



Нефропротективное влияние коррекции инсулинорезистентности у больных с хронической болезнью почек

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

² НИЦ ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздравсоцразвития России, отдел нефрологии

³ ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздравсоцразвития России, кафедра эндокринологии ФППОВ

⁴ Городская клиническая больница № 24, Москва

Е.И. ЛЕВАНКОВСКАЯ¹, к.м.н. М.С. НОВИКОВА¹,
к.м.н. М.Ю. ШВЕЦОВ², к.м.н. А.В. ЗИЛОВ³, Л.А. ЦИНЕВА⁴,
д.м.н., проф. Е.М. ШИЛОВ¹

Авторами было проведено исследование, целью которого было изучение влияния коррекции инсулинорезистентности с помощью метформина и сулодексида на показатели почечного процесса (скорость клубочковой фильтрации, протеинурия) у больных хроническими иммуновоспалительными заболеваниями почек. Результаты исследования подтвердили роль инсулинорезистентности в генезе почечного повреждения. Полученные данные позволяют обсуждать инсулинорезистентность как новый фактор риска прогрессирования нефропатии, а следовательно, как потенциальную мишень терапевтического действия в клинической практике.

Инсулинорезистентность является центральным звеном в генезе метаболического синдрома и непосредственно связана с метаболическими факторами риска хронической болезни почек (ХБП) – абдоминальным типом ожирения, низким уровнем липопротеинов высокой плотности, гипертриглицеридемией и артериальной гипертензией. В серии работ, выполненных

в нашем центре, показано, что поражение почек у больных с метаболическим синдромом проходит ряд последовательных стадий: гиперфильтрации, которая является самым ранним и обратимым признаком ХБП у больных с метаболическим синдромом, нормофильтрации с последующим прогрессирующим снижением фильтрационной функции [1]. Кроме этого, было установлено,

что у больных с хроническими иммуновоспалительными заболеваниями почек и метаболическим синдромом ранняя стадия почечной болезни также характеризуется состоянием гиперфильтрации с последующим более быстрым снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и развитием хронической почечной недостаточности (в отличие от больных без периферической инсулинорезистентности) [2, 3]. На основании полученных данных о влиянии периферической инсулинорезистентности на развитие и прогрессирование ХБП мы предположили потенциальное положительное действие терапии, направленной на снижение инсулинорезистентности, в отношении функции почек. Нами было проведено исследование с целью оценки влияния фармакологической коррекции инсулинорезистентности (метформин в комбинации с сулодексидом) на показатели почечной дисфункции, а также воспали-



тельные и метаболические факторы сосудистого и почечного повреждения.

Материалы и методы

В исследование вошло 35 больных (18 женщин, 17 мужчин, средний возраст $50,8 \pm 12,4$ лет) хроническими гломерулонефритами и хроническими тубулоинтерстициальными нефритами, ХБП 1–3-й стадии, которые наблюдались в Клинике нефрологии, терапии и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева (УКБ №3 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова) и Городской клинической больнице № 24 г. Москвы в период 2009–2011 гг. Критериями включения в исследование были:

- наличие хронических латентных иммуновоспалительных заболеваний почек;
- ХБП 1–3-й стадии;
- протеинурия менее 3 г/л и/или отсутствие нефротического синдрома;
- наличие у больных инсулинорезистентности.

Среди критериев исключения следует указать:

- ХБП 3–5-й стадии, сахарный диабет 1 и 2 типа;
- протеинурия более 3 г/л и/или нефротический синдром;
- иммуносупрессивная терапия, проводимая менее чем за 6 месяцев до включения в исследование;
- поражение почек при системных и онкологических заболеваниях.

