

Нефролитиаз на фоне сахарного диабета 2-го типа: о влиянии сахароснижающей терапии на литогенез

С.К. ЯРОВОЙ^{1,3}, Е.Н. КАРЕВА², О.В. ДЖАЛИЛОВ¹

¹Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

³ГБУЗ «Городская клиническая больница им. Д.Д. Плетнева» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Изучить эффекты пероральных сахароснижающих препаратов, способные оказать влияние на вероятность рецидивирования нефролитиаза.

Материалы и методы. Статья основана на результатах обследования и лечения 315 пациентов, страдавших рецидивирующим нефролитиазом и медикаментозно компенсированным сахарным диабетом 2-го типа (СД2), проходивших лечение в НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиале ФГБУ НМИЦ радиологии Минздрава России и ГБУЗ ГКБ им. Д.Д. Плетнева Департамента здравоохранения г. Москвы в 2012–2017 гг. Пациенты разделены на три группы согласно примененному сахароснижающему средству: метформин, глибенкламид, канаглифлозин. Контрольную группу составили пациенты, получавшие терапию инсулином.

Результаты и обсуждение. Показана склонность метформина снижать pH мочи, что имеет негативное влияние в условиях уратного нефролитиаза, который наиболее часто встречается в популяции пациентов, страдающих СД2. Глибенкламид, наоборот, несколько защелачивает мочу. Но изменения реакции мочи под влиянием препарата не выходят за пределы нормальных значений и клинически не значимы. Канаглифлозин увеличивает диурез за счет медикаментозно индуцированной глюкозурии, а также стимулирует почечную экскрецию мочевой кислоты и ее солей. Однако канаглифлозин не вызывает существенных сдвигов pH мочи, что, возможно, несколько нивелирует повышенный риск рецидива уратного камнеобразования на фоне урикозурического эффекта препарата.

Заключение. Лекарственная терапия СД2 существенно влияет на свойства мочи у больных нефролитиазом.

Ключевые слова: нефролитиаз, сахарный диабет 2-го типа, сахароснижающая терапия, метафилактика нефролитиаза.

Nephrolithiasis against type 2 diabetes mellitus: on the effect of hypoglycemic therapy on lithogenesis

S.K. YAROVY^{1,3}, E.N. KAREVA², O.V. DJALILOV¹

¹N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;

²N.A. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;

³D.D. Pletnev City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

Aim. To study the effects of oral hypoglycemic agents that can affect the probability of recurrence of nephrolithiasis.

Materials and methods. The article is based on the results of examination and treatment of 315 patients suffering from recurrent nephrolithiasis and medically compensated type 2 diabetes mellitus treated at the N.A. Lopatkin Institute of Urology and Interventional Radiology – the branch of the SMRC of Radiology, Ministry of Health of Russia and D.D. Pletnev City Hospital Moscow Healthcare Department in 2012–2017. The patients were divided into three groups according to the applied tool antidiabetic: metformin, glibenclamide, canagliflozin. The control group consisted of patients receiving insulin therapy.

Results and discussion. The propensity of Metformin to reduce the pH of urine, which has a negative impact in the conditions of urate nephrolithiasis, which is most common in the population of patients with type 2 diabetes mellitus. Glibenclamide, on the contrary, somewhat latches urine. But changes in the reaction of urine under the influence of the drug do not go beyond normal values and are not clinically significant. Canagliflozin increases diuresis due to medication induced glycosuria and stimulates renal excretion of uric acid and its salts. However canagliflozin does not cause significant shifts in the pH of urine that may somewhat negates the increased risk of recurrence of urate stone formation in the background of the uricosuric effect of the drug.

Conclusion. Drug therapy of type 2 diabetes mellitus significantly affects the properties of urine from patients with nephrolithiasis.

Keywords: nephrolithiasis, diabetes mellitus type 2, hypoglycemic therapy, metaphylaxis nephrolithiasis.

