

Кардиометаболические нарушения и мочекаменная болезнь: патогенетические аспекты коморбидности

Шарвадзе Г.Г.¹, Керимов А.К.², Мамедов М.Н.¹

¹ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины” Минздрава России. Москва; ²ГБУЗ “Городская поликлиника № 212 ДЗМ”. Москва, Россия

Коморбидность хронических неинфекционных заболеваний является актуальной проблемой современной медицины. Установлено, что метаболический синдром (МС) имеет патогенетическую связь с эректильной дисфункцией (ЭД), гипогонадизмом, подагрой и мочекаменной болезнью (МКБ), что служит ярким примером коморбидности. В статье рассматривается широкий спектр взаимосвязи МС и МКБ. С учетом высокой распространенности МКБ, как и МС, ученые проследили тесную корреляцию между МС и случаями возникновения МКБ. Наиболее часто у пациентов с МС обнаруживают мочекаменные камни в мочевыводящих путях. Определены патофизиологические механизмы формирования таких камней, а также возможность образования оксалатных или смешанных кам-

ней у пациентов с МС. Таким образом, при разработке алгоритмов диагностики, лечения и профилактики обоих заболеваний необходимо учитывать их коморбидность.

Ключевые слова: коморбидность, метаболический синдром, мочекаменная болезнь, инсулинорезистентность, ожирение, гипогонадизм.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2017; 16(6): 122–127
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-6-122-127>

Поступила 06/07-2017

Принята к публикации 02/11-2017

Cardiometabolic disorders and urolithiasis: pathogenesis of comorbidity

Sharvadze G. G.¹, Kerimov A. K.², Mamedov M. N.¹

¹National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health. Moscow, Russia; ²SBHI City Polyclinics № 212 MHD. Moscow, Russia

Comorbidity of chronic non-communicable diseases is actual problem of modern medicine. It was found, that metabolic syndrome (MS) is pathogenetically related with erectile dysfunction (ED), hypogonadism, gout and urolithiasis, that is an example of comorbidity. The article is focused on a wide spectrum of MS and urolithiasis relation. Taken high prevalence of urolithiasis and MS, scientists have found close correlation of MS cases with urolithiasis development. Most often in MS patients urates are found. Pathophysiological mechanisms formulated for

oxalates and mixed uroliths formation in MS patients. Therefore, in development of diagnostics, treatment and prevention algorithms of both disorders it is important to take into consideration the comorbidity.

Key words: comorbidity, metabolic syndrome, urolithiasis, insulin resistance, obesity, hypogonadism.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2017; 16(6): 122–127
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-6-122-127>

АГ — артериальная гипертензия, ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ИМТ — индекс массы тела, МС — метаболический синдром, МКБ — мочекаменная болезнь, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — факторы риска, ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания, ЭД — эректильная дисфункция, NAE — net acid excretion (избыточная экскреция кислот), NCEP — The National Cholesterol Education Program (Национальная Образовательная Программа по Холестерину).

Коморбидность в общетерапевтической практике

На рубеже тысячелетия причиной подавляющего большинства смертей в России и мире стали хронические неинфекционные заболевания (ХНИЗ), к ним относятся сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), онкологические и хронические бронхолегочные заболевания, а также сахарный диабет (СД). Причиной >75% смертей в России приходится на долю ХНИЗ: ежегодно от ССЗ — 57% (n=1,3 млн), травмы и отравления 13% (n=300 тыс.), онкологические болезни — 14% (n=287 тыс.) [1].

По мнению академика Оганова Р.Г., “Коморбидность — проблема XXI в. Новые возможности в арсенале врача при терапии коморбидных состояний”, сосудистая коморбидность — проблемы нынешнего столетия, обусловленные повсеместным старением населения, повышением эффективности профилактики и лечения острых и хронических заболеваний. Наличие нескольких нозологий у больного приводит к увеличению количества назначаемых ему лекарств, что существенно повышает нагрузку на печень и может привести к повреж-

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (903) 583-88-93

e-mail: giga@bk.ru

[Шарвадзе Г.Г.* — к.м.н., с.н.с. лаборатории по разработке междисциплинарного подхода в профилактике хронических неинфекционных заболеваний, Керимов А.К. — врач уролог, Мамедов М.Н. — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории по разработке междисциплинарного подхода в профилактике хронических неинфекционных заболеваний].

