

КОРРЕКЦИЯ ГИПЕРУРИКЕМИИ У МУЖЧИН С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ: ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ АКАРБОЗЫ

Решетняк М.В.*, Хирманов В.Н., Зыбина Н.Н., Фролова М.Ю.

Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А. М. Никифорова МЧС России, Санкт-Петербург

Резюме

Цель исследования — изучить влияние «пробной» (6 дней) и более продолжительной (8 недель) терапии акарбозой на концентрацию мочевой кислоты в плазме крови у пациентов с метаболическим синдромом.

Материал и методы. Исследованы 33 мужчины с метаболическим синдромом и нарушениями углеводного обмена, которым проводилась 6-дневная «пробная» терапия акарбозой. Исходно и на 7-й день выполнялся сахаротолерантный тест с определением концентрации в венозной плазме мочевой кислоты и фруктозы натощак, а также глюкозы (натощак, через 60 и 120 мин после нагрузки) и инсулина (натощак и через 120 мин. после нагрузки). Спустя 4 недели 20 пациентам проведено лечение акарбозой в течение 8 недель с постепенным увеличением дозы по стандартной схеме. До и после лечения измерялась концентрация натощак в венозной плазме мочевой кислоты и фруктозы.

Результаты. Гиперфруктоземия наблюдалась в 100% процентах случаев ($n = 17$), средняя концентрация фруктозы в плазме составила $0,82 \pm 0,97$ ммоль/л. Гиперурикемия наблюдалась в 51,5% случаев ($n = 17$). Средняя концентрация МК в плазме составила $413,2 \pm 86,5$ ммоль/л. В результате 6-дневной «пробной» терапии акарбозой наблюдалось значимое снижение концентрации мочевой кислоты ($p = 0,0015$) и фруктозы ($p = 0,049$), а также постпрандиальных концентраций глюкозы ($p = 0,03$) и инсулина ($p = 0,013$). Применение акарбозы в течение 8 недель способствовало снижению концентрации мочевой кислоты в плазме в среднем на 5,8% ($p = 0,04$), однако значимого влияния на концентрацию фруктозы в плазме натощак обнаружено не было ($p > 0,05$).

Ключевые слова: гиперурикемия, фруктоза, метаболический синдром, нарушение толерантности к глюкозе, сахарный диабет, акарбоза.

Сердечно-сосудистая заболеваемость приобрела характер эпидемии, причиной которой является множество факторов риска. Основные из них в последнее время объединены понятием «метаболический синдром»: гипертензия, абдоминальное ожирение, атерогенная дислипидемия, нарушения углеводного обмена, общей патофизиологической основой которых является инсулинорезистентность.

При метаболическом синдроме часто встречается также повышение концентрации в плазме мочевой кислоты. Гиперурикемия создает значительный риск развития подагры и/или уратного нефролитиаза и, кроме того, является фактором риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний [1-3], а в результате — смерти от них [4-7]. Наблюдается прямая зависимость между концентрацией мочевой кислоты и концентрацией триглицеридов в плазме крови [8, 9], степенью выраженности инсулинорезистентности, гиперинсулинемии [10,11] и артериальным давлением [12,13]. Поэтому ряд ученых предлагает рассматривать гиперурикемию как компонент метаболического синдрома.

Имеются экспериментальные, клинические и эпидемиологические данные о благоприятном влиянии снижения повышенных концентраций мочевой кислоты в плазме крови на дальнейшее течение и прогноз сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с гиперурикемией [14-16]. Однако

выбор средств для коррекции гиперурикемии ограничен. Значимый эффект оказывают лишь строгое соблюдение низкопуриновой диеты и прием аллопуринола, блокирующего образование мочевой кислоты, хотя его применение в ряде случаев невозможно в связи с развитием серьезных побочных эффектов. В этой ситуации для коррекции гиперурикемии у пациентов с метаболическим синдромом и сердечно-сосудистыми заболеваниями полезно использовать лекарственные средства, среди pleiotropic свойств которых имеется способность снижать концентрацию мочевой кислоты в плазме.

