

Роль инсулинорезистентности в патогенезе заболеваний почек

Role of insulin resistance in kidney diseases pathogenesis

I.A. Tyuzikov,
S.Yu. Kalinchenko,
L.O. Vorslov², E.A. Grekov

At present time glucose metabolism disorders are rather widespread group of metabolic diseases which make one key components of the metabolic syndrome which frequency steadily grows in modern population, and communication with many somatic diseases is authentically is proved. Insulin resistance is early pre-clinical stage of diabetes mellitus type 2 at which against normoglicemia superfluous secretion of insulin comes to light that conducts to increase of its blood level (hyperinsulinaemia). Effects of insulin on kidneys are seldom enough considered in the special urological literature. However, today the large clinical and experimental scientific material which testifies to increasing role of insulin resistance in kidney's diseases pathogenesis. The all-round analysis of insulin resistance role as systemic pathogenic factor of kidneys diseases based on results the modern epidemiological, clinical and experimental investigations is spent in the literary review, and also the proved and possible mechanisms of this influence are covered. There is shown, that insulin resistance, except for specific diagnostic loading as marker of glucose exchange disorders, is independent risk predictor of kidneys diseases development and progression, including chronic kidney diseases, urolitiasis, cystic kidney disease and renal tumor. The early insulin resistance revealing and correction could be considered as the perspective and effective method of early diagnostics of any kidneys diseases, and also as one of their pathogenic pharmacologic therapy and prophylactics components.

И.А. Тюзиков¹, С.Ю. Калининко², Л.О. Ворслов², Е.А. Греков³

¹ООО «Медицинский Центр диагностики и профилактики-Плюс», Ярославль;


²Кафедра эндокринологии ФПКМР ГБОУ ВПО РУДН;

³ФГБУ «НИИ урологии» Минздрава России.

Сахарный диабет 2 типа (СД 2 типа) является одним из самых актуальных медико-социальных заболеваний человека, а рост его заболеваемости позволяет клиницистам относить его к так называемым «неинфекционным эпидемиям XXI века», так как каждые 10-15 лет количество больных СД 2 типа удваивается, а многие ранние осложнения заболевания долгое время протекают без клинических симптомов, что существенно затрудняет их своевременную диагностику и отодвигает сроки назначения патогенетической терапии больным [1-3]. Диабетическая нефропатия – одно из наиболее грозных осложнений СД 2 типа, влекущее за собой раннюю инвалидизацию больных и их гибель от прогрессирующей терминальной хронической почечной недостаточности (ХПН) [4]. Наиболее детальная классификация диабетической нефропатии была разработана С.Е. Mogensen (1983) и официально признана Всемирной Организацией Здравоохранения в качестве базовой [5]. К настоящему времени накоплен огромный научно-экспериментальный и клинический материал, свидетельствующий о том, что уже на ранних стадиях нарушения углеводного обмена происходит существенная функциональная, а затем и структурная перестройка гломерулярного и канальцевого аппаратов почек, которая постепенно, но прогрессивно ведет к формированию их заболеваний [6-8]. Сегодня наибольший практический интерес вызывает раннее

нарушение углеводного обмена – инсулинорезистентность (ИР), рассматриваемая не просто как метаболический феномен, но как один из ключевых компонентов метаболического синдрома (МС), частота и выраженность которого в популяции людей уже приобрели характер «мировой эпидемии XXI века» [9, 10]. В последнее время изучение патофизиологических эффектов инсулина привело к пониманию его роли не только в патогенезе МС и андрогенного дефицита у мужчин, но и в патогенезе заболеваний почек. Поэтому выявление и коррекция ИР является сегодня не только таргетной задачей эндокринологов, но и вовлекает в лечебно-диагностический процесс врачей смежных специальностей, которые прямо или косвенно связаны с проблемами диагностики и лечения заболеваний почек: терапевтов, нефрологов, урологов, эндокринологов, трансплантологов [11-14].

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ИНСУЛИНО- РЕЗИСТЕНТНОСТИ В ПАТОГЕНЕЗЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЧЕК

Основная физиологическая функция инсулина сводится к поддержанию важной гомеостатической константы метаболизма человека – обеспечению нормального уровня глюкозы в крови и поддержанию адекватного обмена глюкозы как основного источника энергии внутри клетки [9, 10]. Инсулинорезистентность/гиперинсулинемия, 

являясь ключевым патогенетическим фактором МС, есть комплекс компенсаторно-приспособительных реакций, развивающихся на фоне ожирения, часто ассоциированного с андрогенным дефицитом у мужчин [9-12]. При развитии и прогрессировании ожирения резко снижается экспрессия гена рецептора инсулина, что ведет к уменьшению плотности рецепторов на поверхности клеток и возникновению резистентности к инсулину, а одновременное повышение уровня основного гормона жировой ткани – лептина – разрушает функциональную связь между гипофизом и гонадами, что является патогенетической основой формирования и прогрессирования андрогенного дефицита у мужчин одновременно с прогрессированием ожирения и ИР [9-12]. Развивающаяся ИР сопровождается гиперинсулинемией, которая в данном случае обеспечивает поддержание эффективности углеводного обмена и обеспечение адекватной митогенной активности жизнеспособности и деления клеток [9, 10]. Однако ИР имеет не только эндокринологический аспект как ранняя обратимая стадия СД 2 типа. Развитие ИР приводит к целому ряду негативных патофизиологических системных реакций, которые способны инициировать механизмы дестабилизации клеток и тканей внутренних органов, включая почки, вызывая в них анатомо-функциональные нарушения. Повреждающее действие гиперинсулинемии/ИР на почечную паренхиму может быть обусловлено несколькими механизмами.

