

**ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ
МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА И АНДРОГЕННОГО ДЕФИЦИТА
В ПАТОГЕНЕЗЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЧЕК У МУЖЧИН**

И.А. Тюзиков

Медицинский центр диагностики и профилактики – Плюс, Ярославль, Россия

**THE PATHOPHYSIOLOGICAL ROLE
OF METABOLIC SYNDROME AND ANDROGEN DEFICIENCY
IN KIDNEY DISEASES PATHOGENESIS AT MEN**

I.A. Tyuzikov

Medical Centre of Diagnostics and Preventive Maintenance – Plus, Yaroslavl, Russia

© И.А. Тюзиков, 2013

Литературный обзор посвящен патофизиологическим взаимодействиям компонентов метаболического синдрома и андрогенного дефицита в патогенезе социально значимых заболеваний почек у мужчин (уролитиаза и рака почки). Метаболический синдром является актуальной медико-социальной проблемой, определяющей направления развития современной клинической медицины, так как широко распространен в современной популяции и оказывает разнообразное доказанное негативное влияние на здоровье и продолжительность жизни человека. Имеющиеся литературные данные позволяют также говорить о высокой распространенности дефицита половых гормонов у мужчин с метаболическим синдромом. Современный рост урологической заболеваемости на фоне роста частоты метаболического синдрома и андрогенного дефицита у мужчин также позволяет высказать предположение, что указанные заболевания могут иметь некоторые общие патогенетические механизмы. Несмотря на определенную противоречивость и неполноту имеющихся литературных данных, проведенный анализ современных эпидемиологических и клинично-экспериментальных исследований свидетельствует о том, что компоненты метаболического синдрома, тесно связанного с дефицитом половых гормонов у мужчин, оказывают существенное влияние на инициацию, клиническое течение и прогрессирование заболеваний почек. Это позволяет сделать вывод, что урологические заболевания почек у мужчин представляют собой междисциплинарную проблему, поэтому для успешного решения современных вопросов их ранней диагностики, патогенетической терапии и профилактики требуется взаимодействие врачей различных специальностей.

Ключевые слова: метаболический синдром, ожирение, инсулинорезистентность, андрогенный дефицит, липотоксичность, оксидативный стресс, заболевания почек, уrolитиаз, рак почки.

The literary review is devoted to pathophysiological interactions of Metabolic Syndrome components and Androgen Deficiency in Pathogenesis of socially significant kidneys diseases (Urolithiasis and Renal Tumor) at men. Metabolic Syndrome is the actual medical and social problem defining directions of development of modern clinical medicine as widespread in modern population and makes the various proved negative impact on human health and life expectancy. Available literary data allows to speak about high prevalence of sexual hormones deficiency at men with Metabolic Syndrome also. Modern growth of urological morbidity as well as growth of Metabolic Syndrome frequency and Androgen Deficiency at men also allows to come out with the assumption that these specified diseases could have some common pathogenetic mechanisms. Despite of certain discrepancy and incompleteness of the available literary data, carried out analysis of modern epidemiological, clinical and experimental studies testifies that Metabolic Syndrome components connected closely with a sexual hormones deficiency at men, make essential impact on initiation, clinical current and progressing of kidneys diseases at them. It allows to make a conclusion that urological kidneys diseases at men represent as interdisciplinary problem, therefore interaction of doctors of various specialties is required for the successful decision of modern questions of their early diagnostics, pathogenetic therapy and prevention.

Key words: metabolic syndrome, obesity, insulin resistance, androgen deficiency, lipotoxicity, oxidative stress, kidney diseases, urolithiasis, renal tumor.

Введение

В течение последних лет в урологию пришло новое понимание того, что в современных условиях гормонально-метаболический дисбаланс оказывает существенное влияние на патогенез и особенности клинического течения многих заболеваний мочеполовой системы у мужчин, поскольку в современной популяции отмечается одновременный рост как урологической, так и обменно-эндокринной патологии [1–6]. Мы живем в век так называемых «болезней цивилизации» (ожирение, сахарный диабет/инсулинорезистентность, метаболический синдром, остеопороз, депрессии и т.д.), которые объединяются одним термином – «неинфекционные эпидемии XXI века», так как еще 20–25 лет назад такого «обильного» соматического коморбидного фона в популяции людей не отмечалось [1, 3, 7]. Заболевания почек традиционно рассматриваются в рамках соответствующих медицинских специальностей (урология или нефрология), в которых, по мнению некоторых экспертов, назрел научно-теоретический кризис, связанный с накоплением такого огромного эпидемиологического и клинико-экспериментального материала, показывающего негативную роль «болезней цивилизации» в патогенезе и клиническом течении современных заболеваний почек, что игнорировать его уже нельзя [8–11]. Метаболический синдром (МС) и андрогенный дефицит являются одной из наиболее актуальных проблем современной гендерной медицины, привлекающей все большее число специалистов – эндокринологов, кардиологов, врачей общей практики, урологов. Именно в их концепции сегодня можно найти ответы на многие вопросы, на которые у классической урологии нет ответов или они неоднозначные [1, 4, 8–11].

