



¹ ГБОУ ВПО
«Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова»
Минздравсоцразвития
России, кафедра
нефрологии
и гемодиализа ФППОВ

² ФГБОУ ВПО
«РУДН», кафедра
эндокринологии
ФПКМР

Возможные подходы к терапии хронической болезни почек у мужчин с метаболическим синдромом и андрогенным дефицитом

Д.м.н., проф. В.В. БОРИСОВ¹, к.м.н. М.С. НОВИКОВА¹,
д.м.н., проф. Е.М. ШИЛОВ¹, д.м.н., проф. С.Ю. КАЛИНЧЕНКО²,
к.м.н. Ю.А. ТИШОВА²

В статье проанализированы результаты проведенного авторами исследования возможностей препаратов тестостерона в коррекции андрогенного дефицита с целью снижения инсулинорезистентности и замедления прогрессирования атеросклероза с его общими для поражения почек и сердца факторами риска. Было определено, что коррекция андрогенного дефицита оказывает положительное действие на многочисленные факторы риска развития нефропатии и может замедлить прогрессирование хронической болезни почек у мужчин с метаболическим синдромом.

Введение

Прогноз большинства пациентов с метаболическим синдромом обусловлен наличием/отсутствием у них сердечно-сосудистых заболеваний, которые являются одной из ведущих причин смертности во всем мире [1]. По данным исследований HDPF (Hypertension Detection and Follow-up Program), HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation), Framingham Heart Study, NHANES III (Health and

Nutrition Examination Survey III), Hoorn Study, риск развития сердечно-сосудистых заболеваний во многом зависит от функции почек. Это связано с тем, что снижение почечной функции само по себе является проатерогенным состоянием, значительно ухудшающим сердечно-сосудистый прогноз [2–4].

В настоящее время самым ранним и обратимым признаком развития хронической болезни почек (ХБП)

у пациентов с метаболическим синдромом считается гиперфльтрация. М. Tomaszewski и соавт., обследовав более 1500 молодых мужчин (средний возраст 18,4 лет), определили, что высокий метаболический риск (избыточный вес, повышенное артериальное давление и дефицит липопротеинов высокой плотности) был связан с семикратным повышением скорости клубочковой фильтрации до манифестации сердечно-сосудистых заболеваний [5]. Таким образом, можно говорить о том, что гиперфльтрация – самый ранний признак ХБП, ассоциированный с высоким метаболическим риском, – предшествует развитию сердечно-сосудистых заболеваний. В проведенном нами исследовании была подтверждена связь гиперфльтрации с основными компонентами метаболического синдрома: она чаще наблюдалась у молодых мужчин ($n = 28$, средний возраст $49,6 \pm 8,4$ лет) с метаболическим синдро-



мом и андрогенным дефицитом (рис. 1).

Андрогенный дефицит и его коррекция

По данным крупных международных исследований MMAS (Massachusetts Male Aging Study) [6], Telecom Study [7], Tromso Study [8], EPIC-Norfolk (European Prospective Investigation Into Cancer in Norfolk) [9], MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) [10], андрогенный дефицит является одной из причин инсулинорезистентности и фактором риска метаболического синдрома. Было также установлено, что коррекция андрогенного дефицита препаратами тестостерона у мужчин с метаболическим синдромом снижает инсулинорезистентность и замедляет прогрессирование атеросклероза с его общими для поражения почек и сердца факторами риска [11–14]. С учетом данного факта нами совместно с ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития России было исследовано влияние терапии тестостероном на факторы риска ХБП и сердечно-сосудистых заболеваний (инсулинорезистентность, висцеральное ожирение, артериальную гипертензию, дислипидемию, гиперлептинемию) и на ранние признаки почечного поражения (гиперфильтрацию, альбуминурию) у мужчин с метаболическим синдромом и андрогенным дефицитом.