дению органа, которое в свою очередь усиливает риск осложнений ССЗ, образуя порочный круг. Такие ситуации обусловлены широкой распространенностью основных ХНИЗ и их тесными патогенетическими взаимосвязями. В частности, повышение артериального давления может приводить к почечной недостаточности, в свою очередь, нарушение функции почек способствует развитию артериальной гипертензии (АГ). Сочетанная патология создает новую клиническую ситуацию, требующую учета ее особенностей при выборе метода лечения и лекарственных средств.

Коморбидность — существование отдельных заболеваний, развивающихся на фоне основной, главной болезни и носящих вторичный, “подчиненный” характер, при этом не исключается их влияние на течение основной патологии.

Проблема коморбидности становится особенно актуальной в условиях демографического старения населения. За последние годы возросло число исследований, посвященных особенностям диагностики и лечения сочетанной патологии, особенно у пациентов пожилого и старческого возрастов [2]. Было показано, что если в возрасте 50-59 лет 36% пациентов имеют 2-3 заболевания, то в возрасте 60-69 лет уже у 40,2% пациентов обнаруживают до 4-5 заболеваний; в возрасте ≥ 75 лет — 65,9% имеют > 5 заболеваний [3]. Вместе с тем, практически отсутствуют исследования, затрагивающие вопросы классификации полиморбидности, изучающие этапность развития взаимоотношающихся состояний и проблемы терапии таких пациентов. В этой связи коморбидные заболевания представляют важную и недостаточно изученную область медицины.

На современном этапе знаний, терапия ХНИЗ является в основном симптоматической. Очевидно, что необходимы профилактические мероприятия, воздействие на факторы риска (ФР). В свою очередь ФР увеличивают вероятность возникновения хронических заболеваний. По данным проспективных исследований одни и те же биологические и поведенческие ФР могут вызывать ряд различных социально значимых заболеваний [4].

В последнее время образ жизни населения значительно изменился: урбанизация, развитие современных технологий снизило физическую активность современных людей, с другой стороны, значительно возросла распространенность табакокурения и злоупотребления алкоголем; неблагоприятные факторы внешней среды вносят определенный вклад в комплекс ФР ХНИЗ. Наиболее значимыми ФР развития и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии являются АГ, СД, ожирение, дислипидемия, мужской пол, а, как известно, вышеперечисленные факторы являются компонентами метаболического синдрома (МС) [5].

МС — мультидисциплинарное нарушение

Как известно, МС широко распространен, и его частота во всем мире постоянно нарастает. МС — это патологический симптомокомплекс, включающий различные метаболические и гормональные нарушения. В рамках международного проекта “Детерминанты сердечно-сосудистых заболеваний в Восточной Европе: многоцентровое когортное исследование”, распространенность МС у населения в возрасте 45-69 лет составила 26% — 18% у мужчин и 33% у женщин. Результаты большинства исследований свидетельствуют о большей распространенности МС среди мужчин европейского населения: ~15% мужчин > 40 лет [6]. В исследовании DECODE (Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis of Diagnostic criteria in Europe), при участии 4715 мужчин и 5554 женщин, оценивалась распространенность МС согласно 4 предложенным определениям МС: Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), Национальной Образовательной Программой по Холестерину (NCEP — The National Cholesterol Education Program), Пересмотром Рекомендаций NCEP и Международной Федерацией Диабета (IDF — International Diabetes Federation). Согласно предложенным определениям, МС был выявлен у 27,0%, 25,9%, 32,2% и 35,9% мужчин и у 19,7%, 23,4%, 28,5% и 34,1% женщин, соответственно [7]. Закономерно, что частота МС нарастает от более молодых к старшим возрастным группам. Распространенность ожирения и избыточной массы тела составили 34% и 31%, соответственно, абдоминального ожирения у женщин — 60%, у мужчин — 24%. Частота гипергликемии натощак составила 18%, распространенность АГ у мужчин — 67%, у женщин — 64%, гипертриглицеридемии — 26% и 31%, низкий уровень липопротеинов низкой плотности встречался в 5,3% и 20,8%, соответственно [8].