Патофизиологические связи метаболического синдрома и андрогенного дефицита у мужчин. В 2009 г. Всемирная организация здравоохранения, Международная федерация диабета, Американская ассоциация сердца, Национальный институт сердца, легких и крови, а также Международная ассоциация по изучению ожирения пришли к единому «гармонизированному» определению МС, согласно которому данный диагноз может быть выставлен пациенту с тремя из пяти следующих признаков: ожирения, гипертриглицеридемии, снижения уровня ЛПВП крови, артериальной гипертензии, гипергликемии (или ранее диагностиро-

ванного сахарного диабета) [12]. Вместе с тем, ранее проведенное исследование MMAS (2006) показало, что при каждом снижении уровня общего тестостерона на 1 стандартное отклонение у мужчин риск развития МС составляет 1,41, а при каждом снижении уровня ГСПС (глобулина, связывающего половые стероиды) – на 1 стандартное отклонение наблюдается повышение относительного риска МС на 1,65 [13]. Это исследование также продемонстрировало, что в течение последних 20 лет в мировой популяции мужчин прогрессирует снижение уровня тестостерона, находящееся в достоверной взаимосвязи с возрастом, и одной из ведущих причин может быть ожирение [13]. При этом у 52% мужчин с андрогенным дефицитом имелось одно или более хроническое заболевание, 25% оказались курильщиками, у 22% отмечалось ожирение, а еще 22% респондентов сообщали о длительном приеме каких-либо лекарственных препаратов [13]. Исследования, проведенные L. Niskanen et al (2004) в Финляндии на 702 здоровых мужчинах, наблюдавшихся в течение 11 лет, показали, что спустя 11 лет у 147 мужчин с низким уровнем тестостерона развился МС, у 57 мужчин – СД 2 типа [14]. Низкий уровень общего тестостерона крови является независимым предрасполагающим фактором к развитию МС и СД 2 типа, а гипоандрогения может быть ранним маркером нарушений метаболизма глюкозы и инсулина [14]. В ряде исследований была также выявлена достоверная отрицательная связь между уровнями тестостерона и инсулина крови, не утратившая своей значимости после поправки на вес, возраст, наличие ожирения, уровень гликемии, потребление алкоголя и курение [15]. Таким образом, частота и выраженность андрогенного дефицита у мужчин находится в такой тесной патофизиологической связи с ожирением, ИР и СД 2 типа, что ряд исследователей рассматривает его как перспективный новый компонент МС у мужчин [1, 16–18].

Общие патофизиологические механизмы МС и андрогенного дефицита в патогенезе заболеваний почек у мужчин. Можно выделить несколько доказанных патогенетических механизмов влияния компонентов МС и андрогенного дефицита на анатомо-функциональное состояние почек, длительная персистенция которых способна приводить к инициации, клинической манифестации и прогрессированию урологических заболеваний почек у мужчин [19–28]:

1. Избыток свободных жирных кислот и триглицеридов в крови (дислипидемия) обуславливает запуск системного окислительного стресса, который приводит к избыточному накоплению свободных радикалов в клетках и тканях почек с развитием ренальной липотоксичности (клеточный окислительный стресс) [19–21].

2. Системное хроническое воспаление, ассоциированное с ожирением, посредством цитокиновых патологических реакций ведущее к мембрано-дестабилизирующим эффектам на клетки ренального эпителия и интерстиция, приводящим к нарушениям функции канальцевого эпителия, тубулярного и гломерулярного аппаратов почек [22–23].

3. Индуцируемый ожирением андрогенный дефицит у мужчин сопровождается развитием системной эндотелиальной дисфункцией за счет дефицита основного вазодилататора – оксида азота NO – при относительном избытке его антагониста эндотелина-1 (ЕТ-1), что проявляется системной и регионарной (в том числе, почечной) вазоконстрикцией [24, 25]. Кроме того, на фоне андрогенного дефицита у мужчин изменяются физико-химические свойства мочи и возникают скрытые нарушения уродинамики верхних мочевых путей, что рассматривается как важный современный системный механизм литогенных процессов в почках [8, 10].

4. Развивающаяся при прогрессировании ожирения ИР на фоне индуцируемого обои-

ми компонентами МС дефицита андрогенов способствует возникновению и поддержанию системной симпатической гиперактивности (висцеральной нейропатии), что привносит дальнейший повреждающий эффект на состояние почечной гемодинамики и метаболизма почечной ткани, ухудшая течение ренальной эндотелиальной дисфункции [26–28]. Для почек это означает спазмы артериол клубочков, нарушения трофики почки, почечного кровотока, микроциркуляции и клубочковой фильтрации, гипоксию и ишемию почечной паренхимы. 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 может вызывать начальные нарушения тонуса верхних мочевых путей и почек, которые при использовании стандартных лучевых методов не выявляются, но впоследствии могут оказаться важными причинами развития уростаза и формирования почечных камней. Этот механизм также очень важен для объяснения процессов, приводящих к развитию нефропатий – заболеваний с преимущественным поражением гломерулярного аппарата почек [26–28] (рис. 1.).