Материалы и методы

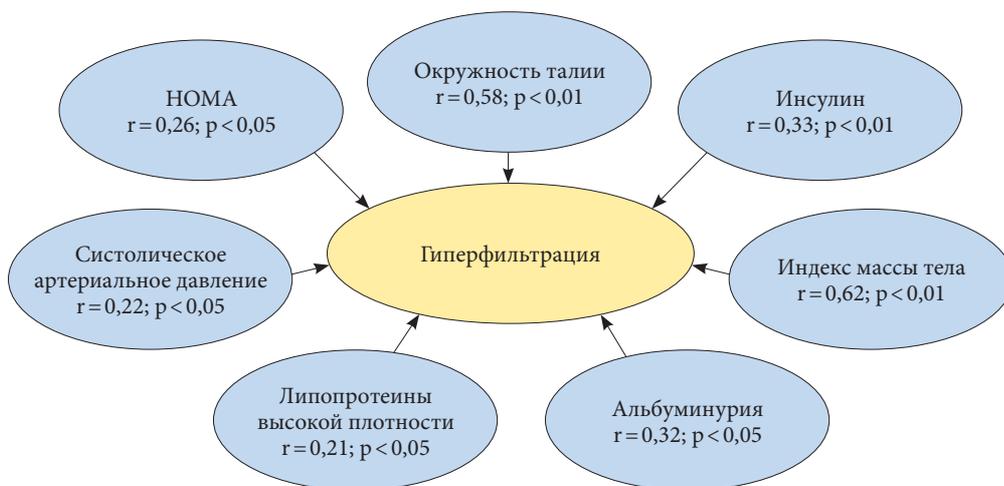
В исследовании приняли участие 76 мужчин с метаболическим синдромом и андрогенным дефицитом в возрасте от 35 до 69 лет (средний возраст 53,6 лет), которые были рандомизированы на две группы: основную (n = 38), получающую препарат тестостерона, и контрольную (n = 38), получающую плацебо. На момент включения в исследование группы были сопоставимы по проводимой терапии и основным оцениваемым показателям (табл.).

Таблица. Клиническая характеристика основной и контрольной групп

Показатели	Основная группа (n = 38)	Контрольная группа (n = 38)	P
Возраст, лет	52,4 ± 10,1	52,7 ± 8,1	0,8
Курение	n = 7 (23,3%)	n = 10 (28,6%)	0,6
Вес, кг	107,8 ± 19,4	105,9 ± 21,1	0,6
Индекс массы тела, кг/м ²	34,1 ± 5,3	32,4 ± 7,9	0,2
Окружность талии, см	116 ± 14,0	113,5 ± 13,8	0,4
Сахарный диабет 2 типа	n = 6 (23,5%)	n = 5 (13,9%)	0,3
Прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента	n = 16 (45,7%)	n = 12 (33,3%)	0,2
Прием статинов	n = 5 (14,3%)	n = 2 (5,6%)	0,2
Прием метформина	n = 6 (17,1%)	n = 5 (13,9%)	0,7
Индекс НОМА	9,3 ± 10,7	6,3 ± 5,6	0,1
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	138,5 ± 19,8	136,0 ± 14,5	0,5
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	89,1 ± 9,8	88,5 ± 9,6	0,7
Триглицериды, ммоль/л	2,3 ± 1,7	2,2 ± 1,8	0,7
Липопротеины низкой плотности, ммоль/л	3,8 ± 0,9	3,6 ± 1,0	0,5
Липопротеины высокой плотности, ммоль/л	1,0 ± 0,2	1,2 ± 0,3*	0,01
Холестерин, ммоль/л	5,4 ± 1,1	5,6 ± 1,1	0,4
Глюкоза, ммоль/л	6,4 ± 3,0	6,3 ± 1,4	0,7
Общий тестостерон, нмоль/л	7,8 ± 4,0	9,4 ± 6,6	0,2
Свободный тестостерон, пмоль/л	150,1 ± 63,6	147,1 ± 91,8	0,8
Лептин, нг/мл	29,2 ± 23,8	27,9 ± 30,9	0,8
Инсулин, мЕД/мл	33,7 ± 35,6	22,4 ± 18,6	0,1
рСКФ, мл/мин/1,73м ²	102,7 ± 30,9	103,6 ± 24,7	0,8
Соотношение альбумина к креатинину, мг/ммоль	2,6 ± 4,0	2,8 ± 9,7	0,8

