

Факторы сердечно-сосудистого риска у женщин с гиперурикемией в климактерии

Н.В. Тагильцева, Н.В. Изможерова, А.А. Попов, А.Н. Андреев

Уральская государственная медицинская академия Росздрава. Екатеринбург, Россия

Cardiovascular risk factors in climacteric women with hyperuricemia

N.V. Tagiltseva, N.V. Izmozherova, A.A. Popov, A.N. Andreev

Ural State Medical Academy, State Federal Agency for Health and Social Development. Yekaterinburg, Russia.

Цель. Оценить факторы риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у женщин с гиперурикемией в климактерии.

Материал и методы. В одномоментное исследование включены 672 женщины. В зависимости от уровня мочевой кислоты (МК) пациентки разделены на квартили по 168 человек. Сравнивались пациентки 1 и 4 квартилей. Оценены антропометрические параметры, показатели липидного и углеводного обменов, диагностировали артериальную гипертонию (АГ), ишемическую болезнь сердца, хроническую сердечную недостаточность, из анамнеза выясняли перенесенные острые нарушения мозгового кровообращения и инфаркт миокарда.

Результаты. Гиперурикемия обнаружена у 190 женщин. У пациенток 4 квартиля частота распространения ожирения и избыточной массы тела была значимо выше, чем в 1: 62 (36,9%), 69 (41,1%) и 43 (25,6%), 63 (37,5%) соответственно. Более 50% пациенток 4 квартиля имели окружность талии > 88 см. У пациенток с гиперурикемией значимо чаще регистрировали гипертриглицеридемию (ГТГ), снижение холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП), повышение ХС липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛОНП) и коэффициента атерогенности (КА).

Заключение. У женщин с гиперурикемией в климактерии увеличивается частота абдоминального ожирения, ГТГ, повышается содержание ХС ЛОНП, КА и снижается концентрация ХС ЛВП.

Ключевые слова: женщины, климактерий, одномоментное исследование, мочевая кислота, абдоминальное ожирение, сердечно-сосудистые заболевания.

Aim. To study risk factors (RF) of cardiovascular disease (CVD) in climacteric women with hyperuricemia.

Material and methods. This cross-sectional study included 672 women, divided into quartiles (n=168 each) by uric acid (UA) levels. Patients from 1st and 4th quartiles were compared. Anthropometry, lipid and carbohydrate metabolism parameters were assessed, arterial hypertension (AH), coronary heart disease, and chronic heart failure were diagnosed. Stroke, transient ischemic attack, and myocardial infarction in anamnesis were also registered.

Results. Hyperuricemia was observed in 190 women. In 4th quartile, obesity and overweight prevalence was significantly higher than in 1st quartile: 62 (36,9%), 69 (41,1%) and 43 (25,6%), 63 (37,5%), respectively. More than 50% of the 4th quartile patients had waist circumference >88 cm. In hyperuricemic women, hypertriglyceridemia, low levels of high-density lipoprotein cholesterol (HDL-CH), plus increased levels of very low-density lipoprotein cholesterol (VLDL-CH) and atherogenicity index (AI) were significantly more prevalent.

Conclusion. In climacteric women with hyperuricemia, abdominal obesity and hypertriglyceridemia prevalence, VLDL-CH and AI levels are increased, and HDL-CH levels are decreased.

Key words: Cross-sectional study, uric acid, abdominal obesity, climacteric period, cardiovascular disease.

Роль мочевой кислоты (МК) как фактора риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и их исходов у женщин достаточно широко обсуждается в последние годы [6,7,11-13,21]. С наступлением менопаузы концентрация МК в крови увеличивается по сравнению с репродуктивным возрастом [5,18]. Высокая частота распространения гиперурикемии (ГУ) у женщин > 50 лет подтверждена во многих исследованиях [5,8,16,17]. Ожирение, гиперсимпатикотония, инсулинорезистентность (ИР), гиперинсулинемия (ГИ) могут способствовать повышению уровня МК [13,15].