ИМТ – индекс массы тела
СД – сахарный диабет

СД2 – сахарный диабет 2-го типа

Мочекаменная болезнь (нефролитиаз) – заболевание, характеризующееся нарушением обмена веществ, приводящим к образованию конкрементов (камней) в почках и мочевых путях. Полного понимания этиологии нефролитиаза на сегодняшний день пока не достигнуто, однако сравнительно хорошо изучены многочисленные факторы риска формирования почечных конкрементов. Это лежит в основе метафилактики нефролитиаза – мероприятий, направленных на предотвращение рецидива заболевания.

Данные литературы о распространенности нефролитиаза среди больных сахарным диабетом 2-го типа (СД2) разрозненны. В одном из ранних исследований показано, что среди пациентов, страдающих СД2, каждый пятый (21%) имеет почечные конкременты [1]. T. Zimmerer и соавт. (2009) дают меньшие цифры – 7,82% [2]. По оценке S.H. Golden и соавт. (2009), наличие СД2 ассоциировано с увеличением риска формирования почечных конкрементов в 2,4 раза [3].

Факт наличия особенностей патогенеза мочекаменной болезни в условиях нарушений углеводного обмена отмечено более 10 лет назад и в настоящее время никем не оспаривается.

М. Daudon и соавт. (2007) считали, что ключевым фактором формирования почечных конкрементов в условиях СД является излишне кислая реакция мочи, т. е. низкий уровень pH мочи [1]. Другие авторы, в целом не отрицая это мнение, указывали на иные звенья патогенеза. Например, А.Р. Evan (2010) отмечал, что рост уровня инсулина, как правило, сопровождается повышением концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови и усилением реабсорбции натрия в проксимальных почечных канальцах [4]. Имеется и диаметрально противоположное мнение, что не гиперинсулинизм, а гипергликемия влияет на канальцевую реабсорбцию глюкозы и натрия, что в свою очередь отражается на почечной экскреции мочевой кислоты [5].

А. Zell (2012) указывает, что при развитии в СД2 в условиях ожирения [индекс массы тела (ИМТ) >30 кг/м²] наряду с гиперурикурией наблюдается гиперкальциурия, что может являться предпосылкой для формирования кальций-оксалатных камней [6].

І.А. Bobulescu и соавт. (2013) отмечают, что изменения в моче при СД в целом напоминают картину при начальных стадиях подагрической нефропатии. Рост почечной экскреции мочевой кислоты в сочетании с кислой реакцией мочи сам по себе не в состоянии вызвать формирование уратных камней. По мнению авторов, ключевую роль в развитии уратного нефролитиаза на фоне СД играет истощение буферной системы, базирующейся на почечном аммонийногенезе [7].

С. Hartman и соавт. (2015) указывают на более низкую концентрацию пересыщения фосфата кальция в моче больных СД и на то, что соли при высоких, но физиологических концентрациях приобретают способность переходить в твердую фазу [8].

В связке «метаболические/эндокринные нарушения – нефролитиаз» имеется еще один компонент – лекарственная терапия. Как влияет лекарственная терапия СД на литогенез? Метаболические эффекты пероральных сахароснижающих препаратов очень яркие и, как можно предположить, не всегда позитивные с точки зрения метафилактики нефролитиаза.

Сведения в научной литературе по этому вопросу очень ограничены. Например, широко известна нежелательность назначения метформина при нарушении функции почек по причине повышенного риска лактат-ацидоза [9]. Однако влияние метформина на почечную экскрецию солей не изучено. Производные сульфонилмочевины напрямую не изменяют диурез. В отдельных случаях можно ожидать некоторого снижения диуреза за счет компенсации СД и исчезновения глюкозурии [10]. Однако остается неисследованным их влияние на другие аспекты камнеобразования.

В последнее время спектр пероральных сахароснижающих средств пополнился ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа – глифлозинами. Они вызывают медикаментозно индуцированную канальцевую дисфункцию, аналогичную почечной глюкозурии. На общем фоне выделяются исследования М.І. Davies и соавт. (2015)

и E.J. van Bommel и соавт. (2017), которые продемонстрировали способность канаглифлозина и эмпаглифлозина снижать уровень мочевой кислоты крови, однако механизм этого явления в их работах не отражен [11, 12]. Вероятно, имеет место сопутствующий урикозурический эффект, но это требует уточнения.