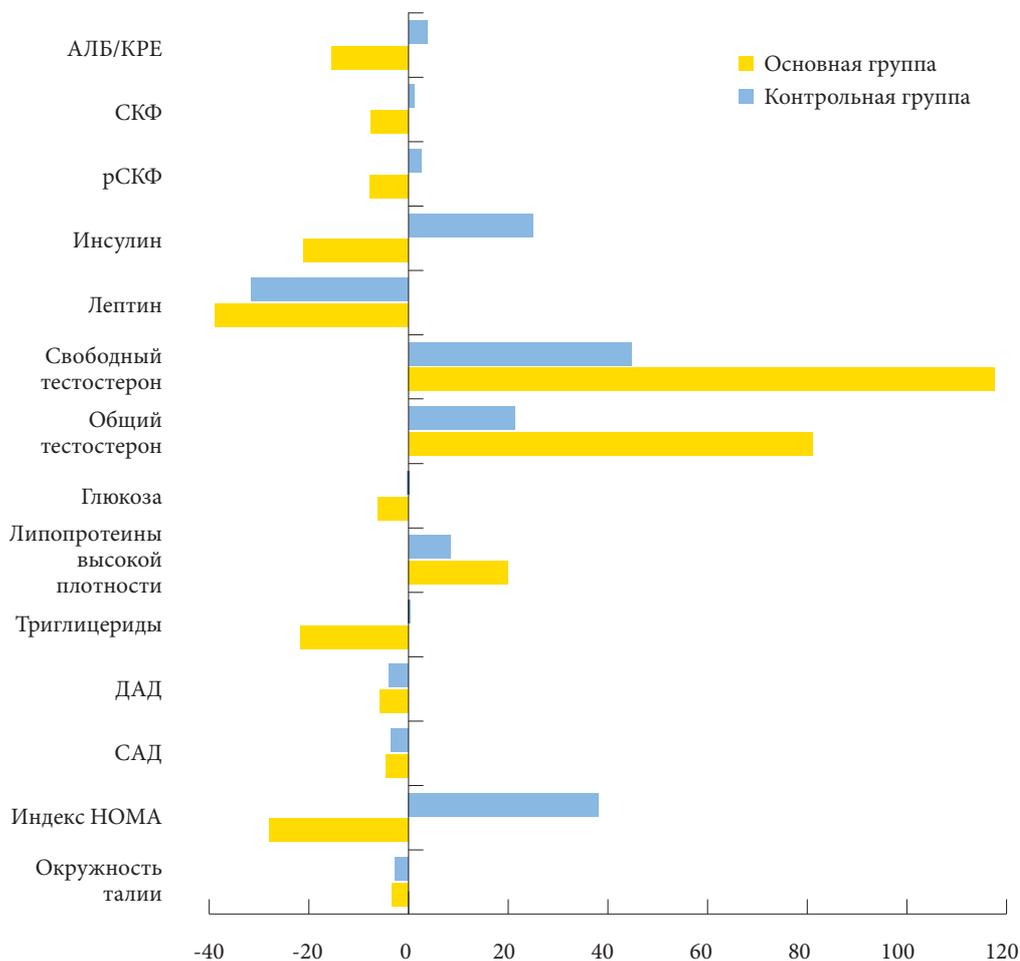
рСКФ – скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная с коррекцией на стандартную поверхность тела.

* p < 0,05.



НОМА – математическая модель гомеостаза (Homeostasis Model Assessment – НОМА).

Рис. 1. Факторы, связанные с гиперфильтрацией



АЛБ/КРЕ – соотношение альбумина к креатинину; СКФ – скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле Кокрофта – Голта; рСКФ – скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная с коррекцией на стандартную поверхность тела; ДАД – диастолическое артериальное давление; САД – систолическое артериальное давление.

Рис. 2. Динамика исследуемых показателей в опытной и контрольной группах через 30 недель после начала терапии препаратом тестостерона

Уровень липопротеинов высокой плотности был достоверно выше в контрольной группе (без терапии тестостероном), поэтому показатель липопротеинов высокой плотности был включен в исследование. Скорость клубочковой фильтрации (мл/мин/1,73м²) рассчитывали по формуле Кокрофта – Голта с коррекцией на стандартную поверхность тела [15, 16]. Альбуминурию определяли по соотношению альбумина к креатинину в моче. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов и Европейского общества по артериальной гипер-

тензии, соотношение альбумина к креатинину в моче >2,5 мг/ммоль считалось диагностически значимым. Инсулинорезистентность находили по методике D. Matthews через математическую модель гомеостаза (Homeostasis Model Assessment, НОМА) [17, 18].

Результаты исследования

Через 30 недель после проводимой терапии тестостероном (3 инъекции препарата тестостерона) статистически значимые различия были получены по уровню скорости клубочковой фильтрации (дельта = -8%, p=0,01); альбуминурии

(дельта = -15%, p=0,02) и следующим исследуемым показателям: окружность талии (дельта = -3%, p=0,03); НОМА (дельта = -28%, p=0,03); диастолическое артериальное давление (дельта = -6%, p=0,04); уровень липопротеинов высокой плотности (дельта = +20%, p=0,04); лептина (дельта = -39%, p=0,02); тестостерона общего (дельта = +81%, p=0,00) и свободного (дельта = +118%, p=0,00). Наблюдалась также тенденция к различию по уровню триглицеридов (дельта = -22%, p=0,06) и систолическому артериальному давлению (дельта = -5%, p=0,09) (рис. 2).

В контрольной группе было определено статистически достоверное уменьшение окружности талии (дельта = -2,8%, p=0,04) и уровня лептина (дельта = -32%, p=0,03), однако в отношении других исследуемых показателей значимой динамики не было.