МС является наглядным примером коморбидности различных на первый взгляд заболеваний, когда у одного пациента отмечается наличие основного заболевания, связанного с другими. В частности, наряду с нарушением липидного обмена, метаболизма углеводов и наличием ожирения у пациентов с МС может иметь место эректильная дисфункция (ЭД), гипогонадизм, подагра, мочекаменная болезнь (МКБ) и жировая дистрофия печени.

Эпидемиологические аспекты взаимосвязи МС и МКБ

Впервые появились публикации о возможной связи между МС и МКБ в 90-х годах прошлого столетия. В исследовании NHANES III (National Health And Nutrition Examination Survey III), проведенного в США с 1988г по 1994г с участием 8814 мужчин и женщин, была продемонстрирована тесная корреляция

ляция между МС и случаями МКБ. Наличие одновременно ≥ 4 компонентов МС, диагностированного согласно критериям NCEP, увеличивает риск развития МКБ в ~ 2 раза. Отдельные компоненты МС, такие как абдоминальное ожирение, АГ, гипергликемия и СД 2 типа независимо коррелируют с повышенным риском нефролитиаза [9].

МКБ, уролитиаз — широко распространенное во всем мире заболевание. В различных странах распространенность МКБ варьирует от 1% до 5,3% и имеет тенденцию к неуклонному росту. В структуре общей урологической патологии МКБ занимает третье место после инфекций мочевых путей и болезней предстательной железы, составляя от 30% до 40%, в среднем по России — 34,2%. На долю больных МКБ приходится от 30% до 50% всего контингента урологических стационаров. Рост заболеваемости МКБ присутствует во всех возрастных группах. Однако отмечена тенденция к учащению возникновения заболевания в пожилом возрасте в результате увеличения доли пожилых людей в общей численности населения развитых стран. Риск заболеть МКБ на протяжении всей жизни составляет 10%. МКБ характеризуется рецидивирующим течением, при этом $>60\%$ всех рецидивов возникают уже спустя 3г после первого признака заболевания [10]. В общей структуре причин первичной инвалидности среди больных урологического профиля нефролитиаз занимает четвертое место с долей в 6-14,4%, из них 76% — лица, имеющие единственную почку, 90% инвалидов являются людьми трудоспособного возраста. В последнее время возрос удельный вес сложных форм уролитиаза: коралловидные и крупные (>20 мм) лоханочные камни, билатеральные камни почек, камни единственной почки (45-68%) [10].

В России МКБ встречается не менее чем у 1-3% населения, наиболее часто у людей в трудоспособном возрасте 20-50 лет. Как показал анализ официальных статистических данных с 2002г по 2008г, в РФ отмечался устойчивый рост уровня случаев общей заболеваемости населения МКБ с 521,4 случая до 609,3 случая на 100 тыс. населения, соответственно, т.е. за 7 лет рост заболеваемости МКБ составил 16,9%. В 2009-2011гг уровень заболеваемости населения МКБ в России несколько снизился по сравнению с 2008г, и по последним опубликованным данным (2011г) составляет 539,5 на 100 тыс. населения — снижение на 11,4% по отношению к 2008г, однако он не достиг уровня 2002г, когда его значение за последнее десятилетие было минимальным [11].

МКБ, так же, как и МС, больше распространена в мужской популяции. По данным эпидемиологических исследований, проведенных в США в последние годы, среди всех пациентов, страдающих МКБ, на долю мужчин приходится 62% [12]. Аналогичные результаты были получены при исследовании

основных типов МКБ в Московском регионе. При этом среди мужчин отмечается тенденция роста заболеваемости МКБ. Процент страдающих уролитиазом мужчин увеличился с 52,2% в период 1990-2000гг до 57,2% в 2005-2009гг [11].

У пациентов с МС наиболее часто обнаруживают камни мочевыводящих путей, состоящие из мочевой кислоты. В исследовании [13] у пациентов с СД 2 типа частота уратного нефролитиаза была в 6 раз выше, чем у пациентов из общей популяции. Сообщалось о более высокой распространенности компонентов МС, таких как ожирение, СД 2 типа, нарушение толерантности к глюкозе и гипертриглицеридемия у пациентов с мочекислым уролитиазом [13]. Согласно исследованию [14], АГ также была независимым ФР формирования мочекислых конкрементов.