Ввиду вышесказанного представляется актуальным провести исследование почечных эффектов пероральных сахароснижающих средств.

Материалы и методы

Исследование выполнено на 315 пациентах, страдавших рецидивирующим нефролитиазом и медикаментозно компенсированным СД2, проходивших лечение в НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина, а также в отделениях урологии и эндокринологии ГБУЗ ГКБ им. Д.Д. Плетнева Департамента здравоохранения г. Москвы в 2012–2017 гг.

Пациенты разделены на три группы согласно примененному пероральному сахароснижающему средству. Назначение лекарственной терапии СД2 осуществлялось врачом-эндокринологом без какого-либо вмешательства со стороны урологов.

Пероральные сахароснижающие средства для исследования отбирались по нескольким позициям:

- широкое применение в практической медицине;
- высокий уровень доказанности сахароснижающего эффекта при СД2 (А или В);
- доступность (в том числе и экономическая) препарата на отечественном рынке.

Проанализировав фармакологические свойства, а также доказательную базу зарегистрированных в Российской Федерации пероральных сахароснижающих средств, мы пришли к выводу, что в наибольшей мере указанным требованиям отвечают:

- из группы бигуанидов – метформин (146 пациентов);
- из группы производных сульфонилмочевины – глибенкламид (87 пациентов);
- из группы производных ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (глифлозинов) – канаглифлозин (52 пациента).

Из-за возможных затруднений при оценке полученных результатов решено воздержаться от исследования пациентов, получающих комбинированную медикаментозную терапию СД2.

Объектом изучения стал ряд биохимических показателей крови и мочи, при комплексной оценке позволяющих охарактеризовать интенсивность процесса камнеобразования.

Группу сравнения составили пациенты, страдающие СД2 и нефролитиазом, достигшие компенсации диабета с применением инсулина без использования пероральных сахароснижающих средств (30 пациентов).

Критерии исключения: СД 1-го типа, симптоматический СД, «вторичный» нефролитиаз на фоне обструкции мочевых путей, канальцевых дисфункций, генетически обусловленных ферментопатий, первичного гиперпаратиреоза; диабетическая нефропатия, выраженная почечная недостаточность вне зависимости от ее этиологии (скорость

Сведения об авторах:

Карева Елена Николаевна – д.м.н., проф. каф. молекулярной фармакологии и радиобиологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Джалилов Осман Валех оглы – аспирант НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина

Контактная информация:

Яровой Сергей Константинович – д.м.н., в.н.с., врач – клинический фармаколог НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина, ГКБ им. Д.Д. Плетнева; тел.: +7(903)225-99-22; e-mail: yarovoy.sk@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4543-1480

Таблица 1. Возрастные и половые характеристики больных исследуемых групп

Параметр	Инсулин (1-я группа)	Метформин (2-я группа)	Глибенкламид (3-я группа)	Канаглифлозин (4-я группа)
Возраст, годы	63,9±1,2 (52–79)	63,0±2,0 (52–83)	61,6±2,6 (39–75)	62,7±2,6 (53–72)
М/Ж, n (%)	14/16 (46,7/53,3)	55/91 (37,7/62,3)	42/46 (47,7/52,3)	23/30 (43,3/56,7)

Примечание. В табл. 1–4 статистически достоверные различия отсутствуют.