Было изучено влияние терапии тестостероном на функцию почек в зависимости от уровня скорости клубочковой фильтрации. Через 30 недель после начала терапии распространенность гиперфильтрации в подгруппе мужчин, получавших препарат тестостерона, снизилась на 26%, в то время как в контрольной – выросла на 44% (p=0,04) (рис. 3, 4).

Таким образом, в нашем пилотном исследовании на фоне коррекции андрогенного дефицита препаратом тестостерона у мужчин с метаболическим синдромом снизились альбуминурия и гиперфильтрация, индекс НОМА, уменьшились окружность талии, систолическое и диастолическое артериальное давление, дислипидемия, гиперлептинемия. Все эти факторы могут способствовать снижению риска развития ХБП и сердечно-сосудистых заболеваний или замедлению их прогрессирования, улучшая прогноз таких пациентов.

Обсуждение

Гиперфильтрация и метаболические факторы риска – это закономерное проявление целого



ряда сложных биохимических нарушений на тканевом уровне, связующим звеном между которыми выступает инсулинорезистентность и вызванная ей гиперинсулинемия [19]. Инсулинорезистентность и гиперинсулинемию на сегодняшний день рассматривают как новый фактор риска почечной болезни в общей популяции, а гиперфильтрацию – как раннее последствие гиперинсулинемии и потенциальную мишень терапевтического действия [20]. В многочисленных пилотных работах [21, 22, 23] и крупном популяционном исследовании TIMES2 (Testosterone replacement in hypogonadal men with Metabolic Syndrome or type 2 diabetes) [24] был продемонстрирован положительный эффект терапии тестостероном в отношении инсулинорезистентности и гликемического контроля. В нашем исследовании инсулинорезистентность, определяемая по индексу НОМА, снизилась в основной группе (дельта = -28%, $p=0,03$) и выросла в контрольной (дельта = +38%, $p=0,02$). При этом распространенность гиперфильтрации в основной группе уменьшилась на 26%, в то время как в контрольной – на 44% ($p=0,04$). Полученные данные представляют особый интерес в связи с тем, что существует вероятность снижения функции почек и развития ХБП из-за гиперфильтрации [20, 25]. Альбуминурия, как признак генерализованной эндотелиальной дисфункции и ранних стадий поражения почек, тесно связана с ухудшением фильтрационной функции почек [26] и неблагоприятным сердечно-сосудистым прогнозом [27]. Снижение альбуминурии в основной группе, получавшей препарат тестостерона, и отсутствие этой динамики в контрольной группе, скорее всего, связаны с механизмом действия андрогенов на сосудистую стенку через модулирование активности K^+ -каналов гладкомышечных клеток и влияние тестостерона на синтез и выделение оксида азота [28]. Усиление син-

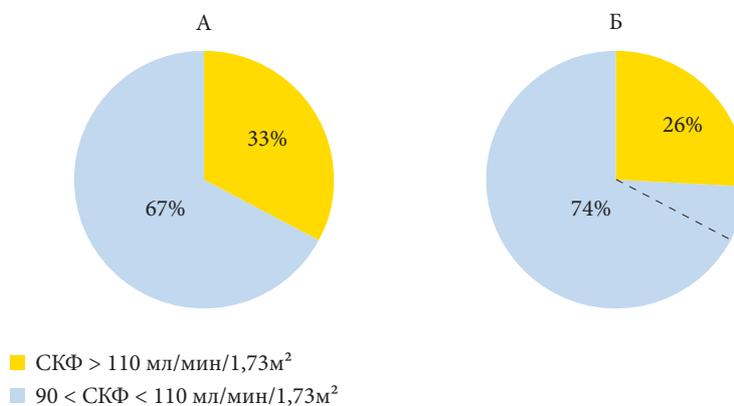


Рис. 3. Динамика гиперфильтрации в основной группе (А – до лечения, Б – после лечения)

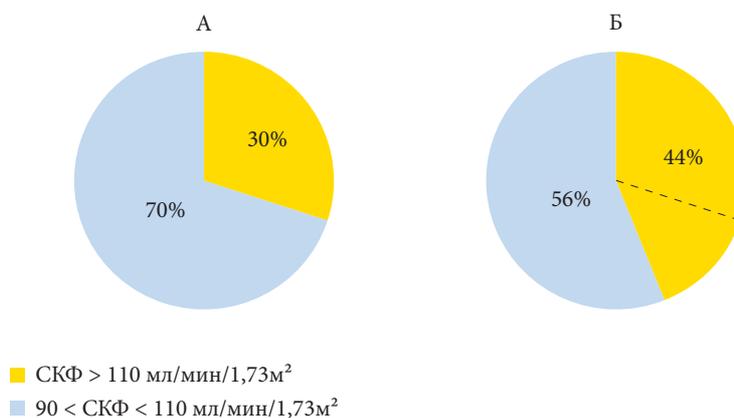


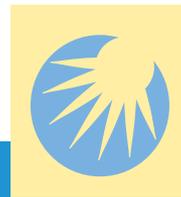
Рис. 4. Динамика гиперфильтрации в контрольной группе (А – до лечения, Б – после лечения)