Инсулинорезистентность приводит к нарушению структуры и функции нервной ткани. При этом первоначальные повреждения отмечаются в самых мелких периферических нервных окончаниях внутренних органов (слюнные железы, почки, половой член, предстательная железа), т.е., инсулинорезистентность индуцирует нейропатию, в основе которой лежит внутренняя симпатическая гиперактивность как результат гиперактивации сначала центральных α -адренорецепторов паравентрикулярных гипоталамических ядер, а затем и органического (тканевого) адренергического нейрорецепторного аппарата [15-17].

Индуцируемая инсулинорезистентностью нейропатия приводит к развитию системных и местных (ор-

ганных и тканевых вазоконстрикторных) реакций и заканчивается развитием эндотелиальной дисфункции, приводящей к дефициту основного вазодилатора – оксида азота NO (т.к. 90% синтеза оксида азота происходит не в эндотелии, а в терминалах нервных окончаний сосудов) [18-20]. Это усугубляет нарушения почечного кровообращения в результате нарушения динамического равновесия между ведущими вазомодуляторами – оксидом азота (NO) и эндотелином-1 (ET-1) с преобладанием эффектов последнего [16, 19, 20]. Для почек это означает спазмы артериол клубочков, нарушения трофики почки, почечного кровотока, микроциркуляции и клубочковой фильтрации, гипоксию и ишемию почечной паренхимы [21]. Ренальная висцеральная нейропатия, длительное время протекающая бессимптомно или с минимальными клиническими проявлениями со стороны почек, обычно не диагностируется, так как доступных методов нейрофизиологического исследования почек в урологической практике в настоящее время просто нет. Однако именно она вызывает начальные нарушения тонуса верхних мочевых путей и почек, которые впоследствии могут оказаться важными причинами развития уростаза и формирования почечных камней [22-23].

Ишемия и гипоксия ткани почек вследствие ИР запускает компенсаторный каскад активации системы «ренин-ангиотензин - альдостерон», которая вносит свой дальнейший вклад в прогрессирование функциональных и микроциркуляторных нарушений в почках [24].

Любая нейропатия ассоциируется с активацией системы перекисного окисления липидов – системным оксидативным стрессом, который является мощным фактором, повреждающим клетки канальцевого эпителия и гломерулярного аппарата почек, способствуя нарушению их функций фильтрации, секреции, экскреции и реабсорбции [25, 26]. Повышенное содержание глюкозы в крови или нарушение к ней чувствительности клеточных белков и может инициировать серию аутоокислительных реакций, которые завершаются образованием и накоплением конеч-

ных продуктов гликозилирования в паренхиме почек [26]. Эти механизмы участвуют как в процессах почечного камнеобразования, так и в развитии и поддержании воспалительных заболеваний почек, во много раз усиливая нефротоксические эффекты микроорганизмов, вызывающих пиелонефрит, и нефротоксические эффекты некоторых антибактериальных препаратов [27-30]. Нарушения иннервации почек вследствие висцеральной ренальной нейропатии могут оказаться дополнительным патогенетическим фактором кистозно-ретенционных изменений в них [29]. Ожирение, ИР/СД 2 типа часто ассоциируются с кистозной болезнью почек, частота которой у больных с нарушениями углеводного обмена может достигать 58,8% [31].

Уровень инсулина в крови у мужчин обратно пропорционально коррелирует с уровнем мужских половых гормонов, что доказано многочисленными исследованиями [11, 12, 32-34]. Между дефицитом андрогенов и нарушениями обмена инсулина существует не просто патогенетическая связь, а взаимобратные корреляции [10-12]. Андрогенный дефицит у мужчин достоверно негативно влияет на клубочковую фильтрацию, физико-химические свойства мочи, выступая как литогенный фактор, а также на уродинамику верхних мочевых путей, т.е., по сути дела, на все элементы современного патогенеза такого распространенного заболевания, как уrolитиаз [6, 11, 12, 32-34].

ИР и ожирение, являясь ключевыми компонентами МС, инициируют системное хроническое воспаление (цитокиновые каскадные реакции), которые активно участвуют в реализации еще одного механизма повреждающего действия на ткань почек – ренальную липотоксичность [35, 36]. Избыток жирных кислот в условиях накопления триглицеридов в паренхиматозных клетках целого ряда тканей, включая скелетные мышцы, миоциты сердца, гепатоциты, β -клетки поджелудочной железы, ренальный эпителий, приводит к хронической дисфункции клеток вследствие их повреждения [35, 36]. Триглицериды обладают токсичностью, обусловленной неэтерифицированными жирными кис-

лотами с длинной цепью и их продуктами, такими, как керамиды и диацилглицеролы [35]. В почках эти метаболиты способны вызывать и усугублять повреждения гломерулярного и канальцевого аппарата, что ведет к развитию протеинурии как результата функциональной перегрузки мембран нефронов липидами, возникновению и прогрессированию нефропатии [37]. Индуцированная неэстерифицированными жирными кислотами с длинной цепью митохондриальная дисфункция почечных клеток является основным механизмом нарушений структуры и функции почек, приводя к развитию их заболеваний [37-39].