Таблица 2. Распределение пациентов по виду нефролитиаза в исследуемых группах, n (%)

Параметр	Инсулин (1-я группа)	Метформин (2-я группа)	Глибенкламид (3-я группа)	Канаглифлозин (4-я группа)
Односторонний	25 (83,3)	121 (82,9)	71 (80,7)	46 (86,8)
В том числе коралловидный	9 (36)	49 (40,5)	27 (38)	20 (43,5)
Двусторонний	5 (16,7)	25 (17,1)	17 (19,3)	7 (13,2)
В том числе коралловидный	1 (20)	12 (48)	7 (41,1)	2 (28,6)

Таблица 3. Параметры функционального состояния почек у больных исследуемых групп

Параметр	Инсулин (1-я группа)	Метформин (2-я группа)	Глибенкламид (3-я группа)	Канаглифлозин (4-я группа)
Креатинин крови, мкмоль/л	100,8±3,2	96,1±1,4	100,8±2,4	100,0±2,2
Мочевина крови, ммоль/л	5,2±0,2	5,2±0,1	5,3±0,1	5,1±0,2
Относит. плотность мочи	1021±0,4	1020±0,1	1020±0,17	1023±0,5
Клиренс креатинина, мл/мин	95,8±2,4	92,8±1,4	89,4±1,9	91,2±1,4
Протеинурия, г/сут	0,35±0,03	0,48±0,04	0,47±0,03	0,54±0,10

Таблица 4. Биохимические параметры крови больных исследуемых групп, ммоль/л

Параметр	Инсулин (1-я группа)	Метформин (2-я группа)	Глибенкламид (3-я группа)	Канаглифлозин (4-я группа)
Натрий крови	141±0,4	142±0,2	141±0,5	141±0,3
Калий крови	4,34±0,11	4,46±0,04	4,46±0,06	4,43±0,08
Общий кальций	2,30±0,02	2,31±0,01	2,32±0,01	2,30±0,01
Неорганический фосфор	1,17±0,04	1,22±0,01	1,22±0,02	1,21±0,02
Магний крови	0,74±0,03	0,77±0,01	0,77±0,01	0,74±0,02
Хлориды крови	99,9±0,8	100,0±0,4	100,1±0,5	100,4±0,4
Мочевая кислота крови	0,32±0,01	0,35±0,01	0,37±0,01	0,36±0,01

Таблица 5. Диурез (мл), рН мочи и почечная экскреция метаболитов (ммоль/сут) у больных исследуемых групп

Параметр	Инсулин (1-я группа)	Метформин (2-я группа)	Глибенкламид (3-я группа)	Канаглифлозин (4-я группа)
Диурез	1722±38	1745±18	1716±21	2464±45*
рН	5,42±0,08	5,09±0,02*	6,43±0,05*	5,71±0,05
Экскреция мочевины	530±18	525±8	503±10	503±13
Экскреция креатинина	0,12±0,03	0,19±0,02	0,22±0,03	0,32±0,04*
Экскреция натрия	147,5±7,5	148,4±3,8	155,0±4,9	154,5±6,0
Экскреция калия	44,3±2,1	46,9±1,4	49,6±2,2	48,7±2,6
Экскреция кальция	4,30±0,22	3,64±0,09*	3,44±0,11*	3,38±0,15*
Экскреция фосфатов	21,2±1,3	23,7±0,7	24,6±0,9	23,3±1,1
Экскреция магния	3,24±0,10	3,41±0,05	3,36±0,05	3,39±0,08
Экскреция хлоридов	154,1±4,8	157,2±2,5	161,0±3,2	163,9±3,6
Экскреция мочевой кислоты	2,31±0,12	2,68±0,09	2,75±0,11	3,67±0,20*

Примечание. * – различия достоверны по сравнению с контрольной группой при $p < 0,05$.

клубочковой фильтрации < 60 мл/мин), комбинированная терапия СД2, декомпенсированный СД2 (HbA1c $< 6,5\%$), активные инфекционно-воспалительные заболевания органов мочеполовой системы.

Статистический анализ цифровых данных проводили с помощью программы Statistica 10.0 (StatSoft, США) с использованием для сопоставления значений независимых выборок непарного критерия Стьюдента, а для оценки значимости различий в частоте встречаемости анализируемого признака – критерия χ^2 . Достоверными считались различия при $p < 0,05$.

Результаты

Анализ сопоставимости исследуемых групп.

На первом этапе нужно было сопоставить получившиеся группы по основным демографическим показателям (пол, возраст), а также по функциональному состоянию почек, количеству и локализации почечных конкрементов, их минеральному составу. Существенные межгрупповые различия по этим показателям могут значительно обесценить конечные результаты исследования.