теза оксида азота в присутствии тестостерона может снижать соотношение вазоконстрикторов и вазодилататоров, лежащее в основе эндотелиальной дисфункции [29]. Одним из вероятных механизмов снижения альбуминурии может быть также уменьшение гиперлептинемии [29]. Снижение гиперлептинемии было и в основной (дельта = -39%, $p=0,02$), и в контрольной группе (дельта = -32%, $p=0,03$). По нашему мнению, снижение в основной группе альбуминурии (дельта = -15%, $p=0,02$) и гиперфильтрации, как ранний признак поражения почек, связано с системным действием терапии тестостероном, приводящей к улучшению показателей:

окружности талии (дельта = -3%, $p=0,03$), индекса НОМА (дельта = -28%, $p=0,03$), диастолического (дельта = -6%, $p=0,04$) и систолического (дельта = -5%, $p=0,09$) артериального давления, уровня липопротеинов высокой плотности (дельта = +20%, $p=0,04$), лептина (дельта = -39%, $p=0,02$), триглицеридов (дельта = -22%, $p=0,06$), тестостерона общего (дельта = +81%, $p=0,00$) и свободного (дельта = +118%, $p=0,00$). Полученные результаты свидетельствуют о важном значении коррекции андрогенного дефицита в лечении метаболического синдрома и связанных с ним факторов риска хронической болезни почек и сердечно-сосудистых заболеваний. ☺