Патогенетические основы сочетания МКБ и МС

В основе формирования мочекислых камней выделяют три патофизиологических механизма:

- резко кислую рН мочи;
- низкий диурез, связанный с недостаточным количеством употребляемой жидкости;
- гиперурикозурию.

При этом высокая кислотность мочи ($\text{pH} \leq 5,5$) считается наиболее важным патогенетическим фактором. Известно, что в резко кислой среде растворимость мочевой кислоты падает. Слаборастворимая мочевая кислота кристаллизуется в мочевых путях, и преобразуется в мочевые камни [15].

Впервые связь между высокой кислотностью мочи и риском формирования мочекислых камней была описана ~ 40 лет назад [16]. Однако о достоверной лабораторной и клинической связи между низкой рН мочи и МС стало известно в начале XXI века. Предполагается роль инсулинорезистентности и гиперинсулинемии, основных звеньев патогенеза МС, в повышенной кислотности мочи и формировании мочекислых камней [17]. Описаны две причины, способствующие повышенной ацидификации мочи. Это нарушение экскреции иона аммония (NH_4^+) и избыточная экскреция кислот ($\text{NAE} = \text{net acid excretion}$). В норме кислотно-щелочной баланс мочи поддерживается высокопроизводительной аммониевой буферной системой. При избытке кислот аммиак (NH_3), выделяемый клетками почечных канальцев, соединяется с ионами водорода (H^+) в почечных канальцах, образуя ион аммония (NH_4^+). Некоторыми исследователями было отмечено снижение экскреции аммония у пациентов с МС. Впервые связь между инсулинорезистентностью, рН мочи и аммониегенезом была продемонстрирована при использовании гиперинсулинемического эугликемического клэмп-теста у пациентов с мочекислым уролитиазом [18]. Эти исследования показали потенциальную роль инсулинорезистентности в нарушении экскреции иона аммония (NH_4^+) и, таким

образом, снижении pH мочи. Известно, что инсулиновые рецепторы представлены в различных частях нефрона. При исследовании на животной модели (крысы, собаки) инсулин показал себя как стимулятор почечного аммонирования [19]. Соответственно, при инсулинорезистентности нарушается стимулирующий эффект инсулина в отношении синтеза и экскреции NH_4^+ . Еще одним механизмом, помимо нарушения работы аммониевого буфера, способствующим повышению кислотности мочи, является NAE. Согласно исследованию [17], у пациентов с МС отмечалась достоверно более высокая экскреция кислот по сравнению с контрольной группой. Известно, что NAE может быть, как следствием чрезмерного употребления с пищей продуктов с кислым pH и низким употреблением щелочных продуктов, так и эндогенной гиперпродукцией кислотных валентностей. При сравнении пациентов с мочекислым уролитиазом с контрольной группой (без уролитиаза) экскреция кислот была достоверно выше в первой группе. В этом исследовании обе группы пациентов получали одинаковое по кислотности питание, что позволило исключить влияние употребляемой пищи на экскрецию кислот и предположить эндогенную гиперэкскрецию кислот у пациентов с уратными камнями. В исследовании [18] было показано, что эндогенная NAE и нарушение экскреции NH_4^+ у пациентов с уратным нефролитиазом может быть связана с инсулинорезистентностью и развитием СД 2 типа. Однако нарушение кислотности мочи было выявлено как у пациентов с гиперинсулинемией и МКБ, так и у пациентов без МКБ при наличии гиперинсулинемии. Таким образом, остается открытым вопрос, почему у одних пациентов с МС и гиперинсулинемией повышенная кислотность мочи приводит к формированию конкрементов в мочевых путях, а у других пациентов, при сходных условиях, МКБ не развивается.