Целью настоящего исследования явилась оценка ФР ССЗ у женщин с гиперурикемией в климактерии.

Материал и методы

В одномоментное исследование на условиях добровольного информированного согласия включены 672 жительницы г. Екатеринбурга, пришедшие на терапевтический прием по проблеме менопаузы, медиана возраста 52,0 года, (25 и 75 процентиля 49—: 55 года). Медиана длительности менопаузы составила 2,5 года, (25 и 75 процентиля 0—6 лет). МК определялась спектрофотометрическим методом на приборе «Clima MC-15 RAL Technica para el Laboratorio, S.A.». В зависимости от уровня МК участницы исследования были разделены на квартили. Сравнивались пациентки 1 и 4 квартилей.

Исследование предусматривало: клинический осмотр, физикальное обследование, измерение артериального давления (АД), массы тела (МТ), роста, окружности талии (ОТ), окружности бедер (ОБ), вычисление индекса массы тела (ИМТ) и отношения ОТ/ОБ. Степень увеличения объема висцеральной жировой ткани оценивали по ОТ: < 80 см — норма, 81-88 см — умеренное увеличение, > 88 см — выраженное увеличение объема жировой ткани. Тяжесть климактерических расстройств определяли с помощью модифицированного менопаузального индекса (ММИ) [4]. Выраженность нейровегетативных, обменно-эндокринных и психоэмоциональных симптомов оценивали по 4-балльной системе — от 0 до 3 баллов. Сумма баллов по группам составляет значение ММИ. Значения ММИ < 10 баллов по шкале нейровегетативных симптомов расценивали как отсутствие климактерического синдрома (КС), 11-20 баллов — как КС легкой степени, 21-30 баллов — средней степени тяжести, ММИ ≥ 31 — тяжелый КС. Обменно-эндокринные и психоэмоциональные симптомы оценивались однотипно. Индекс, равный 0 — отсутствие нарушений, 1-7 баллов — легкие нарушения, 8-14 баллов — нарушения средней степени тяжести, ≥ 15 баллов — тяжелое проявление КС.

Артериальная гипертензия (АГ) и стабильная стенокардия (СС) диагностировались согласно Российским рекомендациям Комитета экспертов ВНОК 2004. Диагноз хронической сердечной недостаточности (ХСН) выставляли на основании «Национальных рекомендаций по диагностике и лечению ХСН». Диагностику нарушений углеводного обмена проводили согласно классификации ВОЗ 1999.

Уровень глюкозы определяли глюкозо-диоксидоредуктазной медиаторной реакцией на приборе «Accu-Chek

Active Roche» с использованием тест-полосок «Accu-Chek Active». Содержание общего холестерина (ОХС), ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) и триглицеридов (ТГ) определяли ферментативным способом на анализаторе «Cobas Integra», Roche: тест-системами «Roche Chol-2», «Roche HDL-C plus 2 gen», «Roche TG». Коэффициент атерогенности (КА) рассчитывали по формуле $КА = ОХС / ЛВП$. Уровень ХС липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), липопротеидов очень низкой плотности (ЛОНП) рассчитывали по формуле Friedwald WT 1972. Кровь для исследования брали натощак в 8 часов утра из локтевой вены после 14-часового голодания. В исследовании не участвовали пациентки, получавшие гиполипидемическую терапию.

Статистическую обработку проводили с помощью пакета программ «Statistica for Windows 5.0» с использованием критерия Манна-Уитни; данные приведены в виде медианы, 25 и 75 процентиля. Достоверность различий частот в группах оценивали с помощью критерия χ^2 .

Проведение исследования одобрено Этическим комитетом Центральной городской больницы №6 г. Екатеринбурга.