Рис. 1. Механизмы развития эндотелиальной дисфункции при метаболическом синдроме (адаптировано по [1, 26–28])

Повышенное содержание глюкозы в крови или нарушение к ней чувствительности клеток способствует гликозилированию клеточных белков и может инициировать серию аутоокислительных реакций, которые завершаются образованием и накоплением конечных продуктов гликозилирования в паренхиме почек [26]. Эти механизмы участвуют в как процессах почечного камнеобразования, так и в развитии и поддержании воспалительных заболеваний почек, во много раз усиливая нефротоксические эффекты микроорганизмов, вызывающих пиелонефриты, и нефротоксические эффекты некоторых антибактериальных препаратов [26, 27].

5. Артериальная гипертония как важный компонент МС ассоциирован со всеми вышеперечисленными его составляющими и способен приводить к независимому эффекту ренальной альтерации за счет нарушений органного почечного кровотока и почечной фильтрации (гипертензивная нефропатия) [29, 30]. Ишемия и гипоксия ткани почек запускает компенсаторный каскад активации системы «ренин – ангиотензин – альдостерон», которая вносит свой дальнейший вклад в прогрессирование функциональных и микроциркуляторных нарушений в почках [29, 30].

МС, андрогенный дефицит и уролитиаз у мужчин. Частота одновременно встречающихся ожирения, ИР и андрогенного дефицита, с одной стороны, и уролитиаза, с другой, в популяции мужчин настолько высока, что, по мнению ряда экспертов, мочекаменную болезнь следует рассматривать как дополнительный компонент МС у мужчин [31, 32]. Мужчины с МС имеют вдвое увеличенный риск развития ультразвуковых признаков почечных конкрементов [33]. West et al. (2008) показали, что при МС риск спонтанно образующихся почечных конкрементов в два раза выше, чем без него [34]. В ходе нескольких исследований показано, что рН мочи уменьшается с увеличением индекса массы тела [35, 36]. Маркерами МС, достоверно связанными с рН мочи, являются индекс массы тела (ИМТ), уровень С-реактивного белка, глюкозы и ЛПВП сыворотки крови [36]. Низкая рН мочи – известный механизм патогенеза мочекислотного уролитиаза вследствие избытка мочевой кислоты, так что неудивительно, что пациенты с МС имеют тенденцию к преимущественному образованию мочевых камней или являются группой риска их развития, при этом выявлены определенные корреляции между уровнем тестостерона и мочевой кислоты крови

[1, 8–11, 36]. Сообщается также о более высокой распространенности СД 2 типа, нарушениях толерантности к глюкозе и гипертриглицеридемии при почечных камнях мочекислотного состава [31, 32]. W.M. Li et al. (2009) установили, что более высокий процент образования мочекислотных камней был у больных с ожирением (53,1%), по сравнению с частотой формирования у них кальциево-фосфатных камней (34,3%), смешанных камней из кальция (38,7%), и кальций-оксалатных камней (42,7%) [37]. Исследования E.N. Taylor (2006) показали, что ИМТ также непосредственно связан с экскрецией мочевой кислоты, уровнем мочевой кислоты в сыворотке крови и избыточной насыщенностью мочи мочевой кислотой, а пациенты с артериальной гипертонией чаще являлись образателями мочекислотных конкрементов, чем пациенты без гипертонии [38]. Кроме низкого уровня рН мочи, другими известными факторами риска мочекислотного уролитиаза являются гиперурикемия и небольшой объем мочи на фоне уменьшенного приема жидкости [36]. Причиной низкой рН мочи может быть также избыточная кислотная экскреция и нарушения секреции аммония (NH_{4+}) в канальцах почек при обеднении мочи буферными веществами [39]. Maalouf et al. (2007) отметили, что при увеличении числа компонентов МС экскреция аммония нарушается в большей степени [36]. Одним из объяснений этому, по мнению авторов, может быть ИР, которая уменьшает экскрецию аммония, так как инсулин показал себя как стимулятор почечного аммонийногенеза в почках у крыс, собак и опоссумов [36]. Klisic et al. (2002) показали, что инсулин стимулирует Na^+/H^+ обменник 3 типа (NHE-3) в почечных клетках опоссумов, что позволяет тубулярному аммиаку быть преобразованным в аммоний [40]. Основными патогенетическими механизмами влияния андрогенного дефицита на анатомо-функциональное состояние почек, ведущих к уролитиазу, являются изменения физико-химических свойств мочи, нарушения фильтрационной способности почек, характерные для гипогонадных мужчин, и нарушения уродинамики верхних мочевых путей за счет нарушений синтеза оксида азота NO в гладких мышцах лоханки и мочеточника [1, 3, 8–11]. Все они реализуются через каскад биохимических реакций, в которых принимают активное участие практически все компоненты МС, патогенетическая связь которых с дефицитом тестостерона достоверно доказана [8–11, 13–18]. Влияние МС и андрогенного дефици-

та на механизмы кальциевого уrolитиаза в современной литературе изучено недостаточно, поэтому клиническую оценку этого аспекта проблемы еще предстоит сделать [41, 42].

