeostasis restoration as a result of treatment is associated with abdominal adipose decrease, and occurs when waist circumference is reduced by more than 10 cm.

**Keywords:** kidney, metabolic syndrome

#### **Введение**

Распространенность метаболического синдрома (МС) растет и в настоящее время его признаки диагностируются почти у трети взрослого населения США. Кроме того, учитывая популярность западной диеты в развивающихся странах, встречаемость МС увеличивается во всем мире (1,2). С момента выработки Национальной образовательной холестериновой программой (NCEP) диагностических критериев МС в 2001 году, научный интерес к данной проблеме во всем мире прогрессивно увеличивается (3,4). Степень ожирения непосредственно связана с МС (5). Употребление большого количества пищи за небольшой промежуток времени приводит к повышению уровня глюкозы, увеличению секреции инсулина, повышению уровня липидов и снижению толерантности к глюкозе (6,7).

Обжорство ассоциировано с увеличением соотношения окружности талии и бедер (8). Тем не менее, до сих пор неясно, связаны ли с негативными последствиями для здоровья ожирение "как таковое", или, смежные факторы риска. Значительная часть населения, страдающая ожирением является метаболически здоровой, то есть сохраняет высокую чувствительность к инсулину и в целом благоприятный профиль сердечно-сосудистой системы (9,10). Факторы, которые отличают метаболически здоровых от нездоровых с ожирением, не ясны. Одно из объяснений, почему некоторые тучные люди защищены от метаболического синдрома - более благоприятное распределение жира в организме. В частности, увеличение брюшного жира наносит больше вреда, чем общего жира тела. Исследования показали, что

увеличение внутренностного жира положительно связаны с метаболическими заболеваниями (11), независимо от общего ожирения (12). Напротив, подкожный жир бедра связан с более благоприятными уровнями глюкозы и липидов (13). Наконец, некоторые тучные люди могут иметь более низкую общую жировую массу, которая может защитить их от метаболических нарушений. Продолжительность ожирения также может быть важным фактором риска осложнений МС (14).

МС является важным фактором риска развития и прогрессирования хронической болезни почек (15). Эпидемиологические данные указывают на связь МС с почечной патологией (16) и увеличением риска ухудшения функции почек с увеличением числа компонентов МС (17), при этом подчеркивается отсутствие чувствительности анализа креатинина сыворотки в раннем выявлении заболевания почек (18). У больных с МС выявляется тубулоинтерстициальный фиброз и атрофия канальцев. Возможны несколько механизмов, которые могли бы объяснить эти изменения. В исследованиях на животных с гиперлипидемией было показано, что фиброз и атрофию канальцев вызывает окислительный стресс за счет увеличения активных форм кислорода, а также трансформирующего фактора роста  $\beta$ , хемокинов моноцитов и десмин-положительных мезангиоцитов (19). Нарушение толерантности к глюкозе получает все большее признание как индуктор провоспалительных механизмов (20). Поражение почек при МС характеризуется также микрососудистыми изменениями: артерио- и артериоло-склерозом (21). Исследование изменений при биопсии почек у пациентов со средним индексом массы тела 52 кг/м<sup>2</sup> показало большую распространенность гипертрофии клубочков, подоцитов и мезангиальной матрицы, а также мезангиальную клеточную пролиферацию. Улучшение морфофункционального состояния почки наблюдается при успешной коррекции гипергликемии (22), дислипидемии (23), и гипертонии (24).

Наиболее патогенетически и клинически оправдано применение на начальном этапе лечения диеты и увеличения физической активности. Так, исследование АТТСА и другие показали, что средиземноморская диета связана с более низким уровнем распространенности метаболического синдрома (25).

## Материалы и методы

Обследованы 48 пациентов с МС. Продолжительность наблюдения составила 6 месяцев. В комплекс диагностических мероприятий были включены определения осмолярности и концентраций натрия, калия, хлоридов, мочевины, креатинина в сыворотке крови и моче. Сыворотку крови, взятой натощак, замораживали и хранили при -20°C. Суточную мочу собирали в сухую чистую емкость с консервантом и замораживали. Осмолярность определяли на криоскопическом осмометре Osmomat 030, концентрацию электролитов – на автоматическом анализаторе EasyLyte (Medica, США), уровень креатинина и мочевины – на анализаторе Hitachi 902 кинетическим методом с использованием тест-наборов фирмы Roche