В группе стандартной нефропротективной терапии и в группах, получавших сулодексид и комбинированную терапию (метформин и сулодексид), проводилось обследование в начале исследования, через 3 и 6 месяцев терапии в указанных режимах. Обследование включало измерение окружности талии, индекса массы тела, систолического и диастолического артериального давления; биохимической анализ крови с определением креатинина, глюкозы, концентрации триглицеридов и липопротеинов высокой плотности; гормональное исследова-

Таблица 1. Клиническая характеристика больных, включенных в исследование

Показатель	Группа 1 (n = 12, стандартная терапия)	Группа 2 (n = 12, сулодексид)	Группа 3 (n = 11, метформин + сулодексид)	p
Средний возраст, годы	$50,9 \pm 12,4$	$52,3 \pm 10,3$	$51,8 \pm 12,4$	0,5
Окружность талии, см	$104,5 \pm 9,8$	$103,1 \pm 9,5$	$108,2 \pm 16,2$	0,08
Индекс массы тела	$31,8 \pm 4,8$	$29,0 \pm 4,7$	$31,3 \pm 6,9$	0,3
Индекс НОМА	$2,8 \pm 1,1$	$3,4 \pm 2,8$	$4,6 \pm 3,1$	0,3
С-пептид, нг/мл	$2,4 \pm 1,1$	$2,4 \pm 1,7$	$3,7 \pm 1,4$	0,2
Липопротеины высокой плотности, ммоль/л	$1,1 \pm 0,4$	$1,0 \pm 0,3$	$1,1 \pm 0,2$	0,9
Триглицериды, ммоль/л	$1,9 \pm 0,5$	$2,5 \pm 0,9$	$2,8 \pm 1,4$	0,1
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	$135,0 \pm 20,4$	$136,8 \pm 9,6$	$138,6 \pm 10,9$	0,4
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	$85,0 \pm 10,7$	$87,5 \pm 6,9$	$92,1 \pm 9,4$	0,8
С-реактивный белок, мг/л	$6,4 \pm 9,7$ (n = 10)	$3,7 \pm 2,8$ (n = 12)	$4,6 \pm 4,9$ (n = 10)	0,4
Адипонектин, мкг/мл	$14,0 \pm 12,4$ (n = 10)	$12,4 \pm 6,8$ (n = 12)	$9,3 \pm 5,2$ (n = 10)	0,7
Плазминоген 1 типа, нг/мл	$131,9 \pm 60,5$ (n = 10)	$165,7 \pm 84,5$ (n = 10)	$183,6 \pm 85,5$ (n = 10)	0,2
Протеинурия, г/л	$0,5 \pm 0,7$	$0,7 \pm 0,8$	$0,6 \pm 0,5$	0,1
СКФ, мл/мин	$76,4 \pm 33,1$	$69,5 \pm 25,4$	$77,7 \pm 33,4$	0,7
рСКФ, мл/мин/1,73м ²	$66,9 \pm 26,6$	$66,3 \pm 17,5$	$64,8 \pm 23,8$	0,9

СКФ – скорость клубочковой фильтрации по формуле Кокрофта – Голта.

рСКФ – скорость клубочковой фильтрации с учетом стандартной площади поверхности тела.

ние (концентрация иммунореактивного инсулина, С-пептида, адипонектина), иммунологическое исследование (определение уровня С-реактивного белка в сыворотке, концентрации ингибитора активатора плазминогена 1 типа в плазме); оценка суточной экскреции белка с мочой методом турбодиметрии. Забор крови для исследований выполнялся натощак, после 10-часового периода голодания. Ранее проводимая терапия перед забором крови для исследования не отменялась.

Расчетные методы включали определение скорости клубочковой фильтрации по формуле Кокрофта – Голта (СКФ) без стандартизации на площадь поверхности и с учетом стандартной площади поверхности тела (рСКФ). Для оценки степени инсулинорезистентности был использован индекс НОМА (Homeostasis Model

Assessment) – математическая модель гомеостаза для расчета инсулинорезистентности по формуле, разработанной D. Matthews [4]: инсулин сыворотки натощак (мкЕд/мл) × глюкоза сыворотки натощак (ммоль/л) ÷ 22,5. Наличие периферической инсулинорезистентности определялось как значение индекса НОМА > 2,5.

После первичного обследования, выполненного в соответствии с протоколом, были сформированы три группы больных. Группы пациентов были сопоставимы (p < 0,05) по возрасту, полу, исходному уровню СКФ/рСКФ, индексу НОМА, основным оцениваемым параметрам и структуре стандартной терапии. Клинические данные больных в группах представлены в таблице 1.