В силу ряда причин, речь о которых пойдет в обсуждении, мы предположили, что таким препаратом может оказаться акарбоза, традиционно используемая для лечения нарушений углеводного обмена. Механизм действия препарата заключается в обратимой блокаде кишечных α -глюкозидаз — ферментов, участвующих в расщеплении α -гликозидной связи ди- олиго- и полисахаридов, что приводит к снижению скорости высвобождения простых углеводов и уменьшению их всасывания в кишечнике.

Цель исследования — изучить влияние на концентрацию мочевой кислоты в плазме у пациентов с метаболическим синдромом «пробной» (6 дней) терапии акарбозой и, при наличии положительных результатов, более продолжительной (8 недель) терапии этим препаратом.

Таблица

Влияние 6-дневной терапии акарбозой на концентрацию в плазме глюкозы, инсулина, фруктозы и мочевой кислоты

Показатель		До лечения, ($M \pm \sigma$) ¹	После лечения, ($M \pm \sigma$) ¹	Значение критерия ²	Уровень значимости, p ³
Глюкоза (ммоль/л)	натощак	$6,33 \pm 1,66$	$6,46 \pm 1,52$	$Z = 0,86$	0,39
	через 60 мин. ⁴	$10,69 \pm 2,95$	$10,02 \pm 2,09$	$Z = 1,66$	0,097
	через 120 мин. ⁴	$7,94 \pm 3,79$	$7,37 \pm 3,04$	$Z = 2,17$	0,03
Инсулин (мМЕ/мл)	натощак	$10,39 \pm 8,23$	$12,22 \pm 10,75$	$Z = 0,81$	0,42
	через 120 мин. ⁴	$59,93 \pm 44,12$	$45,18 \pm 36,6$	$Z = 2,49$	0,013
Индекс НОМА-IR		$3,09 \pm 2,74$	$3,57 \pm 3,89$	$Z = 0,43$	0,67
Фруктоза (ммоль/л) натощак		$0,82 \pm 0,97$	$0,23 \pm 0,40$	$Z = 1,96$	0,049
Мочевая кислота (ммоль/л) натощак		$0,41 \pm 0,09$	$0,38 \pm 0,08$	$t = 3,47$	0,0015

Примечания: ¹ среднее арифметическое $\pm$ стандартное отклонение; ² Z — критерий Вилкоксона; t — парный критерий Стьюдента; ³ различия достоверны при $p < 0,05$; ⁴ после пероральной нагрузки сахарозой 150 г.

Материал и методы

В исследование были включены 33 мужчины с метаболическим синдромом, проявлявшимся нарушением толерантности к глюкозе или сахарным диабетом 2 типа (по результатам стандартного перорального глюкозотолерантного теста). Диагноз метаболического синдрома устанавливался согласно критериям диагностики метаболического синдрома, предложенным Международной федерацией диабета (IDF, 2005) [17].

В исследование не были включены больные с хронической почечной недостаточностью, нарушениями функции печени или проходимости желчевыводящих путей, декомпенсированной сердечной недостаточностью и выраженной дыхательной недостаточностью, а также с симптомами кишечной диспепсии.

Возраст пациентов находился в пределах от 43 до 76 лет, в среднем составил $59,2 \pm 7,9$ лет. Окружность талии согласно критериям отбора превышала 94 см и, в среднем, составила 109 ± 12 см. В 91% случаев ($n = 30$) наблюдалось превышение нормальных показателей массы тела (индекс Кетле ≥ 25), в том числе у 63,6% ($n = 21$) имелось ожирение (индекс Кетле ≥ 30). Для большинства пациентов (91%, $n = 30$) было характерно наличие атерогенной дислипидемии (индекс атерогенности $> 3,1$); гипетриглицеридемия (концентрация триглицеридов $> 1,7$ ммоль/л) наблюдалась в 52% ($n = 17$), снижение концентрации ХС-ЛПВП — в 66,7% ($n = 22$), повышение концентрации ХС-ЛПНП — в 84,8% случаев ($n = 28$).