У инсулина и его физиологических медиаторов (в частности, инсулиноподобные факторы роста ИФР-1 и ИФР-3) имеется выраженный промитогенный эффект, который позволяет сегодня рассматривать патогенетическую связь между ожирением, ИР и онкологическими заболева-

ниями как достоверно доказанную [40, 41]. Исторически нарушения углеводного обмена (СД 2 типа и ИР) давно привлекали внимание онкологов, так как лица, страдающие СД 2 типа, в большей степени, чем здоровые люди, подвержены развитию злокачественных опухолей [40, 41]. По статистике, более чем в 60% случаев злокачественное новообразование выявляется после установления диагноза СД 2 типа [40]. По мнению ряда исследователей, возможные механизмы, связанные с действием инсулина, вовлечены во все стадии онкогенеза человека: пролиферация, неоангиогенез, патологическая гипертаскуляризация [42, 43]. Это предопределяет доказанную роль цитокинов жировой ткани и инсулина в индукции злокачественных опухолей человека, включая рак почки и предстательной железы [42, 43]. Возможные механизмы канцерогенных эффектов инсулина представлены на рис. 1.

ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ И РАК ПОЧКИ

Рак почки является полиэтиологическим заболеванием, и существует целый ряд доказанных факторов риска его развития, в частности: пол и возраст (мужчины заболевают чаще женщин с максимумом в возрасте 70 лет); длительное курение, начатое в молодом возрасте (до 24 лет); избыточная масса тела (особенно у женщин); артериальная гипертония; применение определенных лекарственных препаратов; заболевания почек; сахарный диабет 2 типа; репродуктивные и гормональные факторы; особенности питания (употребление пиролизных аминов, образующихся при высокой температурной обработке мяса, жирной и углеводной пищи); профессиональные вредности; пролонгированное низкодозовое ионизирующее излучение [44]. Митогенные эффекты инсулина при раке почки могут опосредоваться через нарушение функции инсулиновых рецепторов здоровых клеток и клеток со злокачественным потенциалом развития [45-47]. Belfiore A. et al. (2011) показали, что повышенная экспрессия инсулиновых рецепторов в опухолевой ткани может объяснять их повышенную чувствительность к гиперинсулинемии [45]. Более того, изоформа А инсулиновых рецепторов вместе с аутокринной продукцией лиганда ИФР-2, является важным фактором роста как нормальных, так и опухолевых клеток [45]. Авторы считают, что выявление и коррекция инсулинорезистентности может иметь большее значение при проведении противоопухолевой терапии, чем предполагалось ранее. Любая противораковая терапия может стимулировать формирование или усугублять уже имеющуюся инсулинорезистентность, что ведет к снижению эффективности противоопухолевой терапии. Поэтому будущее противоопухолевой терапии видится в создании таргетного препарата к инсулиновым рецепторам с целью устранения и предотвращения усугубления инсулинорезистентности, которая ведет как к прогрессированию опухоли, так и к снижению ее чувствительности к химиопрепаратам [45]. В других исследованиях выявлено, что ИФР-1 и инсулинорезистентность инициируют фосфорилирование