Нефрология

Литература
→ С. 75

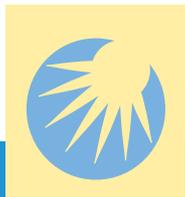


4. London G.M., Marty C., Marchais S.J. et al. Arterial calcifications and bone histomorphometry in end-stage renal disease // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004. Vol. 15. № 7. P. 1943–1951.
5. Foley R.N., Collins A.J., Herzog C.A. et al. Serum phosphorus levels associate with coronary atherosclerosis in young adults // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2009. Vol. 20. № 2. P. 397–404.
6. Wrong O., Harland C. Sevelamer and other anion-exchange resins in the prevention and treatment of hyperphosphatemia in chronic renal failure // *Nephron. Physiol.* 2007. Vol. 107. № 1. P. 17–33.
7. Capitanini A., Lupi A., Osteri F. et al. Gastric pH, sevelamer hydrochloride and omeprazole // *Clin. Nephrol.* 2005. Vol. 64. № 4. P. 320–322.
8. Slatopolsky E.A., Burke S.K., Dillon M.A. RenaGel, a nonabsorbed calcium- and aluminum-free phosphate binder, lowers serum phosphorus and parathyroid hormone. The RenaGel Study Group // *Kidney Int.* 1999. Vol. 55. № 1. P. 299–307.
9. Bleyer A.J., Burke S.K., Dillon M.A. et al. A comparison of the calcium-free phosphate binder sevelamer hydrochloride with calcium acetate in the treatment of hyperphosphatemia in hemodialysis patients // *Am. J. Kidney Dis.* 1999. Vol. 33. № 4. P. 694–701.
10. Zhang Q., Li M., Lu Y. et al. Meta-analysis comparing sevelamer and calcium-based phosphate binders on cardiovascular calcification in hemodialysis patients // *Nephron. Clin. Pract.* 2010. Vol. 115. № 4. P. 259–267.
11. Kakuta T., Tanaka R., Hyodo T. et al. Effect of sevelamer and calcium-based phosphate binders on coronary artery calcification and accumulation of circulating advanced glycation end products in hemodialysis patients // *Am. J. Kidney Dis.* 2011. Vol. 57. № 3. P. 422–431.
12. Chertow G.M., Burke S.K., Raggi P. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients // *Kidney Int.* 2002. Vol. 62. № 1. P. 245–252.
13. Chertow G.M., Raggi P., McCarthy J.T. et al. The effects of sevelamer and calcium acetate on proxies of atherosclerotic and arteriosclerotic vascular disease in hemodialysis patients // *Am. J. Nephrol.* 2003. Vol. 23. № 5. P. 307–314.
14. Block G.A., Spiegel D.M., Ehrlich J. Effects of sevelamer and calcium on coronary artery calcification in patients new to hemodialysis // *Kidney Int.* 2005. Vol. 68. № 4. P. 1815–1824.
15. Izumi M., Morita S., Nishian Y. et al. Switching from calcium carbonate to sevelamer hydrochloride has suppressive effects on the progression of aortic calcification in hemodialysis patients: assessment using plain chest X-ray films // *Ren. Fail.* 2008. Vol. 30. № 10. P. 952–958.
16. Russo D., Miranda I., Ruocco C. et al. The progression of coronary artery calcification in predialysis patients on calcium carbonate or sevelamer // *Kidney Int.* 2007. Vol. 72. № 10. P. 1255–1261.
17. Block G.A., Raggi P., Bellasi A. et al. Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients // *Kidney Int.* 2007. Vol. 71. № 5. P. 438–441.
18. Qunibi W., Moustafa M., Muenz L.R. et al. A 1-year randomized trial of calcium acetate versus sevelamer on progression of coronary artery calcification in hemodialysis patients with comparable lipid control: the Calcium Acetate Renagel Evaluation-2 (CARE-2) study // *Am. J. Kidney Dis.* 2008. Vol. 51. № 6. P. 952–965.
19. Othmane Tel H., Bakonyi G., Egresits J. et al. Effect of sevelamer on aortic pulse wave velocity in patients on hemodialysis: a prospective observational study // *Hemodial. Int.* 2007. Vol. 11. Suppl. 3. P. S13–21.
20. Collins A.J., St Peter W.L., Dalleska F.W. et al. Hospitalization risks between Renagel phosphate binder treated and non-Renagel treated patients // *Clin. Nephrol.* 2000. Vol. 54. № 4. P. 334–341.
21. Collins A.J., St Peter W.L., Dalleska F.W. et al. Vergleich der Hospitalisierungshäufigkeit von mit Renagel oder anderen Phosphatbindern behandelten Patienten // *Nieren- und Hochdruckkrankheiten.* 2001. Vol. 30. Suppl. 1. P. S36.
22. Frazão J.M., Adragão T. Treatment of hyperphosphatemia with sevelamer hydrochloride in dialysis patients: effects on vascular calcification, bone and a close look into the survival data // *Kidney Int. Suppl.* 2008. Vol. 111. P. S38–43.
23. Borzecki A.M., Lee A., Wang S.W. et al. Survival in end stage renal disease: calcium carbonate vs. sevelamer // *J. Clin. Pharm. Ther.* 2007. Vol. 32. № 6. P. 617–624.
24. Suki W.N., Zabaneh R., Cangiano J.L. et al. Effects of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality in hemodialysis patients // *Kidney Int.* 2007. Vol. 72. № 9. P. 1130–1137.
25. St Peter W.L., Liu J., Weinhandl E., Fan Q. A comparison of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality, hospitalization, and morbidity in hemodialysis: a secondary analysis of the Dialysis Clinical Outcomes Revisited (DCOR) randomized trial using claims data // *Am. J. Kidney Dis.* 2008. Vol. 51. № 3. P. 445–454.
26. Tonelli M., Wiebe N., Culleton B. et al. Systematic review of the clinical efficacy and safety of sevelamer in dialysis patients // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007. Vol. 22. № 10. P. 2856–2866.
27. Navaneethan S.D., Palmer S.C., Craig J.C. et al. Benefits and harms of phosphate binders in CKD: a systematic review of randomized controlled trials // *Am. J. Kidney Dis.* 2009. Vol. 54. № 4. P. 619–637.
28. Jamal S.A., Fitchett D., Lok C.E. et al. The effects of calcium-based versus non-calcium-based phosphate binders on mortality among patients with chronic kidney disease: a meta-analysis // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009. Vol. 24. № 10. P. 3168–3174.
29. Mason M.A., Shepler B.M. Evaluation of morbidity and mortality data related to cardiovascular calcification from calcium-containing phosphate binder use in patients undergoing hemodialysis // *Pharmacotherapy.* 2010. Vol. 30. № 7. P. 741–748.
30. Spaia S. Phosphate binders: Sevelamer in the prevention and treatment of hyperphosphatemia in chronic renal failure // *Hippokratia.* 2011. Vol. 15. Suppl. 1. P. 22–26.