У пациентов с МС, помимо мочекислых конкрементов, встречаются также камни с альтернативным химическим составом. Чаше всего это камни из оксалата кальция или смешанные по составу — мочевая кислота/кальций оксалат. Кристаллы мочевой кислоты, которыми перенасыщена кислая моча пациентов с МС, могут служить центрами нуклеации для эпитаксиального роста кристаллов кальция оксалата [20]. В этом исследовании изучалось влияние инсулинорезистентности на состав мочи у пациентов с кальциевыми камнями, и была найдена взаимосвязь между компонентами МС и риском кальциевого нефролитиаза [20]. В исследовании уровень инсулинорезистентности, определенный при помощи индекса НОМА, обратно коррелировал с экскрецией цитрата — основного солилизатора мочи, препятствующего формированию кальций-оксалатных камней. Представляет интерес также исследование [21], в кото-

ром при обследовании здоровых молодых добровольцев, используя эугликемический гиперинсулинемический клэмп-тест, было показано, что гиперинсулинемия увеличивает экскрецию кальция с мочой на ~60% без всяких изменений его концентрации в плазме или скорости клубочковой фильтрации. При ретроспективном анализе данных, полученных при обследовании 109 человек без МКБ и 128 пациентов с кальций-оксалатным нефролитиазом, было показано, что в первой группе обследуемых экскреция кальция была выше у лиц с МС, и увеличивалась по мере увеличения компонентов МС: с $3,6 \pm 1,8$ ммоль/сут. при отсутствии МС до $6,0 \pm 2,9$ ммоль/сут. у лиц, имеющих одновременно 4 компонента МС ($p=0,0003$). У пациентов из второй группы с кальций-оксалатным нефролитиазом ФР формирования конкрементов (гиперкальциурия, гипероксалурия) были выражены в большей степени, но, при этом, не были связаны с наличием или отсутствием МС и степенью его выраженности [18].

Как известно, пациенты с МС в 90% случаев страдают абдоминальным ожирением. Конец XX — начало XXI века охарактеризовались существенным ростом численности населения, страдающего избыточной массой тела и ожирением. Эксперты ВОЗ прогнозируют рост числа больных с ожирением в мире к 2025г до 300 млн человек. В последние десятилетия ожирение существенно “молодеет”, суммарные данные по численности детей с избыточным весом и ожирением в мире характеризуются повышением численности с 4,2% в 1990г до 6,7% в 2010г и ожидаемым дальнейшим увеличением к 2020г до 9,1%, что составит 60 млн детей [22]. По данным на 2014г 2,1 млрд населения планеты имеют избыточную массу тела, в т.ч. 671 млн — ожирение. В РФ распространенность избыточной массы тела среди пациентов трудоспособного возраста с ФР ССЗ, по данным целевой диспансеризации составляет 59,2%, а непосредственно ожирения — 24,1%, в США — 67,4% и 33,3%, в Великобритании — 63,6% и 25,8%, соответственно [23].

В исследованиях ряда авторов было показано, что ожирение связано с изменением биохимических компонентов мочи, в т.ч. фосфатов, оксалатов, мочевой кислоты и цитрата. Эти биохимические изменения могут объяснить связь между ожирением и МКБ. В исследовании [23], содержание мочевой кислоты и оксалата были статистически значимо выше в образцах мочи пациентов с ожирением. Авторы продемонстрировали значительное увеличение в моче уровней кальция, магния и цитрата. В работе [24] наблюдалась положительная связь между индексом массы тела (ИМТ) и экскрецией оксалатов, кальция, мочевой кислоты, цитрата натрия, фосфата и калия. Выявлено наличие положительной корреляции между ИМТ и экскрецией