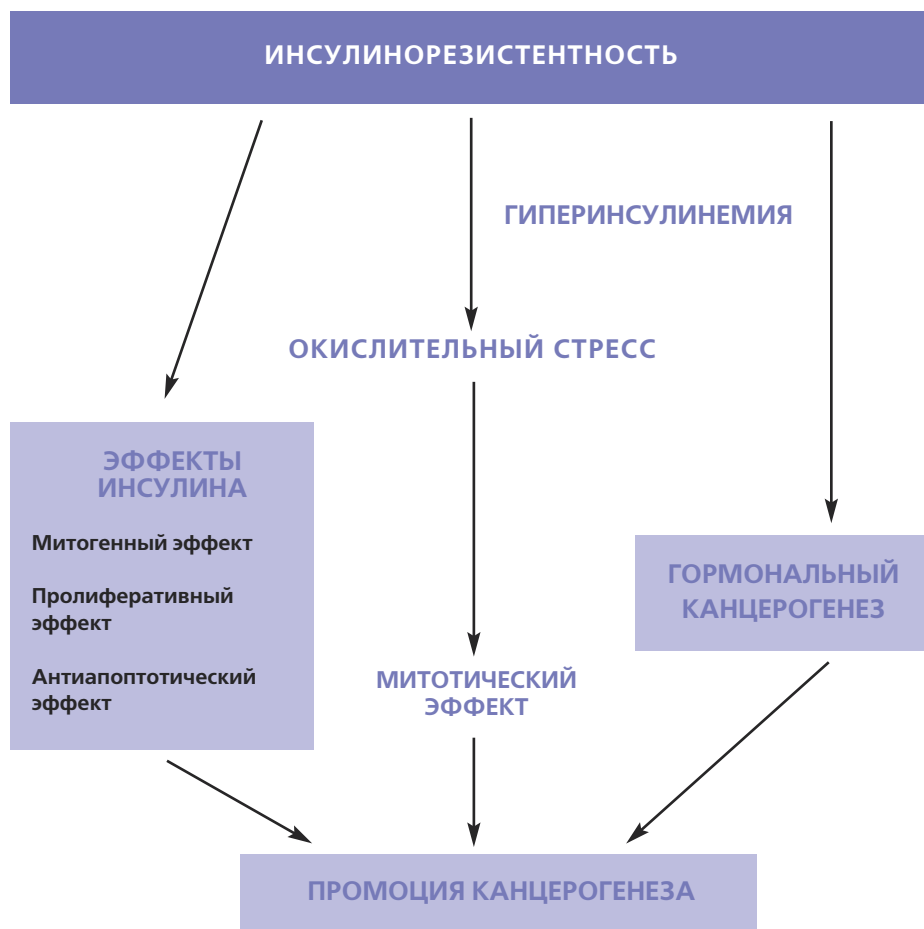


Рисунок 1. Возможные механизмы канцерогенных эффектов инсулина

тирозина в рецепторах инсулина: этот механизм может быть компенсаторным при защите клеток от апоптоза, но может присутствовать при любой карциноме, в том числе, и при раке почки [46]. По мнению ряда авторов, современная терапия метастатического рака почки с использованием ингибиторов тирозин-киназы, кажущаяся эффективной, имеет и другую сторону медали: ингибирование тирозин-киназы при этом происходит как в опухолевой клетке, так и здоровой клетке. Если учесть, что тирозин-киназный механизм является одним из важнейших путей реализации эффектов инсулиновых рецепторов, то становится очевидным, что замедление прогрессирования злокачественной опухоли почки сопровождается возникновением и прогрессированием ИР [40, 41, 46]. Frasca F. et al. (2007) утверждают, что рецепторы АМФ-тирозин-киназы играют ключевую роль в развитии и прогрессировании рака у человека, так как наличие рецепторов к инсулину и тирозин-киназовых рецепторов к ИФР-1 и ИФР-2 в опухолевой клетке четко документировано [47]. По их мнению, гиперинсулинемия и нарушения функции тирозин-киназового рецептора, обуславливающие развитие ИР, играют важнейшую роль в биологии рака человека [47]. По мнению Forte V. et al. (2012), эпидемиологические данные показывают, что ожирение, МС и СД 2 типа неразрывно связаны как между собой, так и с увеличением онкологической заболеваемости [48].

Результаты собственного пилотного клинико-эпидемиологического исследования, проведенного у больных с единственной почкой после нефрэктомии по поводу почечно-клеточного рака, наглядно продемонстрировали патофизиологическую роль ожирения и ИР в канцерогенезе рака единственной почки [29, 31]. При нормальном уровне общего тестостерона частота ожирения у мужчин с единственной почкой составила 27,8%, а при андрогеном дефиците достигала 60,0% ($p < 0,05$) [29, 31]. При этом ИР выявлялась преимущественно у гипогонадных мужчин с единственной почкой. СКФ достоверно положительно коррелировала с уровнем общего тестостерона ($n=48$; $r=+0,245$, $p < 0,05$) [29, 31]. Частота рецидива рака в единствен-

ной почке после нефрэктомии в 10-летних наблюдениях составила 9,02%, при этом рецидив чаще наблюдался у мужчин (61,5%), чем у женщин (38,5%) ($p < 0,05$). Одновременно с этим частота ожирения у мужчин с рецидивным раком единственной почки составила 62%, а частота впервые выявленной ИР достигала 38% [31]. Эти данные, возможно, частично объясняют роль гендерных гормонально-метаболических факторов в канцерогенезе почечно-клеточного рака [29, 31].

ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ И ВТОРИЧНЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК

Патогенетическая связь СД 2 типа и вторичного поражения почек давно и достоверно установлена, а многие из проведенных исследований стали классикой доказательной медицины [37, 38, 49]. По мнению Niemczyk S. et al. (2012), в настоящее время следует больше обращать внимания на эндокринологические аспекты нейропатии [37]. Проведенное авторами исследование показало, что наиболее частыми эндокринологическими нарушениями, ассоциированными с поражением почек, являются: вторичный гиперпаратиреозидизм, инсулинорезистентность, нарушения синтеза гормона роста и гиперпролактинемия [37]. По мнению Pham H. et al. (2011) ИР при заболеваниях почек развивается вследствие сопутствующих ожирения и МС [38]. Установлено, что уровень инсулина крови может неадекватно отражать степень ИР, так как нарушения функции печени и почек способны влиять на метаболизм инсулина. Однако проведенные исследования показывают, что коррекция ИР может быть важной новой терапевтической целью нефропротективной стратегии [38]. Ensling M. et al. (2011) на основании проведенного анализа баз данных PubMed (1961-2010) утверждают, что почки могут быть непосредственной мишенью для повреждающего воздействия всех компонентов МС, включая ИР [50]. При этом достаточно часто одновременно повреждаются и кардиомиоциты, поэтому авторы склонны говорить о так называемом кардиоренальном синдроме [50].

ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ И УРОЛИТИАЗ

Современные эпидемиологические данные свидетельствуют о неуклонном росте заболеваемости уролитиазом на фоне параллельного увеличения частоты ожирения и МС как у мужчин, так и у женщин [6, 51-53]. Этот факт можно рассматривать как эпидемиологическое доказательство патогенетического единства уролитиаза и МС [51-53]. Наибольшее практическое значение имеет факт высокой частоты встречаемости уролитиаза у лиц среднего, самого трудоспособного возраста (20-55 лет), что обуславливает определенные финансовые потери общества в связи с временной утратой трудоспособности по поводу лечения различных клинических вариантов мочекаменной болезни [54]. Патогенетическая связь ожирения, дислипидемии и артериальной гипертонии с уролитиазом доказана многочисленными исследованиями [55-57]. Перекрестное исследование, проведенное в Италии, продемонстрировало, что мужчины с МС имеют вдвое увеличенный риск развития почечных конкрементов, чем мужчины без него [55]. Используя данные исследования NHANES III, West B. et al. (2008) также показали, что при МС риск спонтанно образующихся почечных камней в два раза выше, чем в его отсутствие [56]. При повышении числа компонентов МС пропорционально увеличивается риск камнеобразования: у 3 % больных камни образовывались без МС, при наличии 3 компонентов МС частота выявления камней составила 7,5 %, и 9,8 % выявлены у больных с 5 компонентами МС [56]. Окружность талии, высокий индекс массы тела (ИМТ), СД-2 и артериальная гипертония коррелировали с высоким риском уролитиаза [57]. Scales C.D. et al. (2007) сообщили об уменьшении соотношения «мужчины/женщины» среди больных уролитиазом [57]. Для почечных камней оно изменилось с 1,7:1 в 1997 году к 1,3:1 в 2002 году, что связано, по мнению авторов, с увеличением частоты ожирения и МС у мужчин, которые способствуют нивелированию гендерных особенностей уролитиаза [57]. Связь между факторами патогенеза МС и уролитиаза может осу-

ществляться через уменьшение рН мочи (ацидофикацию), а ИР может выступать в роли фактора ацидофикации мочи [58]. Abate N. et al. (2004) показали, что увеличение инсулинорезистентности, определяемой на основании суточного эугликемического клэмп-теста, связано с более кислой реакцией мочи [59]. Maalouf N.M. et al. (2007) показали те же самые взаимоотношения, но использовали лабораторную модель инсулинорезистентности [60]. Кроме того, они же показали, что при увеличении числа компонентов МС экскреция аммония нарушается в большей степени. Одним из объяснений может быть инсулинорезистентность, которая, очевидно, уменьшает экскрецию аммония [60]. Инсулин показал себя как стимулятор почечного аммониегенеза в почках у крыс, собак и опоссумов [61]. Klisic J. et al. (2002) экспериментально доказали, что инсулин стимулирует (Na⁺/H⁺) обменник 3 типа в почечном эпителии, что позволяет тубулярному аммиаку трансформироваться в аммоний и, таким образом, создавать условия для развития низкой (кислой) рН мочи [62]. Когда были выявлены эти эффекты инсулина в почках, возникла мысль, что инсулинорезистентность может нарушать как аммониегенез, так и экскрецию аммония в почках [62]. Worcester E.M. et al. (2007) установили, что пациенты с идиопатической постпрандиальной экскрецией кальция выделяли большее количество кальция (по сравнению с контрольной группой) вследствие уменьшения тубулярной резорбции кальция без увеличения фильтрационной способности [63]. Возможно инсулинорезистентность - причина этого уменьшенного всасывания, заканчивающегося гиперкальциемией [63]. Поскольку инсулинорезистентность является компонентом МС, это могло бы объяснить гиперкальциемию у больных с артериальной гипертензией [63]. Одной из причин гиперкальциемии у больных МС может быть увеличение эндогенного синтеза оксалатов из эндогенных гликогенных аминокислот [64]. Инсулинорезистентность может гипотетически увеличивать пул глюкозы, поэтому гликемический профиль может являться маркером обмена, т.к. метаболизм глюкозы тесно связан с эндогенным синтезом оксалатов [64]. Поэтому углеводный профиль Kabeya Y. et al. (2012)