**В.В. БОРИСОВ, М.С. НОВИКОВА, Е.М. ШИЛОВ,
С.Ю. КАЛИНЧЕНКО, Ю.А. ТИШОВА**

Возможные подходы к терапии хронической болезни почек у мужчин с метаболическим синдромом и андрогенным дефицитом

1. Sarnak M.J., Levey A.S., Schoolwerth A.C. et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention // *Hypertension.* 2003. Vol. 42. № 5. P. 1050–1065.
2. Mann J.F., Gerstein H.C., Pogue J. et al. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: The HOPE randomized trial // *Ann. Int. Med.* 2001. Vol. 134. № 8. P. 629–636.
3. Shulman N.B., Ford C.E., Hall W.D. et al. Prognostic value of serum creatinine and the effect of treatment of hypertension on renal function: HDFP results // *Hypertension.* 1989. Vol. 13. № 1. P. 180–193.
4. Palaniappan L., Carnethon M., Fortmann S.P. Association between microalbuminuria and the metabolic syndrome: NHANES III // *Am. J. Hypertens.* 2003. Vol. 16. № 11. Pt. 1. P. 952–958.
5. Tomaszewski M., Charchar F.J., Maric C. et al. Glomerular hyperfiltration: a new marker of metabolic risk // *Kidney Int.* 2007. Vol. 71. № 8. P. 816–821.



Литература

6. *Stellato R.K., Feldman H.A., Hamdy O. et al.* Testosterone, sex hormone binding globulin and the development of type 2 diabetes in middle-aged men: prospective results from the Massachusetts male aging study // *Diabetes Care*. 2000. Vol. 23. № 4. P. 490–494.
7. *Simon D., Preziosi P., Barrett-Connor E. et al.* Interrelation between plasma testosterone and plasma insulin in healthy adult men: the Telecom Study // *Diabetologia*. 1992. Vol. 35. № 2. P. 173–177.
8. *Svartberg J., von Mühlen D., Sundsfjord J., Jorde R.* Waist circumference and testosterone levels in community dwelling men. The Tromso Study // *Eur. J. Epidemiol.* 2004. Vol. 19. P. 657–663.
9. *Khaw K.T., Dowsett M., Folkard E. et al.* Endogenous testosterone and mortality due to all causes, cardiovascular disease, and cancer in men. European prospective investigation into cancer in Norfolk (EPIC-Norfolk) Prospective Population Study // *Circulation*. 2007. Vol. 116. № 23. P. 2694–2701.
10. *Haffner S.M., Shaten J., Stern M.P. et al.* Low levels of sex hormone-binding globulin and testosterone predict the development of non-insulin-dependent diabetes mellitus in men // *Am. J. Epidemiol.* 1996. Vol. 143. № 9. P. 889–297.
11. *Fukui M., Kitagawa Y., Nakamura N. et al.* Association between serum testosterone concentration and carotid atherosclerosis in men with type 2 diabetes // *Diabetes Care*. 2003. Vol. 26. № 6. P. 1869–1873.
12. *Svartberg J., von Mühlen D., Mathiesen E. et al.* Low testosterone levels are associated with carotid atherosclerosis in men // *J. Intern. Med.* 2006. Vol. 259. № 6. P. 576–582.
13. *Hak A.E., Wittman J.C.M., de Jong F.H. et al.* Low levels of endogenous androgens increase the risk of atherosclerosis in elderly men: the Rotterdam study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002. Vol. 87. № 8. P. 3632–3639.
14. *Alexandersen P., Haarbo J., Byrjalsen I. et al.* Natural androgens inhibit male atherosclerosis // *Circ. Res.* 1999. Vol. 84. № 7. P. 813–819.
15. *Сагинова Е.А., Галлямов М.* Определение скорости клубочковой фильтрации – необходимый скрининговый метод обследования терапевтических больных // *Врач*. 2007. № 6. С. 35–37.
16. *Кутырина И.М.* Функции почки, методы оценки, клиническое значение. Нефрология: учебное пособие для послевузовского образования / под ред. Е.М. Шиловой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. С. 58–63.
17. *Дедов И.И., Мельниченко Г.А.* Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты. М.: МИА, 2006. С. 71.
18. *Демидова Т.Ю., Ерохина Е.Н.* Коррекция инсулинорезистентности обеспечивает многофакторную стратегию управления сахарного диабета 2 типа // *РМЖ*. 2007. Т. 15. № 11. С. 897–904.
19. *Дедов И.И., Александров А.А.* Сахарный диабет и антагонисты АТ1-рецепторов: в поисках «золотого ключика» // *РМЖ*. 2005. Т. 13. № 11. С. 726–731.
20. *Porrini E., Bayaes B., Diaz J.M. et al.* Hyperinsulinemia and hyperfiltration in renal transplantation // *Transplantation*. 2009. Vol. 87. № 2. P. 274–279.
21. *Kapoor D., Goodwin E., Channer K.S., Jones T.H.* Testosterone replacement therapy improves insulin resistance, glycaemic control, visceral adiposity and hypercholesterolemia in hypogonadal men with type 2 diabetes // *Eur. J. Endocrinol.* 2006. Vol. 154. № 6. P. 899–906.
22. *Boyanov M.A., Boneva Z., Christov V.G.* Testosterone supplementation in men with type 2 diabetes, visceral obesity and partial androgen deficiency // *Aging Male*. 2003. Vol. 6. № 1. P. 1–7.
23. *La Vignera S., Calogero A.E., D'Agata R., Di Mauro M.* Testosterone therapy improves the clinical response to conventional treatment for male patients with metabolic syndrome associated to late onset hypogonadism // *Minerva Endocrinol.* 2008. Vol. 33. № 3. P. 159–167.
24. *Jones T.H., Arver S., Behre H.M. et al.* Testosterone replacement in hypogonadal men with type 2 diabetes and/or metabolic syndrome (the TIMES2 study) // *Diabetes Care*. 2011. Vol. 34. № 4. P. 828–837.
25. *Кутырина И.М., Розов В.А., Шестакова М.В., Зверев К.В.* Гиперфильтрация как фактор прогрессирования хронических заболеваний почек // *Терапевтический архив*. 1992. № 6. С. 10–15.
26. *Farbot P., Wahlstrand B., Almgren P. et al.* Interaction between renal function and microalbuminuria for cardiovascular risk in hypertension: the Nordic diltiazem study // *Hypertension*. 2008. Vol. 52. № 1. P. 115–122.
27. *Мухин Н.А., Арутюнов Г.П., Фомин В.В.* Альбуминурия – маркер поражения почек и риска сердечно-сосудистых осложнений // *Клиническая нефрология*. 2009. № 1. С. 5–10.
28. *Дедов И.И., Калинин С.Ю.* Возрастной андрогенный дефицит у мужчин. М.: Практическая Медицина, 2006. С. 71–73.
29. *Дедов И.И., Мельниченко Г.А.* Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты. М.: МИА, 2006. С. 106–107.