Diagnostics. Альдостерон, аденокортикотропный гормон (АКТГ), нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липопокалин (НГАЛ), кортизол,  $\beta$ 2-микроглобулин, вазопрессин, микроальбумин определяли при помощи иммуноферментного анализа на микропланшетном фотометре Stat Fax-2100 (США). Подсчет результатов велся при помощи предустановленного программного обеспечения путем построения 4-параметрической калибровочной кривой. В группу контроля вошли 18 здоровых добровольцев. Для диагностики МС использовали критерии Национального института здоровья США (2001). Основной признак: абдоминальный тип ожирения – окружность талии более 102 см. Дополнительные критерии: гипертриглицеридемия, снижение уровня ХС ЛПВП, гипергликемия натощак. Диагноз МС устанавливался при наличии основного и двух дополнительных критериев. Пациентам была рекомендована программа по снижению массы тела в результате диетических мероприятий и дозированного увеличения физической активности. Пациенты распределены на 3 группы: I – уменьшение окружности талии свыше 10 см (n=15), II – от 5 до 10 см (n=15), III – менее 5 см (n=18).

## Результаты и обсуждение

При сравнении биохимических показателей крови и мочи пациентов с МС до начала лечения с обследованными контрольной группы выявлены статистически значимые отличия (таб. 1-3). Установлено превышение уровней глюкозы, холестерина и триглицеридов сыворотки крови у пациентов с МС как показателей в контрольной группе, так и нормальных значений. При анализе суточной экскреции электролитов и продуктов азотистого обмена установлено, что концентрация креатинина мочи достоверно не отличается у обследованных с МС и контрольной групп. Это свидетельствует об отсутствии патологических изменений процесса фильтрации в почечном клубочке, поскольку креатинин не реабсорбируется и не секретруется. Экскреция калия, натрия и хлоридов при метаболическом синдроме ниже, чем у здоровых. Ниже в основной группе и экскретируемая фракция натрия. Возможно, это обусловлено увеличением активности ионных переносчиков базолатеральных мембран канальцев, вследствие связывания кортизола с минералокортикоидными рецепторами и увеличением электрохимического градиента между канальцевой и внутриклеточной жидкостью для натрия и хлоридов, калий при этом движется по градиенту концентрации. Увеличение реабсорбции натрия в проксимальных канальцах может быть также связано с повышением фильтрации глюкозы, т.к. концентрация последней в крови выше у пациентов с метаболическим синдромом. Уменьшение экскреции натрия и хлоридов сопровождается задержкой жидкости. Осмолярность крови в физиологических условиях регулируется вазопрессином, его концентрация у пациентов с метаболическим синдромом достоверно выше, чем в контрольной группе. Это может свидетельствовать о задержке воды у пациентов с метаболическим синдромом вследствие АДГ-индуцированного встраивания аквапо-

Таблица 1. Биохимические показатели сыворотки крови и мочи пациентов I группы

Показатель	Контроль	До лечения	t	После лечения	t
Глюкоза, ммоль/л	5,4±0,4	7,8±0,4	0,05	5,8±0,2	0,05
Холестерин, ммоль/л	3,1±0,2	5,6±0,7	0,05	4,1±0,5	0,05
Триглицериды, ммоль/л	1,12±0,21	2,67±0,6	0,001	1,25±0,18	0,001
Креатинин, мкмоль/сут	1824±1257	1698±1074	0,05	1787±984	0,05
Мочевина, ммоль/сут	588±57	718±28	0,01	559±31	0,05
Калий, ммоль/сут	92,8±5,6	71,4±4,2	0,01	89,7±4,8	0,01
Хлориды, ммоль/сут	284,2±15,8	196,4±12,1	0,001	269,4±18,3	0,01
Натрий, ммоль/сут	308,6±25,8	227,3±20,7	0,01	317,3±18,6	0,001
Осмолярность, мосм/сут	1328±107	938±76	0,01	1286±89	0,05
Клиренс креатинина, мл/мин	158±10,5	112,2±4,6	0,05	132,8±8,5	0,05
Осмолярный клиренс, мл/мин	3,15±0,27	2,4±0,18	0,05	2,96±0,22	0,05
Клиренс осмотически свободной воды, мл/мин	-1,54±0,38	-0,87±0,19	0,001	-1,25±0,14	0,01
Экскретируемая фракция натрия, %	1±0,08	0,61±0,07	0,05	1,13±0,07	0,05
Микроальбумин, мкг/мл	3,7±0,9	17,4±2,7	0,001	15,6±3,1	0,05
Альдостерон, пг/мл	268,1±12,3	276,3±15,7	0,05	271,4±11,8	0,05
Кортизол, мг/дл	21,3±1,4	30,8±2,6	0,01	27,6±2	0,05
НГАЛ, пг/мл	0,3±0,05	0,42±0,11	0,05	0,36±0,07	0,05
АКТГ, пг/мл	21,6±2,7	22,4±1,9	0,05	20,4±2,3	0,05
Вазопрессин, пг/мл	2,67±0,14	3,76±0,19	0,01	2,87±0,22	0,01