Средний возраст больных, а также соотношение числа мужчин и женщин в группах, разделенных согласно назначенному противодиабетическому препарату, оказалось примерно одинаковым (табл. 1). Несколько меньшая доля мужчин отмечена в группе 2 (метформин) – 37,7%, однако при статистическом анализе (метод χ^2) различия оказались незначимыми.

У всех включенных в исследование пациентов обнаружены камни почек. У большинства пациентов выявлен односторонний нефролитиаз (80,7–86,8% в зависимости от группы). Существенно реже диагностировались конкременты обеих почек (в 13,2–19,3% соответственно; табл. 2). Имеющиеся различия между группами в соотношении одностороннего и двустороннего нефролитиаза оказались статистически незначимыми (метод χ^2).

Была оценена функция почек. Во всех группах уровень креатинина крови оказался в пределах нормы или незначительно превышал ее. Пациенты с выраженной почечной недостаточностью из исследования исключались.

Уровень протеинурии колебался от $0,35 \pm 0,03$ г/сут в 1-й группе (инсулин) до $0,54 \pm 0,10$ г/сут в 4-й группе (канаглифлозин; табл. 3), но эти различия не имели статистической достоверности. Пациенты с развернутой клинической картиной диабетической нефропатии в исследование не включались.

Фильтрационная функция почек определялась по пробе Реберга. У большинства пациентов этот показатель был в пределах нормы. Средние его значения варьировали от $89,4 \pm 1,9$ мл/мин в 3-й группе (глибенкламид) до $95,8 \pm 2,4$ мл/мин в 1-й группе (инсулин). Статистически достоверных различий между группами не отмечено.

Таким образом, изучаемые группы оказались сопоставимы по основным демографическим и медицинским параметрам.

Влияние пероральных сахароснижающих средств на литогенные свойства мочи

«Литогенные свойства мочи» – это обобщающее понятие, объединяющее ряд функциональных почечных показателей, влияющих на интенсивность камнеобразования. Уровень почечной экскреции солей – основных компонентов мочевых камней, относительная плотность и реакция утренней порции мочи позволяют с большой вероятностью предсказывать возможное рецидивирование нефролитиаза определенного химического состава. Существенно повышает ценность исследования дополнительная оценка скорости клубочковой фильтрации, сывороточных концентраций электролитов и ионов, участвующих в камнеобразовании.

Определение основных показателей электролитного состава крови не выявило статистически значимых различий между исследуемыми группами (табл. 4). Концентрация натрия, калия, кальция, фосфора, магния и хлора в крови всех больных – в пределах нормы. Это вполне ожидаемый результат, свидетельствующий об адекватности набора пациентов для исследования. Электролитные нарушения при сохранной фильтрационной функции почек косвенно свидетельствуют о вторичном характере нефролитиаза.

Анализ влияния пероральных гипогликемических препаратов на литогенные свойства мочи показал, что все они в разной степени влияют на отдельные литогенные факторы (табл. 5).

Параметры мочи у пациентов, получавших монотерапию инсулином (1-я группа), считались контрольными значениями, с которыми сравнивались результаты других групп. У пациентов 2-й группы, получавших метформин, отмечено достоверное снижение рН мочи и снижение по-

сочной экскреции кальция. У больных 3-й группы, получавших глибенкламид, наоборот, наблюдалось защелачивание мочи и также происходило снижение кальциурии. В 4-й группе (канаглифлозин) отмечено увеличение диуреза, что связано с индуцированным осмотическим диурезом вследствие ингибирования реабсорбции глюкозы в проксимальном канальце. В соответствии с этим отмечалась более высокая относительная плотность мочи по сравнению с 1, 2, 3-й группами (1023 по сравнению с 1020 – 1021 ; $p < 0,05$) за счет повышенной концентрации глюкозы в моче. Также в этой группе отмечалось увеличение почечной экскреции креатинина ($p < 0,05$) и мочевой кислоты с мочой ($p < 0,05$). Суточная экскреция кальция, как и в других группах, оказалась сниженной ($p < 0,05$).

