

## МЕДИЦИНА

УДК 616.43:616-06/616.1

### НАРУШЕНИЕ ОБМЕНА МОЧЕВОЙ КИСЛОТЫ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА КАК ФАКТОР КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА

© 2010 г. Ф.С. Бова, В.Н. Козловский, Е.В. Бова

Областная больница № 2,  
ул. 1-й Конной армии, 33, г. Ростов-на-Дону, 344029

Regional Hospital № 2,  
1st Konnaya Armiya St., 33, Rostov-on-Don, 344029

*Показано, что сахарный диабет 2-го типа сопровождается нарушениями обмена мочевой кислоты по мере увеличения давности заболевания. При этом пациенты с гиперурикемией представляют собой группу высокого кардиоваскулярного риска в связи с нарушением регуляции уровня артериального давления.*

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2-го типа, мочевая кислота, артериальная гипертензия.

*It was shown, that the type 2 diabetes mellitus are accompanied by violations of the uric acid metabolism in accordance with magnification of the disease duration. Patients with hyperuricemia represent a group of the high cardiovascular risk in connection with damage of arterial pressure regulation.*

**Keywords:** type 2 diabetes mellitus, uric acid, arterial hypertension.

В настоящее время сахарный диабет (СД), характеризующийся пандемическим распространением по всему миру, представляется одной из наиболее актуальных проблем современной медицины. Плохо контролируемое на фоне СД развитие атеросклероза, артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, мочекаменной болезни – заболеваний, которые даже в моноварианте способны обеспечить тяжелую инвалидизацию и даже смерть пациентов, заставляет интенсивно работать множество исследовательских групп во всем мире [1–6]. Одним из аспектов нарушения гомеостаза у больных СД 2-го типа является нарушение обмена мочевой кислоты (МК) и, как следствие, широкое распространение уратного нефролитиаза среди диабетиков. При этом считается, что гиперурикемия является предиктором развития нефросклероза [7–9]. Изложенное определяет актуальность изучения различных метаболических нарушений при СД 2-го типа и возможностей их коррекции в плане обеспечения эффективности лечебных воздействий не только в аспекте нефропротекции, но и снижения кардиоваскулярного риска [10,11].

Целью настоящего исследования являлось выяснение взаимосвязи нарушений обмена МК с показателями артериального давления (АД) у больных СД 2-го типа.

#### Материалы и методы

Под наблюдением находились 34 пациента с СД 2-го типа в возрасте от 45 до 65 лет (средний возраст 50,9 года), из них 12 женщин (35,3 %) и 22 мужчины (64,7 %). Длительность заболевания СД к моменту исследования составила в среднем  $6,9 \pm 1,1$  лет (от 5 до

10 лет). У большинства больных (78,3 %) были документированы с помощью лабораторных и инструментальных методов признаки хронического пиелонефрита и наличие мочекаменного диатеза (общий анализ мочи, УЗИ почек, уратный «песок» в моче).

В качестве групп сравнения использовались пациенты с мочекаменным нефролитиазом без признаков нарушения углеводного обмена, а также больные СД без признаков мочекаменного диатеза и клинически здоровые лица.

Биохимические исследования осуществляли в клинической лаборатории ОБ № 2 при помощи коммерческих наборов ЗАО «БиоХимМак» (Россия).

Математическую обработку полученных результатов осуществляли методами вариационной статистики [12]. Достоверность различий полученных показателей вычисляли с помощью непараметрического критерия достоверности Уилкоксона–Манна–Уитни (pU). Различия признавались значимыми при уровне вероятности более 95 %, т.е. при  $p < 0,05$ . Достоверность корреляционных связей признавалась также при уровне значимости  $p < 0,05$ . Регрессионный анализ для оценки степени связи между показателями проводили с помощью пакета Microsoft Excel, вычисляя величины достоверности аппроксимации  $r^2$ .