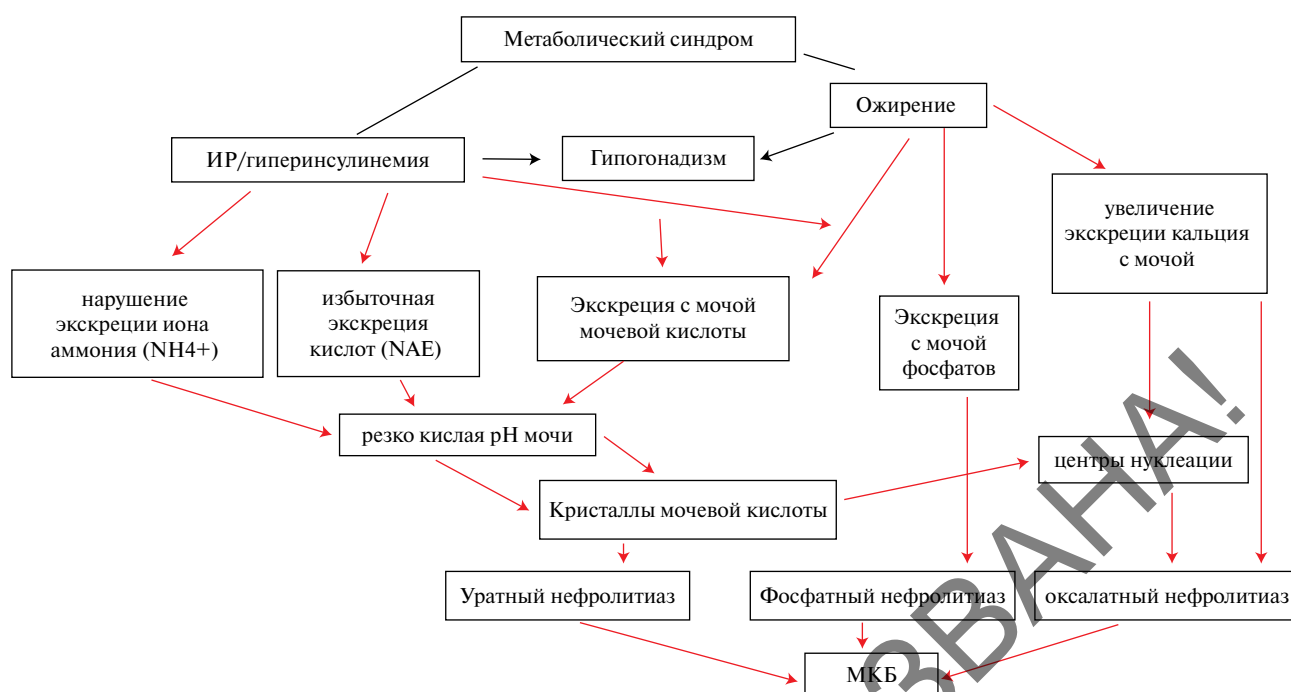


Рис. 1 Патогенетическая связь между МС и МКБ.

Примечание: ИР — инсулинорезистентность.

кальция, оксалатов и отрицательной между ИМТ и экскрецией цитрата. При этом у пациентов с АГ при увеличении ИМТ повышалась концентрация и экскреция мочево́й кислоты. Авторы также наблюдали значительное снижение уровня рН мочи с повышенным ИМТ. Одновременно была обнаружена положительная связь между ИМТ и уровнем мочево́й кислоты, натрия, аммония, мочево́й кислоты и фосфатов, а также обратная связь между рН мочи и ИМТ. В ретроспективном исследовании обнаружено, что пациенты с весом >120 кг при МКБ выделяют больше оксалатов, кальция и мочево́й кислоты с мочой по сравнению с пациентами с массой тела <100 кг [25]. В этом исследовании большая кислотность мочи наблюдалась у пациентов с ожирением. Изучали влияние ИМТ на биохимию мочи, и отметили значительную связь между увеличением ИМТ и уровнями кальция, оксалата, натрия, фосфата и мочево́й кислоты в моче, а также рН мочи [26]. Было установлено, что у пациентов с МКБ, значение рН мочи имело сильную обратную связь с ИМТ. Причины прогрессирующего снижения рН мочи с увеличением ИМТ у больных МКБ не определены. Резистентность к инсулину является одной из возможных причин [26]. Гиперинсулинемия и резистентность к инсулину часто наблюдаются у пациентов с ожирением, это связано с ростом заболеваемости СД. Резистентность к инсулину может привести к нарушению продукции аммония в почках и способности выделять кислотный избыток, что влияет на уровень рН мочи [21]. Было обна-

ружено, что гиперинсулинемия может привести к снижению уровня мочево́й кислоты, а также повышению литогенных факторов в моче, в т.ч. кальция, мочево́й кислоты и оксалата [17]. Еще одним важным фактором, вызывающим значительное снижение уровня рН мочи, у пациентов с ожирением может быть повышенный риск гиперурикозурии, в результате чего повышается выделение мочево́й кислоты и при кислой моче [21].