По таким параметрам, как экскреция мочевины, натрия, калия, хлоридов, неорганического фосфата и магния, достоверных различий между группами не выявлено.

Диурез в 1, 2, 3-й группах оказался примерно одинаков, а в 4-й группе – достоверно повышен по сравнению с пациентами, получавшими инсулин (1-я группа).

В группе больных, получавших канаглифлозин (4-я группа), значения рН мочи недостоверно отличались от контрольных значений. В то же время у больных 2-й группы (метформин) наблюдалось значительное снижение рН утренней порции мочи ($5,09 \pm 0,02$), свидетельствуя о ее закислении, а у больных 3-й группы, получавших глибенкламид, наоборот, происходило защелачивание мочи ($6,43 \pm 0,05$).

Обсуждение

Целесообразно проанализировать факторы, потенциально влияющие на риск камнеобразования у больных, получающих различные пероральные гипогликемические средства.

У больных, получающих терапию метформином, наиболее значимым фактором, влияющим на камнеобразование, следует считать сдвиг реакции мочи в кислую сторону. В настоящее время установлено, что в основе формирования мочекислых камней лежат три основных механизма: 1) повышенная почечная экскреция мочевой кислоты и ее солей, 2) резко кислая реакция мочи; 3) сниженный диурез с высокой плотностью мочи.

Отдельные исследователи считают, что наиболее важным патогенетическим фактором является высокая кислотность мочи [13, 14]. У пациентов, страдающих СД2, имеется изначальная склонность к закислению мочи, по всей видимости, связанная с инсулинорезистентностью [15], а длительная терапия метформином склонна еще больше усиливать указанную тенденцию. Однако на фоне терапии метформином отмечается снижение почечной экскреции кальция, что должно уменьшать риск (по крайней мере, относительный риск) образования кальций-оксалатных и кальций-фосфатных камней.

У больных, получавших глибенкламид, отмечено защелачивание мочи по сравнению с контрольной группой пациентов, что потенциально может способствовать усилению кристаллизации оксалатов и, особенно, фосфатов. Патофизиология кальций-оксалатного нефролитиаза (он доминирует по частоте встречаемости в общей популяции), помимо изменения реакции мочи, включает в себя повышенную экскрецию промоторов камнеобразования, таких как ионы кальция, оксалата, мочевой кислоты, при снижении экскреции ингибиторов литогенеза [16]. В то же время изменения этих показателей у большинства больных не выходили за пределы нормы, а экскреция кальция с мочой снижалась.

У больных, получавших канаглифлозин, отмечалось увеличение диуреза, что считается благоприятным фактором в отношении камнеобразования, причем независимо от химического состава конкрементов. Потенциально опасным может считаться увеличение почечной экскреции мочевой кислоты. Однако при нормальных значениях рН мочи это сказывается в меньшей степени. Так что урикозурический эффект канаглифлозина в условиях нефролитиаза вряд ли целесообразно рассматривать как полностью негативный.

Разумеется, полученные результаты не стоит считать окончательными. Гораздо больший интерес по сравнению с почечной экскрецией солей представляют данные о частоте рецидивирования почечных конкрементов. Но для получения этих сведений требуется длительное, возможно, многолетнее, наблюдение за этими пациентами.

Заключение

На основании проведенного исследования можно сделать вывод, что лекарственная терапия СД2 существенно влияет на свойства мочи у больных нефролитиазом. В ряде случаев может оказаться целесообразным пересмотр схемы терапии СД2 с учетом показателей функционального состояния почек.

Наиболее важный, на наш взгляд, вывод состоит в том, что **метформин**, являющийся средством первого ряда при лечении СД2, **в условиях нефролитиаза требует взве-**

шенного, осмотрительного назначения. Если форма нефролитиаза по минералогической классификации неизвестна (а такое в общемедицинской практике встречается нередко), целесообразно по возможности воздержаться от назначения метформина или хотя бы минимизировать его дозировку, комбинируя метформин с более безопасными с точки зрения нефролитиаза препаратами, например с глиптинами.