Результаты

ГУ обнаружена у 190 участниц исследования, т.е. все члены 4 квартиля имели повышенные уровни МК. Группы не различались по возрасту, возрасту наступления менопаузы, длительности постменопаузы. Значимые различия получены по весу, ИМТ, ОТ, ОБ. По тяжести клинических проявлений КС, оцененного с помощью ММИ, значимые различия получены по обменно-эндокринным и психоэмоциональным симптомам. Суммарное значение ММИ было значимо > у лиц 1 квартиля (таблица 1).

Пациентки 4 квартиля в 62 (36,9%) случаях страдали ожирением (ИМТ ≥ 30 кг/м²), 69 (41,1%) имели избыточную МТ (ИМТ 25,0-29,9 кг/м²), у 37 (22,0%) женщин ИМТ был < 25,0 кг/м². В 1 квартиле ожирением страдали 43 (25,6%), избыточную МТ имели 63 (37,5%) пациентки, 62 (36,9%) — нормальную МТ (рисунок 1). Таким образом, частота ожирения и избыточной МТ в 4 квартиле была значимо выше, чем в первом ($\chi^2=10,024$; $df=2$; $p=0,007$).

Группы значимо различались по частоте и степени выраженности увеличения ОТ; > 50% пациенток 4 квартиля имели ОТ > 88 см (рисунок 2).

Группы значимо различались по уровню ХС ЛВП, ТГ, ХС ЛОНП и КА. Достоверные различия по концентрации глюкозы между группами отсутствовали, но имела место явная тенденция к повышению этого показателя в группе 4 квартиля (таблица 2).

Частота АГ, ишемической болезни сердца

Таблица 1

Антропометрические данные и показатели тяжести КС (Ме, 25 и 75 процентиля)			
Показатели	Группы		p
	1 квартиль (n=168)	4 квартиль (n=168)	
Возраст, лет	52 (48÷56)	52 (48÷55,5)	0,785
Длительность менопаузы, лет	2,5 (0÷6)	3 (0÷6,5)	0,534
Вес (кг)	69,0 (60,0÷77,2)	72,1 (65,0÷81,0)	0,003
ИМТ (кг/м ²)	26,8 (23,7÷30,1)	28,5 (25,2÷31,9)	0,005
ОТ (см)	84,5 (77,0÷93,0)	89,0 (80,0÷96,0)	0,026
ОБ (см)	105,5 (100,0÷111,0)	108,0 (102,0÷113,0)	0,015
ОТ/ОБ	0,80 (0,75÷0,85)	0,81 (0,76÷0,85)	0,317
Нейровегетативные симптомы, баллы	15,0 (11,0÷19,0)	14,0 (10,0÷18,0)	0,437
Обменно-эндокринные симптомы, баллы	5,0 (4,0÷8,0)	5,0 (3,0÷7,0)	0,039
Психоэмоциональные симптомы, баллы	10,0 (7,0÷14,0)	9,0 (5,0÷13,0)	0,013
ММИ, баллы	31,0 (24,0÷39,0)	28,0 (20,0÷37,0)	0,044

Таблица 2

Основные метаболические показатели (Ме, 25 и 75 процентиля)			
Показатели	1 квартиль (n=168)	4 квартиль (n=168)	p
МК, (мкмоль/л)	213,5 (182,2÷230,0)	413,9 (387,0÷480,6)	<0,001
Глюкоза, (ммоль/л)	4,9 (4,5÷5,6)	5,21 (4,4÷5,9)	0,093
ОХС (ммоль/л)	5,80 (5,20÷6,80)	5,80 (5,10÷6,70)	0,765
ХС ЛВП, (ммоль/л)	1,58 (1,32÷1,83)	1,44 (1,09÷1,75)	0,001
ТГ, (ммоль/л)	1,10 (0,90÷1,62)	1,49 (1,08÷2,04)	<0,001
ХС ЛНП, (ммоль/л)	3,69 (2,94÷4,47)	3,72 (2,94÷4,43)	0,948
ХС ЛОНП, (ммоль/л)	0,50 (0,41÷0,75)	0,68 (0,49÷0,93)	<0,001
КА	3,70 (2,97÷4,71)	4,09 (3,28÷5,21)	0,008