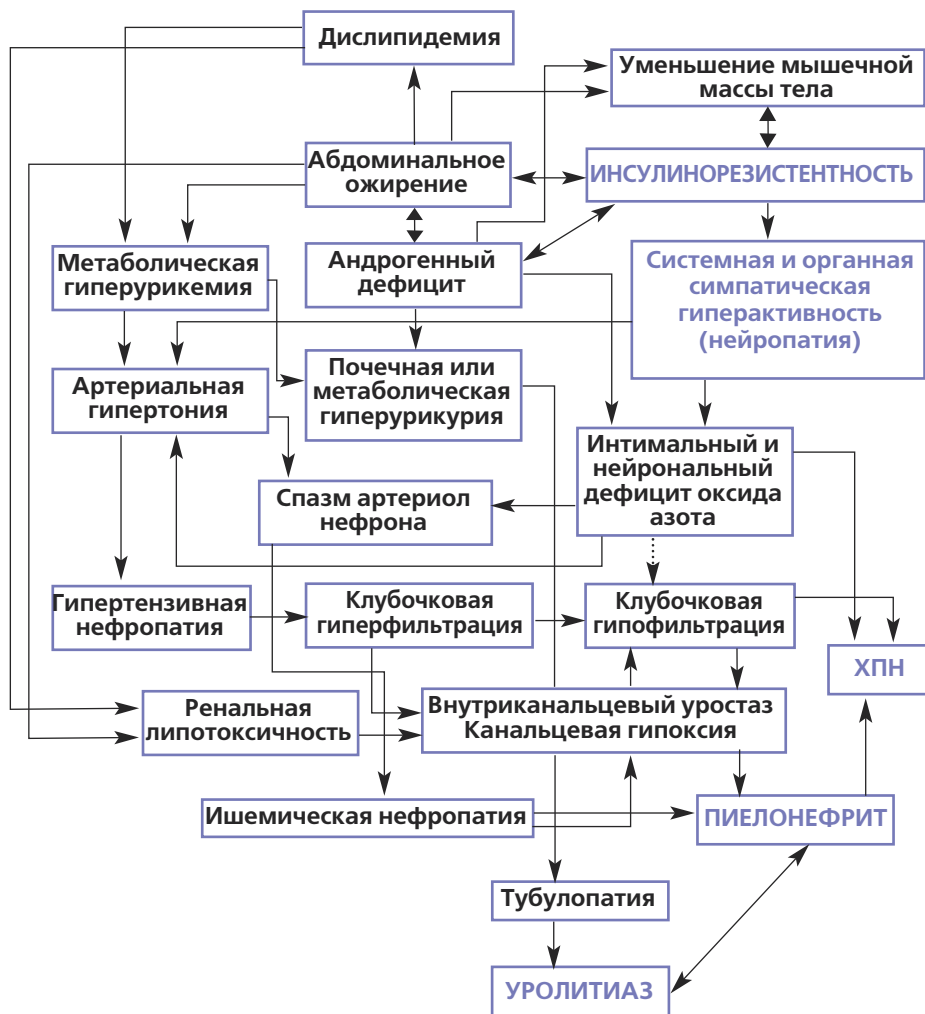


Рисунок 2. Общие патофизиологические механизмы инсулинорезистентности в патогенезе заболеваний почек

рассматривают как независимый фактор развития мочекаменной болезни [65] (рис. 2.).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Накопившиеся в последние годы результаты многочисленных клинико-экспериментальных и эпидемиологических исследований свидетельствуют о всё более возрастающей роли системных гормонально-метаболических факторов в патогенезе большинства заболеваний человека, включая заболевания почек. Перспективным направлением патогенетической профилактики и лечения заболеваний почек является междисциплинарный подход, в рамках которого особый интерес представляет один из ключевых компонентов метаболического синдрома - инсулинорезистентность, оказывающая разносторонние патофизиологические эффекты, способные приводить к

развитию и прогрессированию многих заболеваний почек, включая урологические, нефрологические и онкологические. Раннее выявление и коррекция инсулинорезистентности у больных с метаболическими нарушениями и заболеваниями почек будут способствовать как патогенетической профилактике этих заболеваний, так и оптимизации их современного лечения, стандартные схемы диагностики и терапии которых пока не учитывают индивидуальные особенности гормонально-метаболического статуса пациента, а потому нередко носят длительный, рецидивирующий или прогрессирующий характер. Однако совершенно очевидно, что эффективное управление углеводным обменом у больных с различными заболеваниями почек позволит приблизиться к практической реализации задач их ранней профилактики и патогенетической терапии. ■

Ключевые слова: инсулинорезистентность, мочекаменная болезнь, вторичное поражение почек, рак почки.

Key words: insulin resistance, kidney calculi, secondary renal disease, renal cancer.