Всем пациентам в течение 6 дней была назначена акарбоза (глюкобай) по схеме: 150 мг/сут. — 1 день, 300 мг/сут. — 2-6 день (“пробная” терапия). На 7-й день — 100 мг однократно за 5-10 минут до нагрузки сахарозой (150 г сахарозы, растворен-

ной в 300 мл воды). Исходно исследовалась суточная экскреция мочевой кислоты. Исходно и на 7-й день проводился сахаротолерантный тест (нагрузка — 150 г сахарозы в 300 мл воды перорально), в ходе которого измерялись концентрации в венозной плазме мочевой кислоты и фруктозы натощак, а также глюкозы (натощак, через 60 и 120 мин. после нагрузки) и инсулина (натощак и через 120 мин. после нагрузки).

Спустя 4 недели 20 пациентам (без специального отбора) была назначена терапия акарбозой на 8 недель с постепенным увеличением дозы по следующим схемам:

- при наличии нарушения толерантности к глюкозе или гипергликемии натощак: 1 нед. — 50 мг/сут., 2 нед. — 100 мг/сут., 3-8 нед. — 150 мг/сут;
- при наличии сахарного диабета 2 типа: 1 нед. — 50 мг/сут., 2 нед. — 100 мг/сут., 3-4 нед. — 150 мг/сут.; 5 нед. — 200 мг/сут., 6 нед. — 250 мг/сут., 7-8 нед. — 300 мг/сут;
- исходно и через 8 нед. приема акарбозы измерена концентрация натощак в плазме мочевой кислоты и фруктозы.

Для статистической оценки выявленных различий (до и после применения акарбозы) использовались следующие критерии: парный критерий Стьюдента — для оценки концентрации мочевой кислоты (распределение в выборке соответствует нормальному); непараметрический критерий Уилкоксона — для оценки концентрации в плазме глюкозы, инсулина, фруктозы и динамики индекса НОМА-IR. Данные представлены в виде $M \pm \sigma$.

Результаты

Гиперфруктоземия (повышение концентрации фруктозы в плазме крови натощак свыше 0,03 ммоль/л [18]) наблюдалась в 100% процентах слу-

чаев ($n = 17$), средняя концентрация фруктозы в плазме составила ($0,82 \pm 0,97$) ммоль/л. Средняя концентрация мочевой кислоты в плазме составила ($413,2 \pm 86,5$) ммоль/л. Гиперурикемия наблюдалась в 51,5% случаев ($n = 17$). У 41,2% пациентов с гиперурикемией ($n = 7$) повышение концентрации мочевой кислоты в плазме сопровождалось изменением скорости ее экскреции с мочой: у 5 пациентов (29,4%) наблюдалось увеличение экскреции мочевой кислоты, у 2 пациентов — уменьшение (11,8%). Средняя скорость экскреции мочевой кислоты составила ($5,38 \pm 1,47$) ммоль/сут. Клинически явная подагра на фоне имеющейся гиперурикемии наблюдалась у 3 пациентов. Для исследуемых больных не характерна гиперинсулинемия натошак — выявлялась лишь в 9,1% случаев ($n = 3$).

В результате 6-дневной “пробной” терапии акарбозой наблюдалось значимое снижение концентрации в плазме натошак мочевой кислоты и фруктозы, а также постпрандиальных концентраций в плазме глюкозы и инсулина. Значения концентраций в плазме крови глюкозы, инсулина, фруктозы и мочевой кислоты исходно и на 7-й день после лечения акарбозой представлены в табл.

Более длительное применение акарбозы (8 недель) также способствовало снижению концентрации мочевой кислоты в плазме в среднем на 5,8% [до лечения — ($0,40 \pm 0,09$) ммоль/л, после лечения — ($0,38 \pm 0,08$) ммоль/л; $t = 2,2$; $p = 0,04$]. Однако значимого влияния на концентрацию фруктозы в плазме натошак обнаружено не было [до лечения — ($0,68 \pm 1,01$) ммоль/л, после лечения — ($0,48 \pm 0,48$) ммоль/л; $p > 0,05$].