Таблица 3

Частота ССЗ и остеоартроза коленных суставов				
Группы	1 квартиль (n=168)	4 квартиль (n=168)	χ^2	p
АГ	110 (65,5%)	111 (66,1%)	0,000	1,0
ИБС	13 (7,7%)	21 (12,5%)	1,603	0,205
ИМ	1 (0,6%)	4 (2,4%)	0,812	0,368
ХСН	41 (24,4%)	60 (35,7%)	4,587	0,032
ОНМК	6 (3,6%)	5 (3,0%)	0,000	1,0
Остеоартроз коленных суставов	77 (45,8%)	78 (46,2%)	0,000	1,0
Нарушение гликемии натощак	18 (10,7%)	16 (9,5%)	0,033	0,856
Нарушение толерантности к глюкозе	2 (1,1%)	8 (4,7%)	2,577	0,108
СД 2 типа	7 (4,1%)	7 (4,1%)	0,075	0,785

(ИБС), инфаркта миокарда (ИМ), острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК), остеоартроза коленных суставов по группам не различалась. АГ и остеоартроз коленных суставов в обеих группах встречались чаще, чем в общей популяции. Пациентки значимо различались по частоте развития ХСН (таблица 3). Ни одна пациентка не имела в анамнезе типичных атак подагрического артрита. Никто из участниц не получал аллопуринол. По частоте сахарного диабета (СД) и другим нарушениям углеводного обмена группы значимо не различались. Частота приема препаратов, которые могут оказывать влияние на обмен мочевой кислоты, была сопоставима у пациенток 1 и 4 квартилей (таблица 4).

Обсуждение

Полученные результаты подтверждают высокую частоту распространения сердечно-сосудистых ФР у женщин с ГУ в климактерии [6,7,11-13,21]. В многоцентровых исследованиях показано, что развитие ГУ у женщин, как и у мужчин, сопровождается увеличением распространенности избыточной МТ и ожирения, злоупотребления алкоголем и применением диуретиков [8,10,16,17]. Сегодня наличие ГУ у нормотоников рассматривается как предиктор развития у них АГ [19]. У пациентов, лечившихся диуретиками с антигипертензивной целью, ГУ и сердечно-сосудистые события распространены значимо чаще [7]. Концентрация МК увеличива-

Таблица 4

Частота приема препаратов, которые могут оказать влияние на обмен МК

Группы	1 квартиль (n=168)	4 квартиль (n=168)	χ^2	p
Антигипертензивная терапия (все препараты)	64 (38,0%)	69 (41,1%)	0,118	0,66
Гидрохлортиазид	11 (6,6%)	12 (7,1%)	0,000	1,0
Индапамид	23 (13,7%)	21 (12,5%)	0,26	0,87
Комбинированные препараты, содержащие диуретики	10 (6,0%)	9 (5,4%)	0,000	1,0
Фуросемид	1 (0,6%)	3 (1,8%)	-	-
Лозартан	6 (3,6%)	3 (1,8%)	-	-
НПВП	21 (12,5%)	24 (14,3%)	0,103	0,75
Метформин	6 (3,6%)	8 (4,8%)	0,075	0,79

Примечание: НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты.

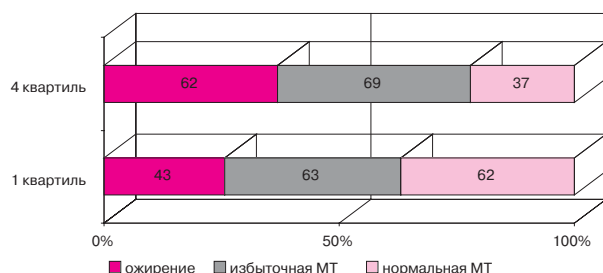
 $\chi^2=10,024$; $df=2$; $p=0,007$.

Рис. 1 Частота избыточной МТ и ожирения в группах.