Очень нежелательно назначение метформина, если у пациента с нефролитиазом в серии общих анализов мочи стойко прослеживается резко кислая реакция мочи: в этой ситуации высока вероятность уратных камней.

Производные сульфонилмочевины, в частности, глибенкламид, в связи с защелачиванием мочи могут потенциально повышать риск образования кальций-оксалатных камней. Однако риск этот относительно невелик и, скорее всего, клинически незначим, поскольку изменения рН мочи под влиянием препарата не выходят за пределы нормальных значений.

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, в частности, канаглифлозин, за счет осмотического диуреза снижают концентрацию солей в моче, что уменьшает риск камнеобразования. Урикозурический эффект опасен при низких значениях рН (>5,5), на что стоит обратить внимание, особенно если состав камней не известен.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Daudon M, Jungers P. Diabetes and nephrolithiasis. *Curr Diab Rep.* 2007;7(6):443-448. doi: 10.1007/s11892-007-0075-6
- Zimmerer T, Weiss C, Hammes HP, et al. Evaluation of urolithiasis: a link between stone formation and diabetes mellitus? *Urol Int.* 2009;82(3):350-355. doi: 10.1159/000209371
- Golden SH, Robinson KA, Saldanha I, et al. Prevalence and incidence of endocrine and metabolic disorders in the United States: a comprehensive review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;6:1853-1878. doi: 10.1159/000209371
- Evan AP. Physiopathology and etiology of stone formation in the kidney and the urinary tract. *Pediatr Nephrol.* 2010;5(25):831-841. doi: 10.1007/s00467-009-1116-y. Epub 2009 Feb 7
- Bartoletti R, Cai T, Montdaine N, Melone F. Epidemiology and risk factors in urolithiasis. *Urol Int.* 2007;79:3-7. doi: 10.1159/000104434
- Zell A. Kidney Stones in Relation to Obesity and Diabetes. *Diabetes In Control.* 2012. Available from: <http://www.diabetesincontrol.com/kidney-stones-in-relation-to-obesity-and-diabetes>
- Bobulescu IA, Maalouf NM, Capolongo G, et al. Renal ammonium excretion after an acute acid load: blunted response in uric acid stone formers but not in patients with type 2 diabetes. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2013 Nov 15;305(10):F1498-503. doi: 10.1152/ajprenal.00374.2013
- Hartman C, Friedlander JI, Moreira DM, et al. Differences in 24-h urine composition between nephrolithiasis patients with and without diabetes mellitus. *BJU Int.* 2015 Apr;115(4):619-624. doi: 10.1111/bju.12807
- Borbély Z. Chronic kidney diseases, metformin and lactic acidosis. *Vnitř Lek.* 2016 Apr;62(4):299-303.
- Patel A, MacMahon S, Chalmers J. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358:2560-2572. doi: 10.1056/NEJMoa0802987
- Davies MJ, Trujillo A, Vijapurkar U, et al. Effect of canagliflozin on serum uric acid in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab.* 2015 Apr;17(4):426-429. doi: 10.1111/dom.12439
- Van Bommel EJ, Muskiet MH, Tonneijck L, et al. SGLT2 Inhibition in the Diabetic Kidney-From Mechanisms to Clinical Outcome. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017 Mar 2. 2017 Apr 3;12(4):700-710. doi: 10.2215/CJN.06080616.
- Sakhaee K. Uric Acid Metabolism and Uric Acid Stones. In: *Urinary Tract Stone Disease.* Manchester, UK: Springer; 2011. P. 185-193.
- Arrabal-Martin M, Cano-García MC, Arrabal-Polo MÁ, et al. Etiopathogenic factors of the different types of urinary lithiasis. *Arch Esp Urol.* 2017 Jan;70(1):40-50.
- Abate N, Chandalia M, Cabo-Chan AV, et al. The metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis: novel features of renal manifestation of insulin resistance. *Kidney Int.* 2004;65:386-392. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00386.
- 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.

Поступила 11.04.2018