В то же время связь МС, андрогенного дефицита и оксалатного уrolитиаза, в отличие от мочеислого типа заболевания, не представляется столь очевидной [1, 43]. Описана положительная корреляция между уровнем оксалатов мочи и массой тела, оцененной по экскреции

креатинина, что может быть связано с увеличением эндогенного синтеза оксалатов из эндогенных гликогенных аминокислот [43]. Возможно, что ИР может гипотетически увеличивать пул глюкозы, а метаболизм глюкозы тесно связан с эндогенным синтезом оксалатов [43]. Современные механизмы участия компонентов МС и андрогенного дефицита у мужчин в патогенезе различных метаболических типов уrolитиаза представлены на рис. 2.



Рис. 2. Патогенетические механизмы различных метаболических типов уrolитиаза у мужчин (адаптировано по [1, 28])

МС, андрогенный дефицит и рак почки. Рак почки является полиэтиологическим заболеванием с неуточненной этиологией, но существует целый ряд доказанных факторов риска его развития (пол и возраст (мужчины заболевают чаще женщин с максимумом в возрасте 70 лет); курение (особенно длительное (более 30 лет) и начатое в молодом возрасте (до 24 лет)); избыточная масса тела; артериальная гипертензия; применение некоторых лекарственных препаратов; хронические заболевания почек; СД 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].

Гормонально-метаболические факторы патогенеза рака человека (в частности, ожирение, ИР и андрогенный дефицит) в настоящее время активно изучаются [45, 46]. У инсулина и его физиологических посредников (инсулиноподобные факторы роста ИФР-1 и ИФР-3) имеется выраженный промитогенный эффект, который позволяет сегодня рассматривать

патогенетическую связь между ожирением, нарушением инсулинового обмена и онкологическими заболеваниями как достоверно доказанную [45]. По данным Л.М. Бернштейна (2010), более чем в 60% случаев злокачественное новообразование выявляется после установления диагноза СД 2 типа [45]. По мнению ряда исследователей, возможные механизмы, связан-

ные с действием инсулина, вовлечены во все стадии онкогенеза: пролиферация, неоангиогенез, патологическая гиперваскуляризация, что предопределяет доказанную роль ожирения и инсулинорезистентности в индукции не менее 12 локализаций злокачественных опухолей человека, включая рак почки и предстательной железы у мужчин [45–48] (рис. 3.).

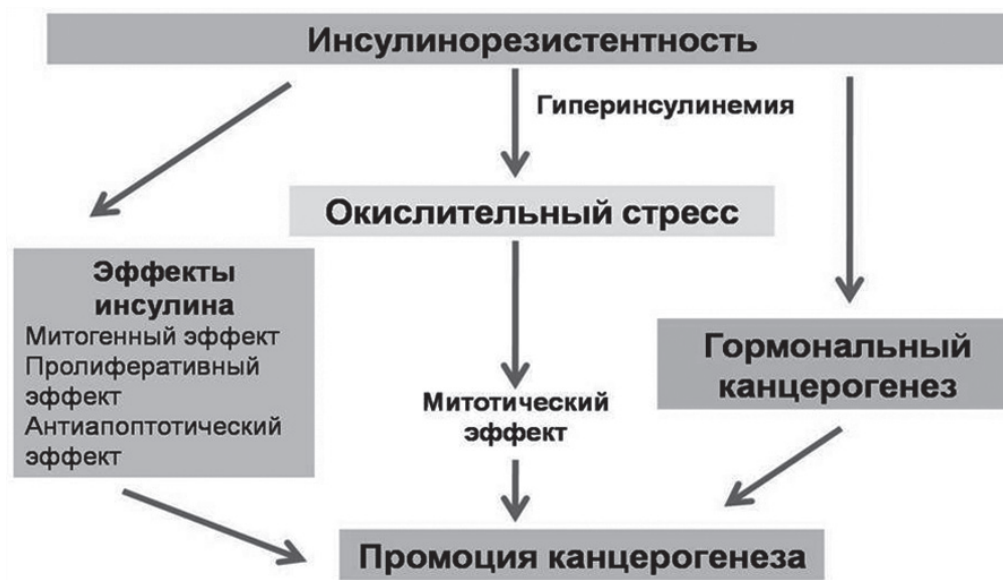


Рис. 3. Возможные механизмы участия инсулинорезистентности в онкогенезе человека (адаптировано по [48])

F. Frasca et al. (2007) утверждают, что рецепторы аденозинмонофосфат-киназы (АМФ-киназы) и тирозин-киназы играют ключевую роль в развитии и прогрессировании рака человека, так как наличие рецепторов к инсулину и тирозин-киназовых рецепторов к ИФР-1 и ИФР-2 в опухолевой клетке четко документировано [49]. Гиперинсулинемия и нарушения функции тирозин-киназового рецептора, обуславливающие развитие ИР, играют важнейшую роль в биологии рака человека [49]. А. Belfiore et al. (2011) показали, что повышенная экспрессия инсулиновых рецепторов в опухолевой ткани может объяснять их повышенную чувствительность к гиперинсулинемии [50]. Более того, изоформа А инсулиновых рецепторов вместе с аутокринной продукцией лиганда ИФР-2 является важным фактором роста как нормальных, так и опухолевых клеток [50]. Таким образом, современная химиотерапия метастатического рака почки с использованием ингибиторов тирозин-киназы, кажущаяся клинически эффективной, может иметь и «другую сторону медали»: ингибирование тирозин-киназы при

этом происходит как в опухолевой клетке, так и здоровой клетке, что сопровождается негативными метаболическими эффектами, в частности, индуцированием и прогрессированием ИР и андрогенного дефицита у мужчин со злокачественными новообразованиями [45, 49–51].