Таблица 2. Биохимические показатели сыворотки крови и мочи пациентов II группы

Показатель	Контроль	До лечения	t	После лечения	t
Глюкоза, ммоль/л	5,4±0,4	7,2±0,6	0,05	6,9±0,4	0,05
Холестерин, ммоль/л	3,1±0,2	5,8±0,4	0,05	4,2±0,3	0,05
Триглицериды, ммоль/л	1,12±0,21	2,46±0,31	0,001	1,18±0,26	0,001
Креатинин, мкмоль/сут	1824±1257	1791±984	0,05	1670±1295	0,05
Мочевина, ммоль/сут	588±57	750±42	0,01	672±36	0,05
Калий, ммоль/сут	92,8±5,6	72,3±3,7	0,01	92,3±5,2	0,01
Хлориды, ммоль/сут	284,2±15,8	185,3±13,6	0,001	215,7±21,6	0,05
Натрий, ммоль/сут	308,6±25,8	231,5±16,3	0,01	252,3±14,1	0,05
Осмолярность, мосм/сут	1328±107	901±98	0,01	1126±76	0,05
Клиренс креатинина, мл/мин	158±10,5	105,3±3,1	0,01	122,8±6,2	0,05
Осмолярный клиренс, мл/мин	3,15±0,27	2,5±0,26	0,05	2,62±0,2	0,05
Клиренс осмотически свободной воды, мл/мин	-1,54±0,38	-0,91±0,16	0,001	-1,12±0,18	0,05
Экскретируемая фракция натрия, %	1±0,08	0,63±0,05	0,05	0,74±0,11	0,05
Микроальбумин, мкг/мл	3,7±0,9	15,3±3,8	0,001	16,2±4,3	0,05
Альдостерон, пг/мл	268,1±12,3	272,4±11,3	0,05	278,2±10,1	0,05
Кортизол, мг/дл	21,3±1,4	31,2±1,4	0,01	27,8±1,9	0,05
НГАЛ, пг/мл	0,3±0,05	0,36±0,05	0,05	0,31±0,03	0,05
АКТГ, пг/мл	21,6±2,7	21,9±2,3	0,05	21,3±1,5	0,05
Вазопрессин, пг/мл	2,67±0,14	3,62±0,41	0,01	2,96±0,19	0,05

Таблица 3. Биохимические показатели сыворотки крови и мочи пациентов III группы

Показатель	Контроль	До лечения	t	После лечения	t
Глюкоза, ммоль/л	5,4±0,4	7,4±0,9	0,05	7,3±0,7	0,05
Холестерин, ммоль/л	3,1±0,2	5,6±0,2	0,05	4,6±0,2	0,05
Триглицериды, ммоль/л	1,12±0,21	2,52±0,26	0,001	1,57±0,23	0,05
Креатинин, мкмоль/сут	1824±1257	1892±1096	0,05	1729±873	0,05
Мочевина, ммоль/сут	588±57	729±36	0,01	767±28	0,05
Калий, ммоль/сут	92,8±5,6	76,7±4,4	0,05	80,8±4,9	0,05
Хлориды, ммоль/сут	284,2±15,8	196,7±18,3	0,001	211±14,5	0,05
Натрий, ммоль/сут	308,6±25,8	242,4±22,7	0,05	237,6±24,3	0,05
Осмолярность, мосм/сут	1328±107	862±61	0,01	918±57	0,05
Клиренс креатинина, мл/мин	158±10,5	100,8±5,7	0,01	109,6±4,4	0,05
Осмолярный клиренс, мл/мин	3,15±0,27	2,27±0,18	0,01	2,41±0,24	0,05
Клиренс осмотически свободной воды, мл/мин	-1,54±0,38	-0,92±0,1	0,001	-1,02±0,13	0,05
Экскретируемая фракция натрия, %	1±0,08	0,67±0,07	0,05	0,7±0,05	0,05
Микроальбумин, мкг/мл	3,7±0,9	14,9±4,7	0,001	15,8±5,8	0,05
Альдостерон, пг/мл	268,1±12,3	262,9±7,4	0,05	271,7±9,7	0,05
Кортизол, мг/дл	21,3±1,4	30,7±2,9	0,01	26,4±2,4	0,05
НГАЛ, пг/мл	0,3±0,05	0,32±0,08	0,05	0,26±0,05	0,05
АКТГ, пг/мл	21,6±2,7	20,3±1,4	0,05	21,7±1,8	0,05
Вазопрессин, пг/мл	2,67±0,14	3,72±0,28	0,01	3,49±0,37	0,05