Учитывая тот факт, что гипогонадизм рассматривается еще одним ФР МС [27], и обладая знаниями об этиопатогенетической взаимосвязи между МС и МКБ, отечественные исследователи провели исследование по оценке основных биохимических ФР МКБ у мужчин с МС, и изучили влияние коррекции гипогонадизма на эти ФР для оптимизации профилактики и лечения МКБ у данной категории пациентов. В исследование были включены 90 мужчин с МС и гипогонадизмом. Изучали сывороточную концентрацию и почечную экскрецию основных камнеобразующих веществ (мочево́й кислоты, кальция, фосфатов, магния) и рН мочи. На первом этапе исследования пациенты были разделены на две группы — с МКБ ($n=52$) и без МКБ ($n=38$). В группе пациентов с МКБ была выявлена гиперурикемия — мочево́й кислота сыворотки крови ≥ 430 мкмоль/л. В обеих группах была выявлена гиперурикозурия — суточная экскреция мочево́й кислоты $>4,13$ ммоль/сут., и высокая кислотность мочи ($\text{pH} \leq 5,5$). В исследовании были получены статистически достоверные положительные корреляции между концентрацией мочево́й кислоты,

сывороткой крови и уровнями инсулина, С-пептида. На втором этапе из 65 случайно отобранных из общей группы пациентов были сформированы две группы — основная, которая получала терапию препаратом тестостерона, и контрольная. В основной группе пациентов (n=40) на фоне заместительной гормональной терапии было отмечено достоверное снижение сывороточной концентрации мочевой кислоты и ее суточной экскреции, а также повышение и нормализация pH мочи, повышение сывороточной концентрации магния. В контрольной группе (n=25) достоверных изменений изучаемых показателей выявлено не было. Было отмечено улучшение показателей липидного и углеводного обменов в основной группе пациентов на фоне снижения массы тела, ИМТ и степени выраженности инсулинорезистентности [28]. Схема патогенетической связи МС и МКБ представлена на рисунке 1.