Патофизиологические механизмы участия мужских половых гормонов в патогенезе заболеваний почек (в том числе опухолевых) могут быть объяснены их прямым и опосредованным влиянием на почечную ткань [52–56]. К. Sandberg et al. (2008) в экспериментах на крысах-самцах с моделью артериальной гипертензии после орхэктомии (андрогенной депривации) выявили у них нарушения биохимических функций почек, что подтверждено гистологическими находками в виде клубочкового и канальцевого фиброза, а назначение им дигидротестостерона приводило к улучшению структуры почек [52]. Так как при этом никакого влияния орхэктомии и назначения дигидротестостерона на уровень среднего артериального давления и коэффициент периферического почечного сопротивления не отмечалось, авторы

сделали вывод, что имеет место прямое влияние тестостерона на ткань почек [52]. Опосредованные механизмы влияния половых гормонов на почечную ткань включают в себя их влияние на функцию системы ангиотензина – ренина – альдостерона на синтез коллагена и специфических сигнальных молекул (например, оксид азота NO, эндотелин-1, свободные радикалы кислорода, цитокины и клеточные факторы роста) [52, 53]. Основным женский половой гормон (17- β -эстрадиол) способен ингибировать воспалительные и проапоптотические реакции в ткани почек, обладая, таким образом, определенным нефропротективным эффектом [52]. У мужских половых гормонов описаны противоположные эффекты на почечную ткань, что показано изменениями в клиническом течении почечного заболевания после в условиях экспериментального моделирования мужского и женского гипогонадизма [52]. Исследования выявили также выраженное нарушение функции эндоте-

лиальной NO-синтазы (eNOS) как в корковом, так и мозговом слое почек, а также уменьшение эффектов нейрональной NO-синтазы (nNOS) в паренхиме почек при их заболеваниях [54, 55]. Мужчины с возрастом теряют способность полноценного синтеза оксида азота на фоне снижения уровня андрогенов, что приводит к повышению риска повреждения паренхимы почек и промоции неконтролируемых клеточных реакций, лежащих в основе канцерогенеза [55]. Хроническое подавление активности нейрональной NO-синтазы в почках приводит к компенсаторному повышению активности эндотелиальной NO-синтазы в коре почек, однако этого оказывается недостаточно для поддержания адекватного синтеза оксида азота, что приводит к вазоконстрикции, гипоксии, почечному фиброзу, развитию артериальной гипертензии, снижению клубочковой фильтрации и, возможно, патологическим пролиферативным клеточным реакциям в ткани почек [56] (рис. 4.).