ринов II типа в мембраны главных клеток собирательных трубочек. Так, осмолярный клиренс и клиренс осмотически свободной воды выше у обследованных контрольной группы, т.е. почки здоровых эффективнее очищают кровь от осмотически активных веществ и обладают большими способностями по выделению разведенной мочи. Осмолярность суточной мочи в контрольной группе закономерно выше, поскольку выше экскреция осмотически активных веществ. Клиренс креатинина также выше в контрольной группе, однако и у пациентов с МС этот показатель находится в границах нормы. Мочевины у больных МС за сутки экскретируется больше, чем у здоровых, что связано, возможно, с уменьшением осмотического градиента между просветом почечных канальцев и интерстицием из-за увеличения реабсорбции электролитов.

Содержание в сыворотке крови альдостерона, НГАЛ, β2-микроглобулина, АКТГ достоверно не отличается у обследованных основной и контрольной групп. Отмечена более высокая концентрация микроальбумина мочи у больных МС. Это может свидетельствовать об имеющихся у пациентов с МС эндотелиальной дисфункции, либо клубочковой гиперфильтрации. Уровень кортизола у пациентов основной группы достоверно выше, чем в контроле. Учитывая отсутствие различий в концентрации АКТГ между группами, можно предполагать развитие гиперфункции надпочечников у больных с МС.

При уменьшении окружности талии более, чем на 10 см отмечены статистически значимые различия

(таб. 1): нормализовался уровень глюкозы, холестерина, триглицеридов, снизилась суточная мочевиная экскреция мочевины, увеличилась – калия, хлоридов, натрия, вырос клиренс креатинина, осмолярный клиренс, клиренс осмотически свободной воды, повысилась экскретируемая фракция натрия, произошло снижение синтеза вазопрессина. Это свидетельствует о сочетанном положительном эффекте лечения в отношении нормализации липидного и углеводного обменов, а также - восстановления осмотических, электрохимических и концентрационных механизмов функционирования почечных канальцев. В то же время, микроальбуминурия и гиперкортицизм выявлялись и после завершения лечения. Возможно, нарушение эндокринного гомеостаза первично по отношению к метаболическим расстройствам и требует более длительного контроля или фармакологической коррекции. Персистирование эндотелиальной дисфункции может свидетельствовать о необратимости поражения микроциркуляторного русла у пациентов с метаболическим синдромом. У пациентов II группы, в отличие от I, сохраняется нарушение углеводного и электролитного обмена (в отношении экскреции натрия и хлоридов), также остаются нарушенными способность нефрона к разведению и концентрированию мочи. В III группе положительные изменения произошли только в липидном обмене: снизился уровень холестерина и триглицеридов. Такие изменения можно объяснить снижением потребления животных жиров при следовании рекомендованной диеты.