Обсуждение

В последние годы появились сведения о том, что возможной причиной развития метаболического синдрома и гиперурикемии может быть избыточное употребление фруктозы в пищу [19–22]. Действительно, в последние десятилетия параллельно с ростом распространенности сердечно-сосудистых заболеваний и метаболического синдрома увеличилось употребление в пищу фруктозы [23]. Это связано с внедрением в 70-е годы XX века в пищевую промышленность нового подсластителя — кукурузного сиропа с высоким содержанием фруктозы, который обладает рядом преимуществ по сравнению с другими сахарозаменителями: дешевое производство, более сладкий вкус, большая растворимость при низких температурах и наибольший срок годности. Эти сиропы добавляют в преобладающее большинство таких продуктов питания, как безалкогольные напитки, кондитерские изделия, консервированные фрукты

и др. При этом употребление обычного столового сахара (сахарозы), который на 50% состоит из фруктозы, не уменьшилось. Все это, в итоге, привело к значительному увеличению абсолютного количества фруктозы, употребляемой на душу населения.

У всех обследованных пациентов наблюдается гиперфруктоземия натошак, что, по данным литературы, встречается не так часто: фруктоза очень быстро метаболизируется и, как правило, не накапливается в крови. Поэтому повышение концентрации фруктозы в плазме натошак у этих пациентов может косвенно указывать на явно избыточное употребление ими фруктозы с пищей, что вполне вероятно. Между тем, употребление фруктозы считается полезным, особенно для больных с нарушениями углеводного обмена, так как она незначительно влияет на концентрацию глюкозы в крови и может усваиваться клетками без участия инсулина. Однако избыточное употребление фруктозы может способствовать прогрессированию сахарного диабета и его осложнений, развитию ожирения, гипертензии, гипертриглицеридемии, неалкогольной жировой болезни печени, а также развитию гиперурикемии [24]. Зачастую пациенты с нарушениями углеводного обмена бесконтрольно употребляют продукты, содержащие фруктозу, и даже вовсе не ограничивают употребление углеводов в пищу, полагая при этом, что замены глюкозы на фруктозу будет достаточно для контроля гликемии.

Увеличенное поступление фруктозы с пищей приводит к повышению активности фруктокиназы — фермента, катализирующего превращение фруктозы во фруктозо-1-фосфат при участии аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ). Это ведет к быстрому накоплению фруктозо-1-фосфата в печени, истощению «запасов» АТФ и неорганического фосфора и накоплению аденозинмонофосфата (АМФ). Низкий уровень неорганического фосфора стимулирует активность АМФ-деаминазы, что вызывает усиленный распад АМФ до мочевой кислоты, повышение ее концентрации в плазме и развитие гиперурикемии. Наблюдавшееся в настоящем исследовании достоверное снижение концентрации мочевой кислоты в плазме крови как на фоне кратковременной (6 дней), так и на фоне более продолжительной (8 недель) терапии акарбозой ($p = 0,0015$ и $0,04$, соответственно) обусловлено, вероятно, способностью этого препарата снижать скорость гидролиза сахарозы в кишечнике, что приводит к замедлению всасывания фруктозы — одного из продуктов ее гидролиза. В результате, количество поступающей в организм из пищи фруктозы уменьшается, о чем свидетельствует достоверное снижение ее кон-

центрации в плазме на фоне 6-дневной терапии акарбозой ($p = 0,049$). Это приводит к уменьшению образования мочевой кислоты и снижению ее концентрации в плазме крови.

Также на фоне кратковременной (6 дней) терапии акарбозой наблюдается значимое уменьшение постпрандиальных концентраций глюкозы ($p = 0,03$) и инсулина ($p = 0,14$), что обусловлено замедленным поступлением глюкозы в кишечник из-за снижения скорости гидролиза сахарозы под действием препарата. В результате, меньшее количество глюкозы всасывается в кровь, соответственно, в ответ на это секретируется меньшее количество инсулина.