ЛИТЕРАТУРА

- Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA. Diabetes trends in the U.S.: 1990–1998 // *Diabetes Care*. 2000. Vol. 45, N 23. P. 1278–1283.
- Geiss LS, Pan L., Cadwell B. Changes in incidence of diabetes in U.S. adults, 1997–2003 // *Am J Prev Med*. 2006. Vol. 24, N 30. P. 371–377.
- Golden SH, Robinson KA, Saldanha I. Clinical review: prevalence and incidence of endocrine and metabolic disorders in the United States: a comprehensive review // *J Clin Endocrinol Metab*. 2009. Vol. 46, N 94. P.1853–1878.
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. // М.: Медицина, 2000. 631 с.
- Mogensen CE, Christensen CK, Vittinghus E. The stages in diabetic renal disease with emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy // *Diabetes*. 1983. Vol. 32, N 34. P. 64–78.
- Gorbachinsky I, Akpinar H, Assimos DG. Metabolic Syndrome and Urological Diseases // *Rev Urol* 2010. Vol. 41, N 12(4). P. 157–180.
- Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement // *Circulation*. 2005. Vol. 32, N 112. P. 2735–2752.
- Landsberg L. Diet, obesity and hypertension: an hypothesis involving insulin, the sympathetic nervous system, and adaptive thermogenesis // *Q J Med*. 1986. Vol. 42, N 61. P.1081–1090.
- Rustenbeck I. Desensitization of insulin secretion // *Biochem Pharmacol*. 2002. Vol. 54, N 63. P. 1921–1935.
- Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin // *N Engl J Med*. 2002. Vol. 33, N 346. P. 393–403.
- Traish AM, Saad F, Guay A. The dark side of testosterone deficiency: II. Type 2 diabetes and insulin resistance // *J Androl*. 2009. Vol. 64, N 30. P. 23–32.
- Blaak E. Gender differences in fat metabolism // *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2001. Vol. 26, N 4. P. 499–502.
- Alberti G. Introduction to the metabolic syndrome // *Eur Heart J*. 2005. Suppl. D, N 7. P. 3–5.
- Huang PL. A comprehensive definition for metabolic syndrome // *Dis Model Mech*. 2009. Vol. 34, N 2. P. 231–237.
- Leibson CL, O'Brien PC, Atkinson E. Relative contributions of incidence and survival to increasing prevalence of adult-onset diabetes mellitus: a population-based study // *Am J Epidemiol*. 1997. Vol. 43, N 146. P.12–22.
- McVary KT, Rademaker A, Lloyd GL, Gann P. Autonomic nervous system overactivity in men with lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia // *J Urol*. 2005. Pt. 1, N 174 (4). P. 1327–1433.
- Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy // *Diabetes Care*. 2003. Vol. 26, N 34. P. 1553–1579.
- Guay AT. ED2: erectile dysfunction = endothelial dysfunction // *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2007. Vol. 25, N 36. P. 453–463.
- Baron AD. Insulin resistance and vascular function // *J Diabetes Complications*. 2002. Vol. 45, N 16. P. 92–102.
- Yassin AA, El-Sakka AI, Saad F, Gooren LJ. Metabolic syndrome, testosterone deficiency and erectile dysfunction never come alone // *Andrologia*. 2008. Vol. 37, N 40. P. 259–264.
- Mravec B. Role of catecholamine-induced activation of vagal afferent pathways in regulation of sympathoadrenal system activity: negative feedback loop of stress response // *Endocr Regul*. 2011. Vol. 53, N 45(1). P. 37–41.
- Rendina D, Mossetti G, De Filippo G. Association between metabolic syndrome and nephrolithiasis in an inpatient population in southern Italy: role of gender, hypertension and abdominal obesity // *Nephrol Dial Transplant*. 2009. Vol.44, N 24. P. 900–906.
- Sakhaee K. Nephrolithiasis as a systemic disorder // *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2008. Vol. 38, N 17. P. 304–309.
- Garrido AM, Griendling KK. NADPH oxidases and angiotensin II receptor signaling // *Mol Cell Endocrinol*. 2009. Vol. 30, N 2. P.148–158.
- Reddi AS, Bollineni JS. Selenium-deficient diet induces renal oxidative stress and injury via TGF-beta1 in normal and diabetic rats // *Kidney Int*. 2001. Vol. 59, N 4. P. 1342–1353.
- Mansouri E, Panahi M, Ghaffari MA, Ghorbani A. Effects of grape seed proanthocyanidin extract on oxidative stress induced by diabetes in rat kidney // *Iran Biomed J*. 2011. Vol. 15, N 3. P.100–106.
- Mani A, Perde-Schrepler M, Cosgarea M. Protective effect of LN-acetylcysteine against gentamicin ototoxicity in the organ cultures of the rat cochlea // *Roman J Morphol Embryol*. 2011. Vol. 52, N 1. P. 159–164.
- Rodrigo R, Rivera G. Renal damage mediated by oxidative stress: a hypothesis of protective effects of red wine // *Free Radical Biol Med*. 2002. Vol. 33, N 3. P. 409–422.
- Тюзиков И.А., Иванов А.П. Новые патогенетические механизмы заболеваний единственной почки (пилотное исследование) // *Фундаментальные исследования*. 2011. Часть 2, N 11. С. 366–368.
- Каличченко С.Ю., Тюзиков И.А. Метаболический синдром и уролитиаз (литературный обзор) // *Медицинский алфавит. Больница*. 2011. N 3. С. 33–40.
- Тюзиков И.А., Мартов А.Г. Системные метаболические факторы патогенеза заболеваний единственной почки у мужчин (пилотное исследование) // *Урология*. 2012. N 3. С. 11–14.
- Svartberg J, von Mühlen D, Schirmer H. Association of endogenous testosterone with blood pressure and left ventricular mass in men. The Tromsø Study // *Eur J Endocrinol*. 2004. Vol.23, N 150. P. 65–71.
- Печерский А.В., Домбровская Ю.А., Печерская О.В., Мороз Б.Т. Половые гормоны и регуляция экспрессии инсулиновых рецепторов // *Материалы VI Российского Конгресса «Мужское здоровье» с международным участием*. М. 2010. С. 308–310.
- Печерский А.В., Домбровская Ю.А., Печерская О.В., Мороз Б.Т. Роль частичного возрастного андрогенного дефицита в развитии инсулинорезистентности и нарушенной микроциркуляции // *Материалы Международного Конгресса по андрологии*. Сочи. 2009. С. 132.