Нарушения функции канальцев, проявляющиеся изменением экскреции осмотически активных веществ, частично можно объяснить ультраструктурными изменениями, установленными при гистологическом исследовании почек пациентов с МС (26): трубчатая атрофия, интерстициальный фиброз, атеросклероз и сегментарный гломерулосклероз. Снижение числа компонентов МС ассоциировано с уменьшением выраженности морфологических нарушений. Возможный механизм лечебного эффекта уменьшения окружности талии – ликвидация окислительного стресса, воспаления и снижение уровней лептина и адипонектина, поскольку похудание способствует снижению синтеза провоспалительных адипокинов, которые вызывают тканеспецифическое увеличение активных форм кислорода. Адипокины могут приводить к повреждению тканей также путем индукции резистентности к инсулину (27). Поскольку источником адипокинов является жировая ткань, ее уменьшение сопровождается снижением вторичной по отношению к ожирению задержке натрия. Ранее установлено, что инсулин повышает активность эпителиальных натриевых каналов в собирательных трубках путем их фосфорилирования (28). Известно, что потеря около 10% веса повышает чувствительность к инсулину (29). Уменьшение веса, ассоциированное с ростом физической активности, вызывает увеличение толерантности к глюкозе и прекращению гиперинсулинемии, что приводит к нормализации числа натриевых каналов и восстановлению физиологических параметров экскреции натрия, электрохимического градиента между тубулярной жидкостью и интерстицием, и трансканальцевого потока хлоридов и калия.

## Заключение

Таким образом, у пациентов с МС наблюдаются нарушения не только липидного и углеводного обменов, но и изменение функции почки, проявляющееся изменением параметров реабсорбции осмотически-активных веществ и воды. Нарушение водно-электролитного гомеостаза сопровождается компенсаторной реакцией со стороны осморегулирующих структур. Восстановление гомеостаза в результате лечения ассоциировано с уменьшением объема абдоминального жира и носит нелинейный характер: для сбалансированного снижения липидных, углеводных, водно-электролитных и гормональных расстройств требуется достижение целевых показателей (уменьшение окружности талии более, чем на 10 см). Требуется дальнейшие исследования для выяснения сроков и способов прекращения гиперкортицизма и обратимости эндотелиальной дисфункции при немедикаментозном воздействии.

Метаболический синдром возникает от результатов сложного взаимодействия многих факторов, в том числе генетических, физиологических, поведенческих и экологических. Скорость, с которой распространенность этого заболевания увеличивается в последние годы, указывает, что главную роль в его развитии играет образ жизни пациента, а значит, МС потенциально обратим при рациональном подходе к изменению пищевого поведения и уровню физической активности. ■

*Павлов В.Н., Алексеев А.В., Агавердиев А.Ф., Ишемгулов Р.Р., Ишмуралин Р.Р., автор, ответственный за переписку - Руслан Ишемгулов, ruslanuro@mail.ru*

## Литература:

1. Ford E.S., Giles W.H., Mokdad A.H. Increasing prevalence of the metabolic syndrome among U.S. adults. *Diabetes Care*, 2004;27:2444-2449
2. Cameron A.J., Shaw J.E., Zimmet P.Z. The metabolic syndrome: Prevalence in worldwide populations. *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.*, 2004;33:351-375
3. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-2497
4. Jennifer L. Kuk, Chris I. Ardern. Age and Sex Differences in the Clustering of Metabolic Syndrome Factors. Association with mortality risk. *Diabetes Care*, 2010 November; 33(11): 2457-2461
5. Marchesini G., Melchionda N., Apolone G., et al. QUOVADIS Study Group. The metabolic syndrome in treatment-seeking obese persons. *Metabolism*. 2004;53(4):435-440
6. Jenkins D.J., Ocana A., Jenkins A.L., et al. Metabolic advantages of spreading the nutrient load: effects of increased meal frequency in non-insulin-dependent diabetes. *Am. J. Clin. Nutr.*1992;55(2):461-467
7. Taylor A.E., Hubbard J., Anderson E.J. Impact of binge eating on metabolic and leptin dynamics in normal young women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999;84(2):428-434
8. Rachel D. Barnes, Abbe G. Boeka, Katherine C. McKenzie, Ingina Genao, Rina L. Garcia, Matthew S. Ellman, Peter J. Ellis, Robin M. Masheb, Carlos M. Grilo. Metabolic Syndrome in Obese Patients With Binge-Eating Disorder in Primary Care Clinics: A Cross-Sectional Study. *Prim Care Companion CNS Disord.* 2011; 13(2): PCC
9. Karelis A.D., St-Pierre D.H., Conus F., Rabasa-Lhoret R., Poehliman E.T. Metabolic and body composition factors in subgroups of obesity: what do we know? *J. Clin. Endocrinol. Metab.*2004;89:2569-75
10. Stefan N., Kantartzis K., Machann J., et al. Identification and characterization of metabolically benign obesity in humans. *Arch. Intern. Med.* 2008;168:1609-16
11. Goodpaster B.H., Krishnaswami S., Resnick H., et al. Association between regional adipose tissue distribution and both type 2 diabetes and impaired glucose tolerance in elderly men and women. *Diabetes Care.* 2003;26:372-9
12. Fox C.S., Massaro J.M., Hoffmann U., et al. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation.*2007;116:39-48
13. Snijder M.B., Visser M., Dekker J.M., et al. Low subcutaneous high fat is a risk factor for unfavourable glucose and lipid levels, independently of high abdominal fat. *The Health ABC Study.*Diabetologia.