В итоге, на фоне терапии акарбозой количество поступающей в организм из пищи фруктозы сокращается, соответственно уменьшается образование мочевой кислоты и снижается ее концентрация в плазме крови. С учетом особенностей

действия препарата (обратимый характер ингибирования ферментов, влияние на пищевые субстраты) вероятно наличие зависимости эффекта препарата от его дозы и длительности терапии. По-видимому, более длительное применение акарбозы будет способствовать дальнейшему снижению концентрации мочевой кислоты в плазме крови и истощению ее пула в организме, улучшению гликемических показателей и уменьшению выраженности инсулинорезистентности и метаболического синдрома, что может послужить поводом для дальнейших исследований.

Выводы

У мужчин с метаболическим синдромом в сочетании с нарушениями углеводного обмена возможно применение акарбозы не только как гипогликемического препарата, но также и в качестве препарата с умеренным гипоурикемическим эффектом.

Литература

1. Bos M. J., Koudstaal P. J., Hofman A. et al. Uric acid is a risk factor for myocardial infarction and stroke. The Rotterdam study//Stroke 2006; 37 (6): 1503–1507.
2. Kim S. Y., Guevara J. P., Kim K.M. et al. Hyperuricemia and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. Arthritis Rheum. 2009; 61 (7): 885–892.
3. Krishnan E. Hyperuricemia and incident heart failure. Circ. Heart Fail. 2009; 2 (6): 556–562.
4. Chen J. H., Chuang S. Y., Chen H. J. et al. Serum uric acid level as an independent risk factor for all-cause, cardiovascular, and ischemic stroke mortality: a Chinese cohort study. Arthritis Rheum. 2009; 61 (2): 225–232.
5. Culleton B. F., Larson M. G., Kannel W. B., Levy D. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: The Framingham Heart Study. Ann. Intern. Med. 1999; 131 (1): 7–13.
6. Fang J., Alderman M. H. Serum uric acid and cardiovascular mortality. The NHANES (Epidemiologic Follow-up Study, 1971–1992). JAMA 2000; 283 (18): 2404–2410.
7. Anker S. D., Doehner W., Rauchhaus M. et al. Uric acid and survival in chronic heart failure: validation and application in metabolic, functional, and hemodynamic staging. Circulation 2003; 107 (15): 1991–1997.
8. Emmerson B. Hyperlipidaemia in hyperuricaemia and gout. Ann. Rheum. Dis. 1998; 57 (9): 509–510.
9. Wannamethee G. S. Serum Uric Acid Is Not an Independent Risk Factor for Coronary Heart Disease. Curr. Hypertens. Rep. 2001; 3 (3): 190–196.
10. Lee J., Sparrow D., Vokonas P. S. et al. Uric acid and coronary heart disease risk: evidence for a role of uric acid in the obesity-insulin resistance syndrome. Am. J. Epidemiol. 1995; 142 (3): 288–294.
11. Kerkalainen P., Sarlund H., Laakso M. Long-term association of cardiovascular risk factors with impaired insulin secretion and insulin resistance. Metabolism 2000; 49 (10): 1247–1254.
12. Krishnan E., Kwoh C. K., Schumacher H. R., Kuller L. Hyperuricemia and incidence of hypertension among men without metabolic syndrome. Hypertension 2007; 49 (2): 298–303.
13. Mellen P. B., Bleyer A. J., Erlinger T. P. et al. Serum uric acid predicts incident hypertension in a biethnic cohort. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. Hypertension 2006; 48 (6): 1037–1042.
14. Shelmadine B., Bowden R. G., Wilson R. L. et al. The effects of lowering uric acid levels using allopurinol on markers of metabolic syndrome in end-stage renal disease patients: a pilot study. Anadolu Kardiyol Derg. 2009; 9 (5): 385–389.
15. Dawson J., Walters M. Uric acid and xanthine oxidase: future therapeutic targets in the prevention of cardiovascular disease? Br. J. Clin. Pharmacol. 2006; 62 (6): 633–644.
16. Dawson J., Quinn T., Walters M. Uric acid reduction: a new paradigm in the management of cardiovascular risk? Curr. Med. Chem. 2007; 14 (17): 1879–1886.
17. Zimmet P., Magliano D., Matsuzawa Y. et al. The metabolic syndrome: a global public health problem and a new definition. J. Atheroscler. Thromb. 2005; 12 (6): 295–300.
18. Хмелевский Ю. В., Усатенко О. К. Основные биохимические константы человека в норме и при патологии. Киев: Здоров'я; 1987.
19. Nakagawa T., Hu H., Zharikov S. et al. A causal role for uric acid in fructose-induced metabolic syndrome. Am. J. Physiol. Renal. Physiol. 2006; 290: F625–F631.
20. Johnson R. J., Perez-Pozo S. E., Sautin Y. Y. et al. Hypothesis: Could Excessive Fructose Intake and Uric Acid Cause Type 2 Diabetes? Endocr. Rev. 2009; 30 (1): 96–116.
21. Nakagawa T., Tuttle K. R., Short R. A., Johnson R. J. Hypothesis: fructose-induced hyperuricemia as a causal mechanism for the epidemic of the metabolic syndrome. Nat. Clin. Pract. Nephrol. 2005; 1 (2): 80–86.
22. Perez-Pozo S. E., Schold J., Nakagawa T. et al. Excessive fructose intake induces the features of metabolic syndrome in healthy adult men: role of uric acid in the hypertensive response. Int. J. Obes. (Lond.) 2010; 34 (3): 454–461.
23. Johnson R. J., Segal M. S., Sautin Y. et al. Potential role of sugar (fructose) in the epidemic of hypertension, obesity and the metabolic syndrome, diabetes, kidney disease, and cardiovascular disease. Am. J. Clin. Nutr. 2007; 86 (4): 899–906.
24. Gaby A. R. Adverse Effects of Dietary Fructose. Altern. Med. Rev. 2005; 10 (4): 294–306.