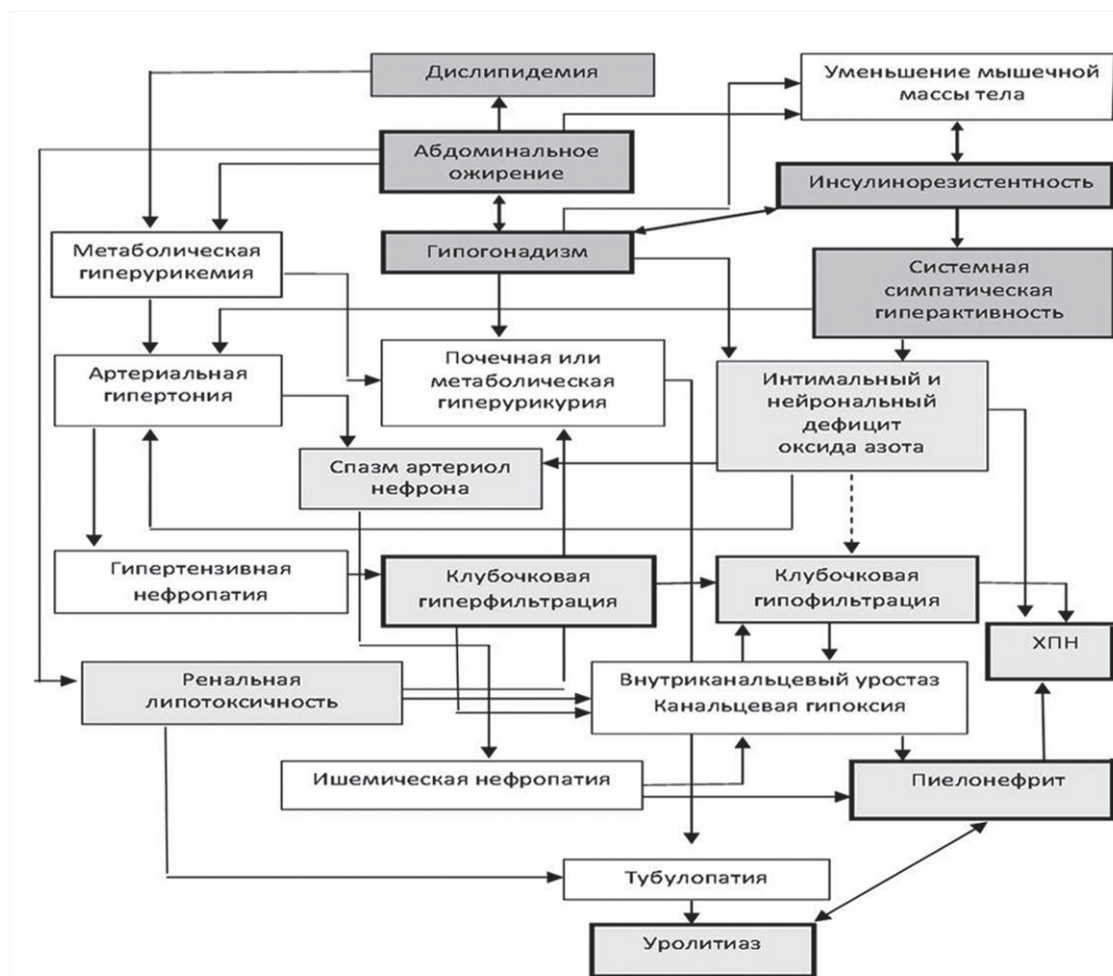


Рис. 4. Гормонально-метаболические факторы патогенеза заболеваний почек у мужчин (адаптировано по [1, 11, 28, 49–56])

Заключение

Научные достижения последних десятилетий предоставляют уникальные и убедительные доказательства тому, что в современных условиях прогрессирующего роста числа заболеваний, протекающих на фоне метаболического синдрома и андрогенного дефицита, существенно изменяется не только структура и клиническое течение урологических заболеваний почек, но и трансформируется традиционный подход к объяснению их патогенеза – он приобретает выраженный междисциплинарный характер, в рамках которого постепенно расширяется наше понимание механизмов заболеваний почек, которые ранее казались недостаточно понятными или объяснимыми. Современный «переход» от преимущественно локальных (местных) факторов патогенеза заболеваний почек к осознанию существенной негативной патофизиологической роли метаболического синдрома и заболеваний, ассоциированных с ним (а у мужчин – это, прежде всего, дефицит мужских половых гормонов), является той научно-теоретической платформой, которая, очевидно, позволит осуществить в ближайшие годы определенный прорыв в диагностике, патогенетической терапии и профилактике многих заболеваний мочеполовой системы у мужчин. Таким образом, заболевания почек у мужчин представляют собой сложную междисциплинарную проблему, поэтому для успешного решения современных вопросов их ранней диагностики, патогенетической терапии и профилактики требуется безусловное взаимодействие врачей различных специальностей, занимающихся вопросами мужского здоровья как одного из приоритетов развития российского здравоохранения. Современное успешное патогенетическое решение тактико-стратегических задач управления заболеваниями почек может лежать только в рамках гендерных особенностей пациентов, междисциплинарного подхода и доказательной медицины. Выявление и ранняя коррекция всех гормонально-метаболических нарушений у мужчин представляет собой один из перспективных и эффективных путей решения выше указанных тактических и стратегических задач. Совершенно очевидно, что необходимость продолжения углубленных и крупномасштабных исследований в данном направлении является логичным и настоятельным требованием медицины XXI века.

Литература

1. *Gorbachinsky, I.* Metabolic Syndrome and Urological Diseases / I. Gorbachinsky [et al.] // *Rev. Urol.* – 2010. – № 12(4). – P. 157–180.
2. *Demir, O.* Association between severity of lower urinary tract symptoms, erectile dysfunction and metabolic syndrome / O. Demir [et al.] // *Aging Male.* – 2009. – № 12. – P. 29–34.
3. *Калинченко, С.Ю.* Практическая андрология / С.Ю. Калинченко, И.А. Тюзиков. – М. : Практическая медицина, 2009. – 400 с.
4. *Yassin, A.A.* Metabolic syndrome, testosterone deficiency and erectile dysfunction never come alone / A.A. Yassin [et al.] // *Andrologia.* – 2008. – № 40. – P. 259–264.
5. *Аляев, Ю.Г.* Нарушения половой и репродуктивной функции у мужчин / Ю.Г. Аляев [и др.] – М. : Литтера, 2006. – 188 с.
6. *Taylor, E.N.* Obesity, weight gain, and the risk of kidney stones / E.N. Taylor [et al.] // *JAMA.* – 2005. – № 293. – P. 455–462.
7. *Blaak, E.* Gender differences in fat metabolism / E. Blaak // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* – 2001. – № 4. – P. 499–502.
8. *Шустер, П.И.* Возрастной андрогенный дефицит – один из ведущих этиологических факторов уролитиаза у мужчин / П.И. Шустер // *Материалы IV Всероссийского Конгресса «Мужское здоровье».* – М., 2008. – С. 37–38.
9. *Новикова, М.С.* Влияние гипогонадизма и его коррекции на скорость клубочковой фильтрации у мужчин с метаболическим синдромом / М.С. Новикова [и др.] // *Материалы IV Всероссийского конгресса «Мужское здоровье».* – М., 2008. – С. 35–36.
10. *Назаров, Т.Н.* Физико-химические свойства мочи и крови при уролитиазе с сопутствующим возрастным андрогенным дефицитом / Т.Н. Назаров [и др.] // *Материалы IV Всероссийского конгресса «Мужское здоровье».* – М., 2008. – С. 34–35.
11. *Albaaj, F.* Prevalence of hypogonadism in male patients with renal failure / F. Albaaj [et al.] // *Postgrad. Med. J.* – 2006. – № 82(972). – P. 693–696.
12. *Alberti, K.G.* Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. International

Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity / K.G. Alberti [et al.] // *Circulation*. – 2009. – № 120(16). – P. 1640–1645.