Группа 1 (больные, получающие стандартную нефропротективную терапию). В группу вошли



Таблица 2. Динамика исследуемых показателей в группах через 6 месяцев терапии

Показатель	Группа 1 (n = 12, стандартная терапия) (дельта, %)	Группа 2 (n = 12, сулодексид) (дельта, %)	Группа 3 (n = 11, метформин + сулодексид) (дельта, %)
Окружность талии, см	102,9 ± 10,1 (-0,9)	101,6 ± 8,6* (-1,5)	103,8 ± 15,3** (-4,2)
Индекс массы тела	30,5 ± 4,9 (-2,0)	28,2 ± 3,8 (-1,4)	32,2 ± 7,1** (-2,8)
Индекс НОМА	3,1 ± 1,7 (12,9)	2,5 ± 0,9 (-32,0)	3,0 ± 1,6** (-53,3)
С-пептид, нг/мл	2,9 ± 0,9 (17,2)	2,5 ± 1,1 (4,0)	3,2 ± 1,0* (-15,6)
Липопротеины высокой плотности, ммоль/л	1,2 ± 0,3* (11,8)	1,3 ± 0,4** (23,1)	1,2 ± 0,2 (12,5)
Триглицериды, ммоль/л	1,8 ± 0,6 (-9,1)	2,2 ± 0,9 (-13,6)	2,2 ± 1,2 (-27,3)
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	134,2 ± 12,4 (-0,9)	134,2 ± 9,9* (-1,9)	133,7 ± 7,2 (-4,4)
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	82,9 ± 4,5 (-4,9)	80,0 ± 5,2 (-9,4)	86,8 ± 5,6 (-6,0)
С-реактивный белок, мг/л	6,3 ± 10,4 (-2,1)	2,5 ± 2,0 (-48,0)	3,6 ± 2,4 (-27,8)
Адипонектин, мкг/мл	11,5 ± 5,9 (-21,6)	14,0 ± 7,6 (-11,4)	13,4 ± 6,4** (30,6)
Плазминоген I типа, нг/мл	98,4 ± 37,5 (-34,0)	113,6 ± 82,8* (-46,0)	100,7 ± 49,8** (-82,3)
Протеинурия, г/л	0,5 ± 0,7 (12,0)	0,5 ± 0,7* (-37,3)	0,5 ± 0,6* (-16,0)
СКФ, мл/мин	71,2 ± 28,4 (-7,3)	76,8 ± 24,9 (3,7)	87,3 ± 37,6* (11,0)
рСКФ, мл/мин/1,73м ²	64,9 ± 23,4 (-6,2)	70,1 ± 19,5 (5,4)	71,8 ± 25,0* (9,7)

СКФ – скорость клубочковой фильтрации по формуле Кокрофта – Голта.

рСКФ – скорость клубочковой фильтрации с учетом стандартной площади поверхности тела.

* 0,05 < p < 0,1 (тенденция к различию).

** p < 0,05 (различия достоверны).

12 больных, из них 42% мужчин (n = 5), 58% женщин (n = 7), в возрасте от 26 до 69 лет, 75% которых составили больные с хроническим гломерулонефритом (n = 9). У 3 больных была выполнена морфологическая верификация варианта хронического гломерулонефрита: 8% – ФСГС (n = 1), 16% – мезангиопролиферативный гломерулонефрит (n = 2). Хронический тубулоинтерстициальный нефрит (уратной и лекарственной этиологии) был диагностирован у 25% (n = 3) больных. В зависимости от стадии ХБП больные распределились следующим образом: 1-я стадия – 42% больных (n = 5), 2-я стадия – 17% (n = 2), 3-я стадия – 42% больных (n = 5). Абдоминальное ожирение присутствовало у 100% больных (n = 12),

избыточная масса тела была выявлена у 33% (n = 4), ожирение – у 58% больных (n = 7), периферическая инсулинорезистентность – у 66% (n = 8), гипертриглицеридемия – у 75% больных (n = 9), снижение липопротеинов высокой плотности – у 67% (n = 8), артериальная гипертензия присутствовала у 100% больных (n = 12). Проводимая терапия: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – 45%, блокаторы рецепторов к ангиотензину-II – 18%, статины – 31%. **Группа 2** (больные, получающие сулодексид в дополнение к стандартной терапии). В группу были включены 12 больных, 50% женщин (n = 6), 50% мужчин (n = 6), в возрасте от 28 до 67 лет, из них 75% составили больные с хроническим гломерулонефритом