**Е.И. ЛЕВАНКОВСКАЯ, М.С. НОВИКОВА, М.Ю. ШВЕЦОВ,
А.В. ЗИЛОВ, Л.А. ЦИНЕВА, Е.М. ШИЛОВ**
**Нефропротективное влияние коррекции
инсулинорезистентности у больных с хронической
болезнью почек**

1. *Новикова М.С.* Влияние андрогенного дефицита и его коррекции на поражение почек у мужчин с метаболическим синдромом: дис. ... канд. мед. наук. М., 2010. С. 45–53; 73–77.
2. *Шилов Е.М., Леванковская Е.И., Новикова М.С.* Новые подходы к лечению больных хронической болезнью почек и метаболическим синдромом // *Клиническая нефрология*. 2012. № 2. С. 72–76.
3. *Kaartinen K., Syrjanen J., Harmoinen A., Pasternack A. et al.* Insulin resistance and the progression of IgA glomerulonephritis // *Nephrol. Dial. Transplant*. 2007. Vol. 22. P. 778–789.
4. *Mathews D., Hosker J.P., Rudenski A.S. et al.* Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from plasma glucose and insulin concentrations in man // *Diabetologia*. 1985. Vol. 28. № 7. P. 412–419.
5. *Porrini E., Bayes B., Diaz Juan M. et al.* Hyperinsulinemia and hyperfiltration in renal transplantation // *Transplantation*. 2009. Vol. 87. № 2. P. 274–279.
6. *Dengel D.R., Goldberg A.P., Mayuga R.S. et al.* Insulin resistance, elevated glomerular filtration fraction, and renal injury // *Hypertension*. 1996. Vol. 28. № 1. P. 127–132.
7. *Tomaszewski M., Chrchar F.J., Maric C.* Glomerular hyperfiltration: a new marker of metabolic risk // *Kidney Int*. 2007. Vol. 71. № 8. P. 816–821.
8. *Новикова М.С., Калинин С.Ю., Борисов В.В.* Метаболический синдром и хроническая болезнь почек: роль возрастного андрогенного дефицита. Новые подходы к лечению // *Терапевтический архив*. 2008. № 80. С. 41–46.
9. *Knowler W.C., Barrett-Connor E., Fowler S.E. et al.* Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin // *N. Engl. J. Med.* 2002. Vol. 346. № 6. P. 393–403.
10. *Ramachandran A., Snehalatha C., Mary S. et al.* The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1) // *Diabetologia*. 2006. Vol. 49. № 2. P. 289–297.
11. *Зилов А.В., Терехова А.Л.* Метформин – 50 лет в клинической практике // *Лечащий врач*. 2008. № 3. С. 16–19.