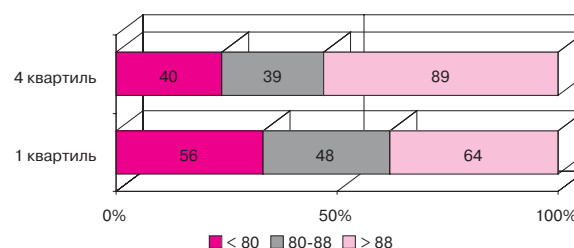
 $\chi^2=7,683$; $df=2$; $p=0,021$.

Рис. 2 Частота и степень выраженности увеличения ОТ.

ется с возрастом, и распространенность ГУ среди мужчин в несколько раз превышает таковую среди женщин [10,22]. Обнаружена обратная связь между уровнем эстрогенов и концентрацией МК в плазме крови [14,23], поэтому некоторые авторы предлагают считать наступление менопаузы самостоятельным ФР развития ГУ [5,17]. При назначении заместительной гормональной терапии у женщин в постменопаузе зафиксировано значимое снижение ГУ [20].

Механизмы, лежащие в основе повышения содержания МК у пациентов с АГ, точно не известны. Показано, что увеличение уровня МК на 1 мг/дл ассоциируется с ростом частоты сердечно-сосудистых событий на 10% у больных АГ, что равноценно повышению систолического артериального давления (САД) на 10 мм рт.ст. или увеличению концентрации ХС на 20 мг/дл [7]. У женщин ГУ в большей степени ассоциировалась с наличием маркеров метаболического синдрома (МС), нежели с употреблением алкоголя по сравнению с мужчинами [10]. Также известно, что ГУ ассоциируется с абдоминальным ожирением (АО), АГ, ИР и другими проявлениями МС [1,3,9,13,23]. ИР и компенсаторная ГИ, сопровождающие ожирение, обуславливают гиперсимпатикотонию, реабсорбцию натрия и повышение АД [10]. Все эти механизмы могут спосо-

бствовать повышению уровня МК. После введения поправки на ИМТ, влияние обсуждаемых факторов на ГУ ослабевало [13], что отражает преобладание влияния избытка жировой ткани. ГУ может являться маркером ИР, что подтверждено 8-летним исследованием, доказавшим связь между содержанием МК и ИР [15].

Больные АГ и с уровнем МК в плазме крови > 300 мкмоль/л, представляют собой особую группу, в которой риск поражения органов-мишеней происходит не только под воздействием метаболических расстройств, но и нарушения суточного профиля АД [3]. У этих же пациентов более повышены уровни ОХС, ЛНП, ТГ, глюкозы сыворотки крови и снижены ЛВП [3]. Во многих исследованиях отмечается ассоциация содержания МК с гиперлипидемией, в особенности с гипертриглицеридемией (ГТГ) [2,10]. Связь между концентрацией МК, ЛВП и ЛНП была менее значимой. Эти нарушения являются проявлениями МС, наличие которого существенно увеличивает сердечно-сосудистый риск [13]. Высокая частота поражения коленных суставов, снижающая двигательную активность, возможно, вносит свой вклад в увеличение риска ССЗ, вызывая снижение ЛВП.

Таким образом, у женщин в климактерии диагностика АО и АГ должна сопровождаться

определением уровня МК с целью выбора активной антигипертензивной терапии.

Выводы

— ГУ ассоциируется с высокой частотой АО у женщин в климактерии.