(n = 9), 25% больных с мезангиопролиферативным вариантом нефрита (n = 3). В группу также вошли 25% больных (n = 3) с хроническим тубулоинтерстициальным нефритом (химической и уратной этиологии). У 8% больных (n = 1) была 1-я стадия ХБП, у 50% больных (n = 6) – 2-я стадия, у 41% больных (n = 5) – 3-я стадия. Абдоминальное ожирение присутствовало у 92% больных (n = 12), избыточная масса тела была выявлена у 42% (n = 5) больных, ожирение – у 34% (n = 4), инсулинорезистентность – у 50% (n = 6), гипертриглицеридемия – у 84% больных (n = 10), снижение липопротеинов высокой плотности – у 75% (n = 9), артериальной гипертензией страдали 100% больных (n = 12). Проводимая терапия: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – 60%, блокаторы рецепторов к ангиотензину-II – 15%, статины – 36%.

Группа 3 (больные, получающие комбинацию метформина и сулодексида в дополнение к стандартной терапии). Группа включала 11 больных, 45% мужчин (n = 5) и 55% женщин (n = 6), в возрасте от 28 до 69 лет, из них 73% больных с хроническим гломерулонефритом (n = 8), 2 больным была выполнена морфологическая верификация варианта хронического гломерулонефрита: 8% – мезангиопролиферативный вариант хронического гломерулонефрита (n = 1), 8% – фокальный сегментарный гломерулосклероз (n = 1). Хронический тубулоинтерстициальный нефрит (уратной и лекарственной этиологии) – 27% больных (n = 3). В зависимости от стадии ХБП пациенты распределились следующим образом: 1-я стадия – 25% больных (n = 3), 2-я стадия – 25% (n = 3), 3-я стадия – 45% больных (n = 5). Абдоминальное ожирение выявлено у 91% больных (n = 10), избыточная масса тела – у 45% больных (n = 5), ожирение – у 63% (n = 7), инсулинорезистентность – у 81% (n = 9), гипертриглицеридемия – у 82% больных (n = 9), снижение уровня липопротеинов высокой плотнос-



ти – у 73% (n = 8), артериальная гипертензия присутствовала у 100% больных (n = 11). Проводимая терапия: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента – 45%, блокаторы рецепторов к ангиотензину-II – 27%, статины – 36%. Всем больным, включенным в исследование, были даны рекомендации относительно диеты и режима физической активности. Сулодексид назначался в дозе 600 липопротеинлипазных единиц в виде внутримышечных инъекций (10 раз), с последующим переходом на прием препарата в виде капсул в дозе 500 липопротеинлипазных единиц в сутки. Метформин в комбинации с сулодексидом (по указанной выше схеме) назначался в дозе 850 мг в сутки с последующим увеличением суточной дозы в течение двух недель до 1700 мг. Средняя длительность лечения составляла 6 месяцев.

Статистическая обработка данных проведена с использованием пакета прикладных программ Statistica 7 с применением непараметрических статистических методов. Количественные данные представлены в виде средней арифметической \pm стандартное отклонение. Оценку различий между двумя группами проводили при помощи теста Манна – Уитни. Для сравнения средних в более чем двух независимых группах был использован тест Краскела – Уоллиса. Различия считали достоверными при $p < 0,05$; при $0,05 < p < 0,1$ считали, что имеется тенденция к различию. Описание качественных признаков представлено в процентах.

Результаты

К концу 6-го месяца лечения в группе комбинированной терапии (метформин + сулодексид) были получены положительные результаты относительно окружности талии (дельта = -4,2%, $p = 0,04$), индекса массы тела (дельта = -2,8%, $p = 0,02$), концентрации адипонектина (дельта = 30,6%, $p = 0,03$), уровня плазминогена

1 типа (дельта = -82,3%, $p = 0,04$). При этом выявлено достоверное, почти 50%-ное снижение периферической инсулинорезистентности, определяемой по индексу НОМА (дельта = -53,3%, $p = 0,01$).

В группе, получавшей терапию сулодексидом в течение 6 месяцев, аналогичная динамика была недостоверной (табл. 2).