- Weinberg JM. Lipotoxicity // *Kidney Int*. 2006. Vol 32, N 70 (9). P. 1560–1566.
- Schaffer JE. Lipotoxicity: when tissues overeat // *Curr Opin Lipidol*. 2003. Vol. 12, N 14. P. 281–287.
- Niemczyk S, Niemczyk L, Romejko-Ciepielewska K. Basic endocrinological disorders in chronic renal failure // *Endokrynol Pol*. 2012. Vol. 36, N 63(3). P. 250–257.
- Pham H, Utzschneider KM, de Boer IH. Measurement of insulin resistance in chronic kidney disease // *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2011. Vol. 15, N 20(6). P. 640–646.
- Cheng HT, Huang JW, Chiang CK. Metabolic syndrome and insulin resistance as risk factors for development of chronic kidney disease and rapid decline in renal function in elderly // *J Clin Endocrinol Metab*. 2012. Vol. 33, N 97(4). P. 1268–1276.
- Бернштейн Л.М. Антидиабетический бугуанид метформин и онкологическая заболеваемость // *Сахарный диабет*. 2010. N 3. С. 3–6.
- Васильев Д.А., Семенова Н.В., Бернштейн Л.М. Сахарный диабет, нарушение толерантности к глюкозе и злокачественные новообразования: степень риска и меры воздействия // *Российский онкологический журнал*. 2008. N 3. С. 49–54.
- Sánchez-Lara K, Morales-Graf L, Green D. Cancer and obesity // *Cancer Causes Control*. 2011. Vol. 34, N 22(2). P. 291–299.
- Wu QM, Wu QY, Zhang AQ. Metabolic disturbance and insulin resistance in patients with colorectal cancer // *China Gac Med Mex*. 2010. Vol. 45, N 146(5). P. 326–331.
- Аляев Ю.Г., Григорян В.А., Крапивин А.А., Султанова Е.А. Опухоль почки. // М.: ГЭОТАР-Медиа, 2002. 53 с.
- Belfiore A, Malaguarrera R. The insulin receptor and cancer. // *Endocrinol Relat Cancer*. 2011. Vol. 54, N 18(4). P. 125–147.
- Silberg S, Neugarten J. Gender and human chronic renal disease. // *Gend Med*. 2008. Suppl. A, N 5. P. 3–10.
- Frasca F, Pandini G, Sciacca L. The role of insulin receptors and IGF-I receptors in cancer and other diseases // *Am J Clin Nutr*. 2007. Vol. 22, N 86(3). P. 843–857.
- Forte V, Pandey A, Abdelmessih R. Obesity, Diabetes, the Cardiorenal Syndrome and Risk for Cancer // *Cardiorenal Med*. 2012. Vol. 123, N 2(2). P. 143–162.
- Tanner RM, Brown TM, Muntner P. Epidemiology of obesity, the metabolic syndrome and chronic kidney disease // *Curr Hypertens Rep*. 2012. Vol. 56, N 14(2). P. 152–159.
- Enslin M, Steinmann W, Whaley-Connell A. Hypoglycemia: A Possible Link between Insulin Resistance, Metabolic Dyslipidemia, and Heart and Kidney Disease (the Cardiorenal Syndrome) // *Cardiorenal Med*. 2011. Vol. 10, N 1(1). P. 67–74.
- Duffey BG, Pedro RN, Kiredberg C. Lithogenic risk factors in the morbidly obese population // *J Urol*. 2008. Vol. 23, N 179. P.1401–1406.
- Ekeruo WO, Tan YH, Young MD. Metabolic risk factors and the impact of medical therapy on the management of nephrolithiasis in obese patients // *J Urol*. 2004. Vol. 31, N 172. P.159–163.
- Аполихин О.И., Сивков А.В., Бешлиев Д.А., Солнцева Т.В., Комарова В.А. Анализ уронефрологической заболеваемости в Российской Федерации по данным официальной статистики. // *Экспериментальная и клиническая урология*. 2010. N 1. С. 4–11.
- Голованов С.А., Сивков А.В., Дзеранов Н.К., Яненко Э.К., Дрожжева В.В. Распространенность метаболических типов мочекаменной болезни в московском регионе: сравнительный анализ за период с 1990 по 2000 годы. // *Экспериментальная и клиническая урология*. 2010. N 3. С.27–32.
- Rendina D, Mossetti G, De Filippo G. Association between metabolic syndrome and nephrolithiasis in an inpatient population in southern Italy: role of gender, hypertension and abdominal obesity // *Nephrol Dial Transplant*. 2009. Vol.23, N 24. P. 900–906.
- West B, Luke A, Durazo-Arviso RA. Metabolic syndrome and self-reported history of kidney stones: the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) 1988–1994 // *Am J Kidney Dis*. 2008. Vol.123, N 51. P.741–747.
- Scales CD Jr, Curtis LH, Norris RD. Changing gender prevalence of stone disease // *J Urol*. 2007. Vol. 45, N 177. P. 979–982.
- Hamm LL, Hering-Smith KS. Pathophysiology of hypocitraturic nephrolithiasis // *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2002. Vol. 34, N 31. P.885–893.
- Abate N, Chandalia M, Cabo-Chan AV Jr. The metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis: novel features of renal manifestation of insulin resistance // *Kidney Int*. 2004. Vol. 56, N 65. P.386–392.
- Maalouf NM, Cameron MA, Moe OW. Low urine pH: a novel feature of the metabolic syndrome // *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007. Vol. 67, N 2. P.883–888.
- Schwille PO, Schmiedl A, Herrmann U, Wipplinger J. Postprandial hyperinsulinemia, insulin resistance and inappropriately high phosphaturia are features of younger males with idiopathic calcium urolithiasis: attenuation by ascorbic acid supplementation of a test meal // *Urol Res*. 1997. Vol. 17, N 25. P. 49–58.
- Klisic J, Hu MC, Nief V. Insulin activates Na(+)/H(+) exchanger 3: biphasic response and glucocorticoid dependence // *Am J Physiol Renal Physiol*. 2002. Vol.158, N 283. P. 532–539.
- Worcester EM, Gillen DL, Evan AP. Evidence that postprandial reduction of renal calcium reabsorption mediates hypercalciuria of patients with calcium nephrolithiasis // *Am J Physiol Renal Physiol*. 2007. Vol. 234, N 292. P.66–75.
- Lemann Jr, Preece JA, Worcester EM. Urinary oxalate excretion increases with body size and decreases with increasing dietary calcium intake among healthy adults // *Kidney Int*. 1996. Vol.23, N 49. P. 200–208.
- Kabeya Y, Kato K, Tomita M. Associations of insulin resistance and glycemic control with the risk of kidney stones // *Intern Med*. 2012. Vol.34, N 51(7). P. 699–705.