- 2005;48:301-8
14. Koster A., Stenholm S., Dawn E., Alley, Lauren J., Kim, Eleanor M., Simonsick, Alka M., Kanaya et al. Body fat distribution and inflammation among obese older adults with and without metabolic syndrome. *Obesity* (Silver Spring). 2010;18(12):2354-2361
  15. Lea J., Cheek D., Thornley-Brown D., Appel L., Agodoa L., Contreras G., Gassman J., Lash J., Miller E.R., Randall O., Wang X., McClellan W. Metabolic syndrome, proteinuria, and the risk of progressive CKD in hypertensive African-Americans. *Am. J. Kidney Dis.* 2008;51:732-740
  16. Tozawa M., Iseki C., Tokashiki K., et al. Metabolic syndrome and risk of developing chronic kidney disease in Japanese adults. *Hypertens Res.* 2007;30:937-943
  17. Chen J., Muntner P., Hamm L.L., et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. adults. *Ann. Intern. Med.* 2004;140:167-174
  18. Mariam P. Alexander, Tejas V. Patel, Youssef M.K. Farag, et al. Kidney Pathological Changes in Metabolic Syndrome: A Cross-sectional Study. *Am. J. Kidney Dis.* 2009 May; 53(5): 751-759
  19. Dominguez J., Wu P., Packer C.S., Temm C., Kelly K.J. Lipotoxic and inflammatory phenotypes in rats with uncontrolled metabolic syndrome and nephropathy. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2007;293:670-679
  20. Al-Aly Z. Medial vascular calcification in diabetes mellitus and chronic kidney disease: The role of inflammation. *Cardiovasc. Hematol. Disord. Drug Targets.* 2007;7:1-6
  21. Sanchez-Lozada L.G., Tapia E., Jimenez A., et al. Fructose-induced metabolic syndrome is associated with glomerular hypertension and renal microvascular damage in rats. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2007;292:423-429
  22. Gaede P., Lund-Andersen H., Parving H.H., Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2008;358:580-591
  23. Collins R., Armitage J., Parish S., Sleight P., Peto R. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: A randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2003;361:2005-2016
  24. Homas M.C., Atkins R.C. Blood pressure lowering for the prevention and treatment of diabetic kidney disease. *Drugs.* 2006;66:2213-2234
  25. Tortosa A., Bes-Rastrollo M., Sanchez-Villegas A., Basterra-Gortari F.J., Nucez-Cordoba J.M., Martinez-Gonzalez M.A. Mediterranean diet inversely associated with the incidence of metabolic syndrome: the SUN prospective cohort. *Diabetes Care.* 2007;30:2957-9
  26. Mariam P. Alexander, Tejas V. Patel, Youssef M.K. Farag et al. Singh Kidney Pathological Changes in Metabolic Syndrome: A Cross-sectional Study. *American Journal of Kidney Diseases.* 2009,53(5):751-759
  27. C. Zoccali. Overweight, obesity and metabolic alterations in chronic kidney disease. *Prilozi.* 2009;30;2;17-31
  28. Eisei Sohara, Tatemitsu Rai, Sung-Sen Yang et al. Acute Insulin Stimulation Induces Phosphorylation of the Na-Cl Cotransporter in Cultured Distal mpkDCT Cells and Mouse Kidney. *PLoS One.* 2011; 6(8):e24277
  29. Kamei N, Tobe K, Suzuki R, et al. Overexpression of monocyte chemoattractant protein-1 in adipose tissues causes macrophage recruitment and insulin resistance. *Journal of Biological Chemistry.* 2006;281(36):26602-26614