Наряду со снижением периферической инсулинорезистентности наблюдалась тенденция к нормализации основных показателей функции почки (увеличение СКФ/рСКФ, снижение уровня протеинурии) в группе комбинированной терапии (метформин и сулодексид): СКФ (дельта = 11,0%, $p = 0,07$), рСКФ (дельта = 9,7%, $p = 0,07$), суточная протеинурия (дельта = -16%, $p = 0,07$). В группе, получающей терапию сулодексидом, определена недостоверная положительная динамика в отношении показателей функции почек.

В группе стандартной терапии обращает на себя внимание недостоверное увеличение уровня маркеров инсулинорезистентности (индекса НОМА и С-пептида) с параллельным недостоверным снижением фильтрационной функции и нарастанием протеинурии (рис.).

Обсуждение

Ключевым звеном в патогенезе метаболического синдрома и отдельных его компонентов,

по мнению большинства исследователей, является первичная инсулинорезистентность. В ряде исследований у больных с метаболическим синдромом было показано, что инсулинорезистентность и вторичная гиперинсулинемия являются независимыми факторами, связанными с развитием гиперфильтрации, которая в настоящее время рассматривается как ранний признак почечного повреждения и предиктор появления микроальбуминурии [5–7]. Вместе с тем в клинической работе М.С. Новиковой и соавт. установлено, что формирование гиперфильтрации у больных с метаболическим синдромом может быть обратимым, и коррекция инсулинорезистентности, начатая на этом этапе поражения почек, может тормозить дальнейшее развитие ХБП [8].

Изменение образа жизни, доказавшее свою эффективность в ряде ключевых клинических исследований (Diabetes Prevention Program (DPP), Indian Diabetes Prevention Programme (IDPP)), у мотивированных пациентов может резко повысить чувствительность к инсулину [9, 10]. Однако у ряда больных вследствие выраженности инсулинорезистентности или в силу низкой приверженности к рекомендациям изменения образа жизни оказывается недостаточным. Результаты крупных популяционных исследований показали,

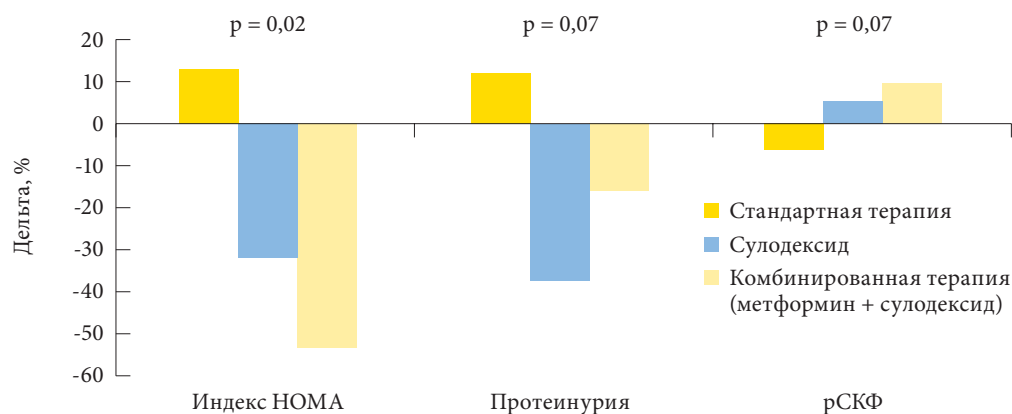


Рис. Изменение показателей почечного процесса и инсулинорезистентности (индекс НОМА) в группах через 6 месяцев терапии



что назначение метформина на стадиях предиабета позволяет эффективно снизить риск развития сахарного диабета 2 типа. В исследовании DPP выявлено снижение риска развития сахарного диабета 2 типа на 58% ($p < 0,001$) при интенсивном изменении образа жизни и на 31% ($p < 0,001$) – на фоне терапии метформином в дозе 1700 мг/сут по сравнению с плацебо [9].