#### Результаты

Проведенное исследование показало, что средний уровень МК в сыворотке крови больных СД с наличием подтвержденного мочекаменного диатеза и гипертензией составил у мужчин  $486,5 \pm 29,1$  мкмоль/л, а у женщин –  $392,3 \pm 29,5$ . У больных СД без признаков мочекаменного диатеза также отмечалась гиперурике-

мия, хотя и в меньшей степени (у мужчин и женщин – 451,3±21,1 и 367,5±26,3 мкмоль/л соответственно). У больных гипертонической болезнью без нарушения углеводного обмена в половине случаев выявлена умеренная гиперурикемия (446,7±31,5 мкмоль/л у мужчин и 349,1±11,7 – у женщин), в половине – содержание МК в крови было в пределах референс-значений (табл. 1).

Таблица 1

**Содержание в крови мочевой кислоты  
у больных сахарным диабетом**

Возраст и давность заболевания	Мочевая кислота, мкмоль/л, М±m	
	Мужчины	Женщины
45–49	477,5±24,1	379,3±19,1
50–54	483,3±19,3	389,1±21,1
55–59	490,5±31,3	395,5±25,3
60–65	494,7±33,1	405,3±25,3
В среднем	486,5±29,1	392,3±29,5
5 лет	452,3±21,7	361,5±21,1
до 7,5 лет	481,7±11,3	394,7±19,3
до 10 лет	504,3±15,1*	421,5±21,1*

\* – отличия достоверны при  $p < 0,01$ .

Как показали проведенные исследования, увеличение концентрации МК в крови пациентов с СД наблюдалось у всех обследованных как мужского, так и женского пола и не зависело от их возраста. Принципиальную роль в увеличении показателей содержания МК в сыворотке крови играла длительность заболевания СД, причем статистической достоверности при  $p < 0,01$  эти различия достигали при давности заболевания до 10 лет в сравнении с показателями у болеющих не более 5 лет. Эта закономерность была выявлена как у мужчин, так и у женщин, что при наличии различных гендерных референсных границ содержания МК в крови пациентов может свидетельствовать о большей выраженности нарушений обмена у мужчин, больных СД.

При анализе результатов суточного мониторирования АД у больных СД в ночные часы выявлены высокие значения АД и «нагрузки давлением», низкие значения систолического индекса, а также существенная вариабельность АД в ночные и дневные часы. В целом в 84 % случаев были выявлены различные нарушения суточного ритма АД: недостаточное снижение АД в ночное время отмечено у 58 %, повышение АД в утреннее время – у 34 и «ночная» гипертония – у 12 % пациентов.

Сопоставление суточного профиля АД у больных гипертонической болезнью без нарушения углеводного обмена с показателями содержания в их крови МК показало отсутствие корреляционных связей этих двух процессов как в группе больных с уровнем урикемии, соответствующим верхней границе гендерного референс-показателя, так и в группе больных, у которых содержание МК в плазме крови достоверно превышало эту цифру. Тем не менее следует отметить тот факт, что у пациентов с гипертонической болезнью, у которых отмечались проявления мочекишечного диатеза, достоверная прямая корреляционная связь

была выявлена между систолическим АД (вне зависимости от времени суток) и повышением уровня урикемии более чем на 10 % от верхней границы нормы ( $r = 0,61$ ,  $p < 0,05$ ) как у мужчин, так и у женщин.

У больных СД с мочекишечным диатезом выявлена достоверная прямая корреляционная связь между концентрацией МК в крови, ночным систолическим и утренним диастолическим давлением, при этом достоверная обратная корреляционная зависимость отмечена с вечерним диастолическим давлением и в меньшей степени с систолическим. В группе пациентов с уровнем урикемии, превышающим верхнюю границу нормы не более чем на 5 %, выявленные корреляционные связи были слабыми или умеренными ( $r = 0,31–0,43$  при  $p < 0,02$ ). Эту группу пациентов составили лица обоего пола со стажем диабета до 5 лет.