Литература

1. Джанашия П.Х., Диденко В.А. Является ли гиперурикемия компонентом метаболического синдрома? РКЖ 2001; 1(27): 29-34.
2. Донсков А.С., Балкаров И.М., Голубь Г.В. и др. Клиническое значение индекса массы тела и индекса талия бедро у пациентов с артериальной гипертензией: связь с повышением мочевой кислоты. Клин мед 2002; 1: 31-4.
3. Кобалава Ж.Д., Толкачева В.В., Караулова Ю.Л. Мочевая кислота — маркер и/или новый фактор риска развития сердечно-сосудистых осложнений. РМЖ 2002; 10(10): 431-6.
4. Сметник В.П., Ткаченко Н.М., Глезер Г.А., Москаленко Н.П. Климактерический синдром. Москва «Медицина» 1988; 288 с.
5. Соловьева А.О., Балкаров М.И., Сметник В.П. и др. Особенности обмена мочевой кислоты у женщин в климактерии. Клин мед 2005; 83(5): 42-5.
6. Alderman MH, Cohen H, Madhavan S, Kivlighn S. Serum uric acid and cardiovascular events in successfully treated hypertensive patients. Hypertension 1999; 34: 144-50.
7. Alderman MH. Serum Uric Acid As a Cardiovascular Risk Factor for Heart Disease. Current Hypertension Reports 2001; 3: 184-9.
8. Chang HY, Pan WH, Yeh WT, Tasi KS. Hyperuricaemia and gout in Taiwan: results from the Nutritional and Health Survey in Taiwan (1993-1996). J Rheumatol 2001; 28(7): 1640-6.
9. Chiou WK, Lin JD, Weng HF, et al. Correlation of the dysmetabolic risk factors with different anthropometric measurements. Endocr J 2005; 52(1): 139-48.
10. Conen D, Wietlisbach V, Bovet P, et al. Prevalence of hyperuricemia and relation of serum uric acid with cardiovascular risk factors in a developing country. BMC. Public Health 2004; 4: 9-17.
11. Culleton BF, Larson MG, Kannel WB, Levy D. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study. Ann Intern Med 1999; 131: 7-13.
12. Fang J, Alderman MN. Serum uric acid and cardiovascular mortality — The NHANES I Epidemiologic Follow-up Study, 1971–1992. JAMA 2000; 283: 2404-10.
13. Goya Wannamethee S. Serum Uric Acid Is Not an Independent Risk Factor for Coronary Heart Disease. Cur Hypertens Reports 2001; 3: 190-6.
14. Heller HJ, Sakhaee K, Moe OW, Pak CY. Etiological role of estrogen status in renal stone formation. J Urol (Baltimore) 2002; 168(5): 1923-7.
15. Kerkalainen P, Sarlund H, Laakso M. Long-term association of cardiovascular risk factors with impaired insulin secretion and insulin resistance. Metabolism 2000; 49: 1247-54.
16. Lai S.W., Tan C.K., Ng K.C. Epidemiology of hyperuricaemia in the elderly. Yale J Biol Med 2001; 74(3): 151-7.
17. Lin KC, Lin HY, Chou P. Community based epidemiological study on hyperuricaemia and gout in Kin-hu, Kinmen. J Rheumatol 2000; 27(4): 1045-50.
18. Meyers AR, Epstein FH, Dodge HJ, et al. Hyperuricaemia of serum uric acid to risk factors in coronary artery disease. Am J Med 1966; 45: 520-8.
19. Nagahama K, Inoue T, Iseki K, et al. Hyperuricemia as a predictor of hypertension in a screened cohort in Ok. Hypertens Res 2004; 27(11): 835-41.
20. Sumino H, Ichikawa S, Kanda T, et al. Reduction of serum uric acid by hormone replacement therapy in postmenopausal women with hyperuricaemia. Lancet 1999; 354(2): 1643-4.
21. Verdecchia P, Schillaci G, Reboldi G, et al. Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension: the Piuma Study. Hypertension 2000; 36: 1072-8.
22. Yamamoto T. Influence of sex and age on serum uric acid level. Nippon Rincho 2003; 61(Suppl. 1): 131-3.
23. Yoo TW, Sung KC, Shin HS, et al. Relationship between serum uric acid concentration and insulin resistance and metabolic syndrome. Circ J 2005; 69(8): 928-33.

Поступила 10/03-2006
Принята к печати 31/03-2006