В рандомизированном популяционном исследовании IDPP метформин продемонстрировал снижение вероятности развития сахарного диабета 2 типа равнозначно на 30% в обеих группах, вне зависимости от модификации образа жизни, по сравнению с плацебо [10]. В результате в решении Согласительной конференции Американской диабетической ассоциации (ADA) в 2007 г. метформин назван единственным препаратом в медикаментозной профилактике СД 2 типа [11–15]. Кроме этого, данные масштабных проспективных исследований доказывают, что метформин обладает собственными ангиопротективными и кардиопротективными эффектами. Исследование по лечению сахарного диабета 2 типа UKPDS 34 (United Kingdom Prospective Diabetes Study, 1998) показало, что применение метформина ассоциировано со снижением риска связанных с диабетом конечных исходов на 32% ($p = 0,0023$), инфаркта миокарда – на 39% ($p = 0,01$), общей смертности – на 36% ($p = 0,011$) и смерти от связанных с диабетом причин – на 42% ($p = 0,017$) [16]. По-видимому, вклад метформина в улучшение кардиоваскулярных конечных точек связан с наличием дополнительных (неантигипергликемических) эффектов метформина на клеточные процессы, лежащие в основе атеросклероза, включающих нормализацию липидного профиля и функции сосудистого эндотелия, подавление хронического воспалительного стресса, улучшение функции системы гемостаза [17–25].

Последние исследования расширили границы применения метформина для пациентов с ХБП.

В 2009 г. National Evidence Based Guidelines for Blood Glucose Control in type 2 diabetes рекомендовано применять метформин у пациентов с 3-й стадией ХБП и считать 4-ю и 5-ю стадии ХБП абсолютным противопоказанием для его назначения. W.G. Herrington и соавт. на основании имеющихся к настоящему времени данных и с учетом степени снижения клиренса метформина на разных стадиях ХБП рекомендовали снижение дозы метформина на 50% у больных с ХБП 2-й стадии (СКФ 90–60 мл/мин), с последующим снижением суточной дозы метформина дополнительно на 50% у больных с ХБП 3-й стадии (СКФ 30–60 мл/мин) [26].

Метаболическим действием, направленным на улучшение липидного обмена, проявляющимся снижением содержания триглицеридов в составе атерогенных фракций липопротеинов, является препарат из группы гликозаминогликанов – сулодексид [27]. В клинических исследованиях у больных с диабетической нефропатией на стадии микроальбуминурии и протеинурии [28–31], идиопатической IgA-нефропатией [32] и в многочисленных экспериментальных исследованиях [33–35] было установлено положительное действие сулодексида в отношении протеинурии. Сулодексид, обладающий нефропротективным действием, нормализует функции сосудистого эндотелия, ослабляет нефротоксическое влияние протеинурии (за счет подавления трансформирующего фактора роста бета), а также восстанавливает содержание гепарансульфата в структуре протеогликанов подоцитов и базальной мембраны капилляров почек (в результате подавления экспрессии фермента гепариназы-1) [32–36].

Таким образом, сравнительная оценка эффективности стандартной нефропротективной терапии, терапии сулодексидом и комбинированной терапии, включающей сулодексид и метформин, на выраженность инсу-

линорезистентности, традиционные (висцеральное ожирение, дислипидемия) и обсуждаемые факторы риска ХБП (дефицит адипонектина, высокий уровень С-реактивного белка в сыворотке и плазминогена 1 типа), параллельно с определением параметров почечной функции у больных с хроническими иммуновоспалительными заболеваниями почек, выявила значимое улучшение исследуемых показателей в группе комбинированной терапии. Эффект комбинированной терапии заключался в снижении степени выраженности прогностически неблагоприятных факторов ХБП, таких как окружность талии и индекс массы тела, дефицит адипонектина и содержание в плазме плазминогена 1 типа. Полученная динамика сочеталась с достоверным снижением периферической инсулинорезистентности и тенденцией к улучшению показателей функции почек (повышение фильтрационной функции, снижение протеинурии). По-видимому, положительная динамика почечной функции в группе комбинированной терапии отражает общее положительное влияние коррекции инсулинорезистентности на течение ХБП, что, однако, требует проведения дальнейших исследований для уточнения патогенетических механизмов этой динамики.

Заключение

Положительная динамика показателей почечного процесса, ассоциированная с коррекцией инсулинорезистентности, подтверждает возможную дополнительную роль инсулинорезистентности в генезе почечного повреждения и позволяет рассматривать инсулинорезистентность как патогенетический фактор прогрессирования нефропатии, коррекция которого способствует дальнейшей стабилизации почечной функции у больных хроническими иммуновоспалительными заболеваниями почек и метаболическим синдромом. ☺



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. *Matthews 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.