Литература

- Boytsov SA, Chuchalin AG. Recommendations on prevention of non-infectious diseases. Moscow 2013; 5-6. (in Russ.) Бойцов С.А., Чучалин А.Г. Рекомендации по профилактике неинфекционных заболеваний. Москва 2013; 5-6.
- Barnett K, Mercer SW, Norbury M, et al. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet* 2012; 7; 380 (9836): 37-43.
- Lazebnik LB, Konev YV, Drozdov VN, Efremov LI. Polypharmacy: the geriatric aspect of the problem. *Consilium medicum* 2007; 12: 29. (in Russ.) Лазебник Л.Б., Конев Ю.В., Дроздов В.Н., Ефремов Л.И. Полипрагмазия: гериатрический аспект проблемы. *Consilium medicum* 2007; 12: 29-34.
- Boytsov SA, Samorodskaya IV, Semenov VY. Influence of medical and non-medical factors on the mortality of the population, economic factors. *Problems of social hygiene and the history of medicine* 2016; 6: 335-9. (in Russ.) Бойцов С.А., Самородская И.В., Семенов В.Ю. Влияние медицинских и немедицинских факторов на смертность населения, экономические факторы. *Проблемы социальной гигиены и история медицины* 2016; 6: 335-9.
- Mamedov MN, Sharvadze GG. Interdisciplinary approach to the problems of man's health in order to improve quality and longevity. *Preventive medicine* 2011; 5: 30-5. (in Russ.) Мамедов М.Н., Шарвадзе Г.Г. Междисциплинарный подход к проблемам мужского здоровья с целью улучшения качества и продолжительности жизни. *Профилактическая медицина* 2011; 5: 30-5.
- Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, et al. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Arch Intern Med* 2004; 5: 1066-76.
- Qiao Q. Comparison of different definitions of the metabolic syndrome in relation to cardiovascular mortality in European men and women. *Diabetologia* 2006; 12: 2837-46.
- Romantsova TI, Poluboyaripova IV, Roik OV. The dynamics of fat tissue according to MP-tomography in obese patients on the background of Reduxin treatment. *Obesity and metabolism*. 2012; 4: 39-43. (in Russ.) Романцова Т.И., Полубояринова И.В., Роик О.В. Динамика состояния жировой ткани по данным МР-томографии у больных ожирением на фоне лечения Редуксином. *Ожирение и метаболизм* 2012; 4: 39-43.
- West B, Luke A, Durazo-Arvizu RA, et al. Metabolic syndrome and self-reported history of kidney stones: the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) 1988-1994. *Am J Kidney Dis* 2008; 5: 741-7.
- Richie SA, Connell JM. The link between abdominal obesity, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007; 4: 319-26.
- Suslyayeva NM, Zavadovskaya VD, Shulga OS. The possibilities of ultrasound in the diagnosis of visceral obesity. *Ultrasonic and functional diagnostics* 2012; 4: 24-9. (in Russ.) Сусляева Н.М., Завадовская В.Д., Шулга О.С. Возможности ультразвукового исследования в диагностике висцерального ожирения. *Ультразвуковая и функциональная диагностика* 2012; 4: 24-9.
- John BS, Patel U, Anson K. What radiation exposure can a patient expect during a single stone episode. *J Endourol* 2008; 22 (3): 419-22.
- Pak CY, Sakhaee K, Moe O, et al. Biochemical profile of stone-forming patients with diabetes mellitus. *Urology* 2003; 3: 523-7.
- Losito A, Nunzi EG, Covarelli C, et al. Increased acid excretion in kidney stone formers with essential hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 1: 137-41.
- Sakhaee K, Maalouf NM, Sinnott B. Clinical review. Kidney stones 2012; pathogenesis, diagnosis, and management. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 6: 1847-60.
- Henneman PH, Wallach S, Dempsey EF. Metabolism defect responsible for uric acid stone formation. *J Clin Invest* 1962; 3: 537-42.
- Maalouf NM, Cameron MA, Moe OW, et al. Low urine pH: a novel feature of the metabolic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 9: 883-8.
- Sakhaee K, Maalouf NM, Sinnott B. Clinical review. Kidney stones 2012; pathogenesis, diagnosis, and management. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 6: 1847-60.
- Krivosikova Z, Spustova V, Dzurik R. Participation of P-dependent and P-independent glutaminases in rat kidney ammoniogenesis and their modulation by metabolic acidosis, hippurate and insulin. *Physiol Res* 1998; 3: 177-83.
- Cupisti A, Meola M, D'Alessandro C, et al. Insulin resistance and low urinary citrate excretion in calcium stone formers. *Biomed Pharmacother*. 2007; 12: 86-90.
- DeFronzo RA, Cooke CR, et al. The effect of insulin on renal handling of sodium, potassium, calcium, and phosphate in man. *J Clin Invest* 1975; 4: 845-55.
- Poletti P, Platon A, Rutschmann O. Low-dose versus standard-dose CT protocol in patients with clinically suspected renal colic. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 188: 927-33.
- Dedov II, Melnichenko GA. Obesity: etiology, pathogenesis, clinical aspects. "Med. Inform. Agency" 2006; 456p. (in Russ.) Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты. "Мед. Информ. агентство" 2006; 456с.
- Taylor EN, Mount DB, Forman JP. Association of prevalent hypertension with 24-hour urinary excretion of calcium, citrate, and other factors. *Am J Kidney Dis* 2006; 5: 780-9.
- Siener R, Glatz S, Nicolay C. The role of overweight and obesity in calcium oxalate stone formation. *Obes Res* 2004; 1: 106-13.
- Ekeruo WO, Tan YH, Young MD, et al. Metabolic risk factors and the impact of medical therapy on the management of nephrolithiasis in obese patients. *J Urol* 2004; 7: 159-63.
- Mamedov MN, Sharvadze GG. Erectile dysfunction and androgen-deficiency: a view of the cardiologist. *Caviovascular Therapy and Prevention* 2009; 4S2; 32b-3. (in Russ.) Мамедов М.Н., Шарвадзе Г.Г. Эректильная дисфункция и андроген-дефицитное состояние: взгляд кардиолога. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2009; 4S2: 32b-3.
- Gusakova DA, Kalinchenko SY, et al. The role of correction of hypogonadism in the treatment and prevention of urolithiasis in men with metabolic syndrome. *Modern problems of science and education* 2015; 2: 2-20. (in Russ.) Гусакова Д.А., Калинин С.Ю. и др. Роль коррекции гипогонадизма в лечении и профилактике мочекаменной болезни у мужчин с метаболическим синдромом. *Современные проблемы науки и образования* 2015; 2: 2-20.