13. *Kupelian, V.* Erectile dysfunction as a predictor of the metabolic syndrome in aging men: results from the Massachusetts Male Aging Study / V. Kupelian [et al.] // *J. Urol.* – 2006. – № 176. – P. 222–226.

14. *Niskanen, L.* Changes in sex hormone-binding globulin and testosterone during weight loss and weight maintenance in abdominally obese men with the metabolic syndrome / L. Niskanen [et al.] // *Diabetes Obes. Metab.* – 2004. – № 6. – P. 208–215.

15. *Knowler, W.C.* Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin / W.C. Knowler [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – № 346. – P. 393–403.

16. *Svartberg, J.* Association of endogenous testosterone with blood pressure and left ventricular mass in men. The Tromsø Study / J. Svartberg [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* – 2004. – № 150. – P. 65–71.

17. *Traish, A.M.* The dark side of testosterone deficiency: II. Type 2 diabetes and insulin resistance / A.M. Traish [et al.] // *J. Androl.* – 2009. – № 30. – P. 23–32.

18. *Srikanthan, P.* Relative Muscle Mass Is Inversely Associated with Insulin Resistance and Prediabetes. Findings from The Third National Health and Nutrition Examination Survey / P. Srikanthan, A.S. Karlamangla // *J. Clin. Endocrin. Metab.* – First published ahead of print July 21, 2011 as doi:10.1210/jc.2011-0435.

19. *Rodrigo, R.* Renal damage mediated by oxidative stress: a hypothesis of protective effects of red wine / R. Rodrigo, G. Rivera // *Free Radical. Biol. Med.* – 2002. – Vol. 33. – № 3. – P. 409–422.

20. *Weinberg, J.M.* Lipotoxicity / J.M. Weinberg // *Kidney Int.* – 2006. – № 70(9). – P. 1560–1566.

21. *Schaffer, J.E.* Lipotoxicity: when tissues overeat / J.E. Schaffer // *Curr. Opin. Lipidol.* – 2003. – № 14. – P. 281–287.

22. *Bobulescu, I.A.* Effect of renal lipid accumulation on proximal tubule Na^+/H^+ exchange and ammonium secretion / I.A. Bobulescu [et al.] // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* – 2008. – № 294. – P. 1315–1322.

23. *Bobulescu, I.A.* Reduction of renal triglyceride accumulation: effects on proximal tubule Na^+/H^+ exchange and urinary acidification / I.A. Bobulescu [et al.] // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* – 2009. – № 297. – P. 1419–1426.

24. *Ensling, M.* Hypoglycemia: A Possible Link between Insulin Resistance, Metabolic Dyslipidemia, and Heart and Kidney Disease (the Cardiorenal Syndrome) / M. Ensling [et al.] // *Cardiorenal. Med.* – 2011. – № 1(1). – P. 67–74.

25. *Scales, C.D. Jr.* Changing gender prevalence of stone disease / C.D. Scales Jr. [et al.] // *J. Urol.* – 2007. – № 177. – P. 979–982.

26. *Pham, H.* Measurement of insulin resistance in chronic kidney disease / H. Pham [et al.] // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* – 2011. – № 20(6). – P. 640–646.

27. *Cheng, H.T.* Metabolic syndrome and insulin resistance as risk factors for development of chronic kidney disease and rapid decline in renal function in elderly / H.T. Cheng [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2012. – № 97(4). – P. 1268–1276.

28. *Xu, Q.* Imbalance in sex hormone levels exacerbates diabetic renal disease / Q. Xu [et al.] // *Hypertension*. – 2008. – № 51. – P. 1218–1224.

29. *Cappuccio, F.P.* A prospective study of hypertension and the incidence of kidney stones in men / F.P. Cappuccio [et al.] // *J. Hypertens.* – 1999. – № 17. – P. 1017–1022.

30. *Strazzullo, P.* Past history of nephrolithiasis and incidence of hypertension in men: a reappraisal based on the results of the Olivetti Prospective Heart Study / P. Strazzullo [et al.] // *Nephrol Dial Transplant*. 2001. – № 16. – P. 2232–2235.

31. *Sakhaee, K.* Metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis / K. Sakhaee, N.M. Maalouf // *Semin. Nephrol.* – 2008. – № 28. – P. 174–180.

32. *Sakhaee, K.* Nephrolithiasis as a systemic disorder / K. Sakhaee // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* – 2008. – № 17. – P. 304–309.