12. Зилов А.В., Шмидт О.М. Патогенетическое лечение сахарного диабета 2 типа в дебюте // РМЖ. 2006. Т. 14. № 6. С. 472–475.
13. Аметов А.С., Карпова Е.В. Ранняя комбинированная терапия при сахарном диабете 2 типа // Сахарный диабет. 2011. № 3. С. 80–84.
14. Демидова И.Ю., Горохова Т.В. Механизм действия и клиническое применение метформина (Сиофор): обзор литературы // Фармагека. 2009. № 17. С. 10–15.
15. Bennett W.L., Odelola O.A., Wilson L.M. et al. Evaluation of guideline recommendations on oral medications for type 2 diabetes mellitus: (a systematic review) // Ann. Intern. Med. 2012. Vol. 156. № 1. Pt. 1. P. 27–36.
16. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) // Lancet. 1998. Vol. 352. P. 854–865.
17. De Aguiar L.G., Bahia L.R., Villela N. et al. Metformin improves endothelial vascular reactivity in first-degree relatives of type diabetic patients with metabolic syndrome and normal glucose tolerance // Diabetes Care. 2006. Vol. 29. № 5. P. 1083–1089.
18. Vitale C., Mercurio G., Cornoldi A. et al. Metformin improves endothelial function in patients with metabolic syndrome // J. Intern. Med. 2005. Vol. 258. № 3. P. 250–256.
19. De Fronzo R.A., Goodman A.M. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. The multicenter metformin group // N. Engl. J. Med. 1995. Vol. 333. № 9. P. 541–549.
20. Grant P.J. Beneficial effects of metformin on haemostasis and vascular function in man // Diabetes Metab. 2003. Vol. 29. № 4. Pt. 2. P. 6s44–6s52.
21. Gregorio F., Ambrosi F., Manfrini S. et al. Poorly controlled elderly type 2 diabetic patients: the effects of increasing sulphonylurea dosages or adding metformin // Diabet. Med. 1999. Vol. 16. № 2. P. 1016–1024.
22. Beisswenger P.J., Ruggiero-Lopez D. Metformin inhibition of glycation process // Diabetes Metab. 2003. Vol. 29. № 4. Pt. 2. P. 6s95–6s103.
23. Akbar D.H. Effect of metformin and sulphonylurea on C-reactive protein level in well-controlled type 2 diabetics with metabolic syndrome // Endocrine. 2003. Vol. 20. № 3. P. 215–218.
24. Skrha J., Prazny M., Hilgertova J. et al. Oxidative stress and endothelium influenced by metformin in type 2 diabetes mellitus // Eur. J. Clin. Pharmacol. Vol. 63. № 12. P. 1107–1114.
25. Chakraborty A., Chowdhury S., Bhattacharyya M. Effect of metformin on oxidative stress, nitrosative stress and inflammatory biomarkers in type 2 diabetes patients // Diabetes Res. Clin. Pract. 2011. Vol. 93. № 1. P. 56–62.
26. Herrington W.G., Levy J.B. Metformin: effective and safe in renal disease? // Int. Urol. Nephrol. 2008. Vol. 40. № 2. P. 411–417.
27. Петеркова В.А., Мишина И.И., Щербачева Л.Н., Князева А.П. Сулодексид в лечении диабетической нефропатии у подростков // Сахарный диабет. 1999. № 3. С. 31–33.
28. Dedov I., Shestakova M., Vorontsov A., Palazzini E. A randomized, controlled study of sulodexide therapy for the treatment of diabetic nephropathy // Nephrol. Dial. Transplant. 1997. Vol. 12. № 11. P. 2295–2300.
29. Семенова И.В., Чугунова Л.А., Ильин А.В. Влияние гликозаминогликанов на течение диабетической нефропатии на стадии микроальбуминурии у больных сахарным диабетом 2 типа // Сахарный диабет. 2010. № 2. С. 2–7.
30. Blouza S., Dakhli S., Abid H. et al. Efficacy of low-dose oral sulodexide in the management of diabetic nephropathy // J. Nephrol. 2010. Vol. 23. № 4. P. 415–424.
31. Gambaro G., Kinalska I., Oksa A. et al. Oral sulodexide reduces albuminuria in microalbuminuric and macroalbuminuric type 1 and type 2 diabetic patients: the Di.N.A.S. randomized trial // J. Am. Soc. Nephrol. 2002. Vol. 13. № 6. P. 1615–1625.
32. Bang K., Chin H.J., Chae D.W., Joo K.W. et al. Anti-proteinuric effect of sulodexide in immunoglobulin a nephropathy // Yonsei Med. J. 2011. Vol. 52. № 4. P. 588–594.
33. Gambaro G., Venturini A.P., Noonan D.M. et al. Treatment with a glycosaminoglycan formulation ameliorates experimental diabetic nephropathy // Kidney Int. 1994. Vol. 46. № 3. P. 797–806.
34. Ceol M., Nerlich A., Baggio B. et al. Increased glomerular alpha 1 (IV) collagen expression and deposition in long-term diabetic rats is prevented by chronic glycosaminoglycan treatment // Lab. Invest. 1996. Vol. 74. № 2. P. 484–495.
35. Ceol M., Gambaro G., Sauer U. et al. Glycosaminoglycan therapy prevents TGF-beta1 overexpression and pathogenic changes in renal tissue of long-term diabetic rats // J. Am. Soc. Nephrol. 2000. Vol. 11. № 12. P. 2324–2336.
36. Gambaro G., Kong N.C. Glycosaminoglycan treatment in glomerulonephritis? An interesting option to investigate // J. Nephrol. 2010. Vol. 23. № 3. P. 244–252.