В группе пациентов с уровнем урикемии, превышающим верхнюю границу нормы более чем на 10 %, выявляли сильную корреляционную связь, характеризующуюся коэффициентом  $r$ , величина которого стремилась к единице ( $r = 0,81–0,90$  при  $p < 0,01$ ). В эту группу вошли все пациенты, страдающие СД более 7,5 лет, поскольку как у мужчин, так и у женщин содержание МК в плазме крови сравнительно с верхней референсной границей превышало выявленный критический уровень (12 и 12,8 % у мужчин и женщин соответственно). Заметим, что увеличение длительности заболевания СД до 10 лет сопровождалось ростом уровня урикемии, который к этому времени превышал верхнюю границу нормы уже на 17,3 % у мужчин и 20,4 % у женщин.

Анализируя данные табл. 2, в которой представлены результаты исследования зависимости показателей АД от уровня урикемии у больных СД, можно констатировать, что у пациентов с СД вне зависимости от уровня МК в плазме крови имеется тенденция к превышению допустимых среднесуточных показателей как для систолического, так и для диастолического давления. При этом следует отметить тот факт, что это превышение определяется увеличенными значениями и среднедневного, и средненочного АД. Описанная картина отмечается в равной степени у пациентов обеих групп, которые мы выделили по степени повышения уровня урикемии, что создает впечатление об отсутствии влияния содержания МК на выраженность АГ. Статистический анализ выявил достоверное повышение средненочного АД, как систолического, так и диастолического, при наличии в крови МК в концентрации, более чем на 10 % превышающей верхнюю границу нормы в сравнении с аналогичной ситуацией, когда уровень МК не достигал превышения более 5 %. Таким образом, увеличение уровня урикемии более чем на 10 % от верхней границы референсного уровня сопряжено с развитием АГ за счет статистически достоверного увеличения показателей систолического и диастолического АД в ночное время. Подтверждением этому наблюдению может служить также и суточный индекс, характеризующий степень различий АД в дневное и ночное время. Если в отсутствии гипертонии АД в ночное время должно быть на 10–20 % меньше дневного, то в нашем исследовании, наоборот, ночное АД (как систолическое, так и диастолическое) на существенную ве-

личину превышает дневное. При этом отмечается прямая сильная корреляционная связь ( $r = 0,91$ ,  $p < 0,01$ ) с ростом показателей урикемии: превышение верхней границы нормы содержания в крови МК от 5 до 10 %

сопровождается в сравнении с дневным периодом подъемом в ночное время систолического АД на 6,5–20 %, а диастолического – на 5,7–21,2.

Таблица 2

**Показатели суточного мониторинга АД у больных СД в зависимости от уровня содержания в крови МК**

Показатель суточного мониторинга АД, мм рт. ст.		Концентрация МК в плазме крови <sup>1</sup>		Нормативы	
		до 5 %	>10 %		
Среднесуточное значение	Систолическое	145,7±12,5	159,8±15,1	Менее 125/80	
	Диастолическое	95,8±10,5	110,5±5,1		
Среднедневное значение (7.00 – 22.00)	Систолическое	141,1±10,7	145,3±22,3	Менее 135/85	
	Диастолическое	93,1±5,9	99,9±7,3		
Средноночное значение (22.00 – 7.00)	Систолическое	150,3±10,1	174,3±11,5*	Менее 120/75	
	Диастолическое	98,4±9,4	121,1±11,8**		
Индекс нагрузки давлением, %		27	35	До 6 ч (25 % сут)	
Суточный индекс, %	Систолическое	Ночное на 6,5 % >	Ночное на 20 % >	Ночное меньше дневного на 10–20 %	
	Диастолическое	Ночное на 5,7 % >	Ночное на 21,2 % >		
Индекс variability, мм рт. ст.	Среднесуточное	Систолическое	15,1	23,1	11,9
		Диастолическое	13,0	21,3	9,5
	Среднедневное	Систолическое	11,1	14,3	15
		Диастолическое	9,1	13,9	14
	Средноночное	Систолическое	20,5	27,3	15
		Диастолическое	15,4	26,1	12

**Примечание.** <sup>1</sup> – указано превышение верхней границы нормы; \* – достоверность разницы значений  $p < 0,05$ ; \*\* – достоверность разницы значений  $p < 0,01$ .