33. *Rendina, D.* Association between metabolic syndrome and nephrolithiasis in an inpatient population in southern Italy: role of gender, hypertension and abdominal obesity / D. Rendina [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant*. – 2009. – № 24. – P. 900–906.

34. *West, B.* Metabolic syndrome and self-reported history of kidney stones: the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) 1988–1994 / B. West [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* – 2008. – № 51. – P. 741–747.

35. *Abate, N.* The metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis: novel features of renal

manifestation of insulin resistance / N. Abate [et al.] // *Kidney Int.* – 2004. – № 65. – P. 386–392.

36. *Maalouf, N.M.* Low urine pH: a novel feature of the metabolic syndrome / N.M. Maalouf [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2007. – № 2. – P. 883–888.

37. *Li, W.M.* Association of body mass index and urine pH in patients with urolithiasis / W.M. Li [et al.] // *Urol. Res.* – 2009. – № 37. – P. 193–196.

38. *Taylor, E.N.* Association of prevalent hypertension with 24-hour urinary excretion of calcium, citrate, and other factors / E.N. Taylor [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* – 2006. – № 47. – P. 780–789.

39. *Krivosiková, Z.* Participation of P-dependent and P-independent glutaminases in rat kidney ammoniogenesis and their modulation by metabolic acidosis, hippurate and insulin / Z. Krivosiková [et al.] // *Physiol. Res.* – 1998. – № 47. – P. 177–183.

40. *Kliscic, J.* Insulin activates $\text{Na}^{+}/\text{H}^{+}$ exchanger 3: biphasic response and glucocorticoid dependence / J. Kliscic [et al.] // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* – 2002. – № 283. – P. 532–539.

41. *Watson, J.M.* Serum testosterone may be associated with calcium oxalate urolithogenesis / J.M. Watson [et al.] // *J. Endourol.* – 2010. – № 24(7). – P. 1183–1187.

42. *Yagisawa, T.* The influence of sex hormones on renal osteopontin expression and urinary constituents in experimental urolithiasis / T. Yagisawa [et al.] // *J. Urol.* – 2001. – № 166(3). – P. 1078–1082.

43. *Lemann, J.Jr.* Urinary oxalate excretion increases with body size and decreases with increasing dietary calcium intake among healthy adults / J. Lemann Jr. [et al.] // *Kidney Int.* – 1996. – № 49. – P. 200–208.

44. *Лопаткин, Н.А.* Урология. Национальное руководство / Под ред. Н.А. Лопаткина. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1014 с.

45. *Бернштейн, Л.М.* Антидиабетический бугуанид метформин и онкологическая заболеваемость / Л.М. Бернштейн // *Сахарный диабет.* – 2010. – № 3. – С. 3–6.

46. *Васильев, Д.А.* Сахарный диабет, нарушение толерантности к глюкозе и злокачественные новообразования: степень риска и меры воздействия / Д.А. Васильев [и др.] // *Росс. онкол. журнал.* – 2008. – № 3. – С. 49–54.

47. *Sánchez-Lara, K.* Cancer and obesity / K. Sánchez-Lara [et al.] // *Cancer Causes Control.* – 2011. – № 22(2). – P. 291–299.

48. *Ройтберг, Г.Е.* Метаболический синдром / Под ред. Ройтберга Г.Е. – М. : МЕД-Пресс-информ, 2007. – 224 с.

49. *Frasca, F.* The role of insulin receptors and IGF-I receptors in cancer and other diseases / F. Frasca [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2007. – № 86(3). – P. 843–857.

50. *Belfiore, A.* The insulin receptor and cancer / A. Belfiore, R. Malaguarnera // *Endocrin. Relat. Cancer.* – 2011. – № 18(4). – P. 125–147.

51. *Ohigashi, T.* Tyrosine kinase inhibitors reduce bcl-2 expression and induce apoptosis in androgen-dependent cells / T. Ohigashi [et al.] // *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* – 2000. – № 278(1). – P. 66–72.

52. *Silbiger, S.* Gender and human chronic renal disease / S. Silbiger, J. Neugarten // *Gend. Med.* – 2008. – № 5. – Suppl. A. – P. 3–10.

53. *Kittikulsuth, W.* ET-1 actions in the kidney: evidence for sex differences / W. Kittikulsuth [et al.] // *Br. J. Pharmacol.* – 2012; Feb 28. doi: 10.1111/j.1476-5381.2012.01922.x. [Epub. ahead of print].

54. *Erdely, A.* Sexual dimorphism in the aging kidney: Effects on injury and nitric oxide system / A. Erdely [et al.] // *Kidney Int.* – 2003. – № 63. – P. 1021–1026.

55. *Metcalfe, P.D.* Sex differences and the role of sex steroids in renal injury / P.D. Metcalfe, K.K. Meldrum // *J. Urol.* – 2006. – № 176. – P. 15–21.

56. *Reckelhoff, J.F.* Gender differences in the renal nitric oxide (NO) system: dissociation between expression of endothelial NO synthase and renal hemodynamic response to NO synthase inhibition / J.F. Reckelhoff [et al.] // *Am. J. Hypertens.* – 1998. – № 11. – P. 97–104.

И.А. Тюзиков

Тел.: 8-905-137-82-39

e-mail: phoenix-67@list.ru