Т.Е. РУДЕНКО, И.М. КУТЫРИНА

Ренокардиальные взаимодействия: возможности терапевтических вмешательств

1. Vanholder R., Massy Z., Argiles A. et al. Chronic kidney disease as a cause of cardiovascular morbidity and mortality // Nephrol. Dial. Transplant. 2005. Vol. 20. № 6. P. 1048–1056.
2. Ronco C., Haapio M., House A. et al. Cardiorenal syndrome // J. Am. Coll. Cardiol. 2008. Vol. 52. № 19. P. 1527–1539.
3. Мухин Н.А., Мусеев В.С. Кардиоренальные соотношения и риск сердечно-сосудистых заболеваний // Вестник РАМН. 2003. № 11. С. 50–55.
4. Schiffrin E., Lipman M., Mann F. et al. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system // Circulation. 2007. Vol. 116. № 1. P. 85–97.
5. Muntner P., He J., Hamm L. et al. Renal insufficiency and subsequent death resulting from cardiovascular disease in the United States // J. Am. Soc. Nephrol. 2002. Vol. 13. № 3. P. 745–753.
6. Garcia-Donaire J., Ruilope L. Cardiovascular and renal links along the cardiorenal continuum // Int. J. Nephrol. 2011. ID 975782.
7. Sarnak M., Levey A. Cardiovascular disease and chronic renal disease: a new paradigm // Am. J. Kidney Dis. 2000. Vol. 35. № 4. Suppl. 1. P. S117–S131.
8. Yerkey M., Kernis S.J. Renal dysfunction and acceleration of coronary disease // Heart. 2004. Vol. 90. № 8. P. 961–966.
9. Herzog C., Asinger R., Berger A. Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) // Kidney Int. 2011. Vol. 80. № 6. P. 572–586.
10. Berger A.K., Duval S., Krumholz H.M. Aspirin, beta-blocker and angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with end-stage renal disease and an acute myocardial infarction // J. Am. Coll. Cardiol. 2003. Vol. 42. № 2. P. 201–208.
11. Bailie G., Eisele L., Liu L. et al. Patterns of medication use in the RRI-CKD Study: focus on medication with cardiovascular effects // Nephrol. Dial. Transplant. 2005. Vol. 20. № 6. P. 1110–1115.
12. Rucker D., Tonelli M. Cardiovascular risk and management in chronic kidney disease // Nat. Rev. Nephrol. 2009. Vol. 5. № 5. P. 287–296.
13. McCullough P.A. Why is chronic kidney disease the “spoiler” for cardiovascular outcomes? // J. Am. Coll. Cardiol. 2003. Vol. 41. № 5. P. 725–728.