Еще одним подтверждением выявленному феномену является и увеличение значений индекса нагрузки давлением – показателя, демонстрирующего выраженную в процентах временную часть суток, в течение которой отмечалось повышение АД. Полученные результаты исследования однозначно свидетельствуют о том, что увеличение уровня урикемии сопровождается ростом этого показателя с 1,1 до 1,4 раза.

Оценивая показатели индекса variability, можно с уверенностью отнести пациентов обеих групп к лицам с повышенной variability АД, поскольку у них имеется превышение не менее двух из всех оцениваемых показателей, тогда как по существующим нормативам достаточно превышения хотя бы одного из них. Клиническое значение этого заключения очень важно, поскольку повышенная variability АД всегда ассоциируется с поражением органов мишеней (гипертрофия миокарда левого желудочка, атеросклероз сонных артерий, изменение сосудов глазного дна и т. д.) [13].

### Выводы

1. У больных СД 2-го типа в 78,3 % случаев выявлены нарушения обмена МК, проявляющиеся повышением уровня урикемии по мере увеличения давности заболевания независимо от возраста и пола.

2. Пациенты с повышенным уровнем урикемии представляют собой группу риска в плане развития поражений органов-мишеней большей тяжести не только в связи с имеющимися метаболическими расстройствами, но и из-за повышенного уровня АД и нарушения его суточного профиля.

### Литература

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. М., 2007. 432 с.
2. Колпаков И.С. Мочекаменная болезнь. М., 2006. 224 с.
3. Clinical study of uric acid urolithiasis / Y.H. Chou [et al.] // Kaohsiung J. Med. Sci. 2007. Vol. 23, № 6. P. 298–301.
4. Type 2 diabetes increases the risk for uric acid stones / M. Daudon [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. 2006. Vol. 17, № 7. P. 2026–2033.
5. Diabetes mellitus and the risk of urinary tract stones: a population-based case-control study / J.C. Lieske [et al.] // Am. J. Kidney Dis. 2006. Vol. 48, № 6. P. 897–904.
6. Serum Uric Acid Is a Determinant of Metabolic Syndrome in a Population-Based Study / A. Onat [et al.] // Am. J. Hypertens. 2006. Vol. 19, № 5. P. 1055–1062.
7. Дроздов В.Н. Обмен мочевой кислоты у больных гипертонической болезнью с метаболическим синдромом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1999. 20 с.
8. Подзолков В.И., Булатов В.А. Эффективность лозартана у больных артериальной гипертензией с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (по материалам исследований LIFE и RENAAL). URL: <http://www.pharmateca.ru/cgi-bin/statyi.pl?full=1&magid=10&mid=1085056570&sid=97> (дата обращения 31.08.2009).
9. Nicholls M.G. Hypertension, hypertrophy, heart failure // Heart. 1996. Vol. 76, № 1, suppl. 3. P. 92–97.
10. Гордеев А.В. Поражение почек у пожилых при сахарном диабете 2 типа: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2002. 44 с.
11. Urinary stone disease in diabetes mellitus / N. Meydan [et al.] // Scand. J. Urol. Nephrol. 2003. Vol. 37, № 1. P. 64–70.
12. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М., 1999. 459 с.
13. Суточное мониторирование артериального давления / С.К. Кукушкин [и др.]. URL: <http://bolist.ru/article/16/116410/> (дата обращения 30.08.2009).