Abstract

The study was aimed at the investigation of "test" (6 days) and longer-term (8 weeks) acarbose treatment effects on plasma uric acid (UA) concentration in patients with metabolic syndrome (MS).

Material and methods. In total, 33 men with MS and carbohydrate metabolism disturbances were administered 6-day "test" acarbose therapy. At baseline and 7 days later, saccharose tolerance test was performed, with the measurement of venous plasma levels of fasting UA, fasting fructose, glucose (fasting, 60 and 120 minutes after saccharose load), and insulin (fasting and 120 minutes after the load).

4 weeks later, 20 patients were administered 8-week acarbose therapy, with standard gradual dose increase. At baseline and after the treatment, venous plasma concentrations of UA and fructose were measured.

Results. Hyperfructosemia was observed in 100% of the patients, with mean plasma fructose concentration of $0,82 \pm 0,97$ mmol/l. Hyperuricemia was observed in 51,5% ($n=17$), with mean plasma UA concentration of $413,2 \pm 86,5$ mmol/l. Six-week acarbose therapy resulted in a significant decrease of UA levels ($p=0,0015$) and fructose levels ($p=0,049$), as well as in postprandial levels of glucose ($p=0,03$) and insulin ($p=0,013$). Eight-week acarbose therapy was associated with mean decrease of plasma UA concentration by 5,8% ($p=0,04$), but no significant changes in fasting plasma levels of fructose ($p>0,05$).

Key words: Hyperuricemia, fructose, metabolic syndrome, impaired glucose tolerance, diabetes mellitus, acarbose.

Поступила 11/02 – 2011

© Коллектив авторов, 2011
Тел: (812) 294-50-45
E-mail: reshetnyak.m@mail.ru

[Решетняк М.В. (*контактное лицо) – аспирант очной формы обучения, Хирманов В.Н. – профессор, д.м.н., зав. клиническим отделом сердечно-сосудистой патологии, Зыбина Н.Н. – профессор, д.б.н. начальник сектора клинической лабораторной диагностики, Фролова М.Ю. – к.б.н., зав. научно-исследовательской лабораторией клинической биохимии].