



О взаимосвязи метаболического синдрома и подагры

Х.Дж. Абдулов*, С.М. Шукурова, Н.Х. Хамидов, Х.К. Тоиров

Кафедра пропедевтики внутренних болезней ТГМУ им. Абуали ибни Сино;

*кафедра терапии с курсом эндокринологии ТИПМК

В работе представлены данные литературы, посвящённые вопросам различных метаболических расстройств, таких как ожирение, дислипидемия, сахарный диабет 2 типа, повышение артериального давления у больных подагрой и особое внимание уделено взаимосвязи пуринового обмена с особенностями этих нарушений. Непрерывно возрастающий интерес к этой проблеме в последние годы, развитие современных технологий и растущее число серьёзных исследований, посвящённых подагре и метаболическому синдрому, позволяют надеяться на прогрессивное расширение наших знаний и клинических возможностей.

Ключевые слова: подагра, гиперурикемия, метаболический синдром, инсулинорезистентность

Подагра – системное тофусное заболевание, развивающееся в связи с воспалением в месте отложения кристаллов моноурата натрия (МУН) у лиц с гиперурикемией (ГУ), обусловленное внешнесредовыми и/или генетическими факторами [1].

Проблема метаболических нарушений при подагре постоянно привлекает пристальное внимание исследователей. В современных публикациях подробно рассматриваются вопросы различных метаболических расстройств, таких как ожирение, дислипидемия, сахарный диабет (СД) 2 типа [2], а также повышение артериального давления (АД) [3]. Перечисленные выше патологические состояния способствуют развитию обусловленных атеросклерозом сердечно-сосудистых заболеваний, а при сочетании нескольких из них риск развития значительно возрастает [4].

Среди факторов, способствующих развитию ГУ, наиболее значимые по современным представлениям – избыточное употребление алкоголя, ожирение, инсулинорезистентность (ИР) и метаболический синдром (МС), артериальная гипертензия (АГ), повышение частоты использования диуретиков и низких доз салицилатов, пожилой возраст, увеличение продолжительности жизни и количества больных с почечной недостаточностью, особенно, с конечными стадиями болезней почек, увеличение количества трансплантаций органов и, соответственно, рост циклоспорин-индуцированной подагры. Среди них лидирует МС и его компоненты: ожирение, АГ, ИР, дислипидемия [5].

Распространение МС возрастает с каждым годом, что отчасти объясняет растущую заболеваемость подагрой [6]. При анализе встречаемости ГУ в рамках

МС, выявлено преобладание лиц женского пола, у которых МС формируется в более раннем возрасте, чем у лиц мужского пола [7]. Наличие и степень выраженности ГУ прямо коррелирует со степенью и тяжестью АГ и количеством сердечно-сосудистых осложнений. ГУ должна рассматриваться как компонент МС, способствующий прогрессированию других его составляющих (АГ и её последствия, инфаркты и инсульты, абдоминальное ожирение, нарушения углеводного и липидного обмена) [5].

Нарушение толерантности к углеводам, вследствие ИР и ассоциированных с ним состояний, в частности ГУ приводит к МС, что представляет собой сочетание АГ, абдоминального ожирения, дислипидемии (повышение концентрации триглицеридов (ТГ), мелких частиц холестерина (ХС), липопротеидов низкой плотности и снижение уровня липопротеидов высокой плотности).

В недавно проведённом исследовании наличие МС, диагностированного при помощи рабочих критериев экспертов Национального здоровья США (АТР III), было выявлено у 82% больных подагрой, которая указывает на высокую частоту встречаемости МС, причём у 16% обследованных больных была диагностирована ишемическая болезнь сердца, у 19% – нарушение углеводного обмена [8].

Таким образом, анализ литературных данных свидетельствует о непрерывном увеличении частоты как подагры, так и её метаболических компонентов, а также о их сочетании.

В современных публикациях особое внимание уделено взаимосвязи пуринового обмена с особенностями спектра липидов у больных подагрой. По



существующим представлениям гиперлипидемия является важным звеном в патогенезе подагры [9]. Наибольший интерес представляют работы, в которых не только констатируется факт гиперлипидемии, но и делаются попытки понять генез этого расстройства [10].

Ряд исследователей выявили характерные проявления дислипидемии у больных подагрой, проявляющиеся гипертриглицеридемией, снижением уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ХСЛПВП) и повышением уровня малых плотных частиц холестерина липопротеидов низкой плотности (ХСЛПНП), называемые как «липидная триада» [11,12].

A. Ulreich с соавт. показали, что наиболее отчётливая разница между больными подагрой и контрольными лицами (не отличавшимися по возрасту, массе тела и социально-экономическому положению) прослеживается в отношении ТГ, особенно В-фракции. Уровень ХС сыворотки крови в сравниваемых группах не различался. Авторы пришли к заключению, что при подагре происходят изменения в химическом составе большого класса липопротеидов [12]. Мнение о значении фенотипа гиперлипидемии при подагре поддерживается и другими исследователями. S. Jiao с соавт. при анализе сывороточного профиля липидов у 108 мужчин с подагрой до назначенной терапии установили, что уровень ТГ и ХС был достоверно выше, по сравнению с контрольными лицами мужского пола того же возраста [11].

В норме инсулин активирует фермент липопротеид-липазу. В условиях ГУ снижается продукция и активность этого фермента, что приводит к уменьшению катаболизма хиломикрон, холестерина, липопротеидов очень низкой плотности (ХСЛПОНП) и липопротеидов промежуточной плотности, тем самым способствуя поддержанию гипертриглицеридемии. Схожая зависимость характерна и для связанного с наличием ГУ нарушения обмена ХСЛПВП. Так, блокирование гидролиза насыщенных ТГ липопротеидов приводит к снижению образования ХСЛПВП [13]. Эти нарушения метаболизма насыщенных ТГ липопротеидов являются одним из независимых факторов риска развития, связанных с атеросклерозом и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями [14-16].

Помимо количественных (высокий уровень ТГ и апо-В, снижение уровня ХСЛПВП и основного структурного белка, входящего в его состав апопротеина AI (апо-AI)), при подагре отмечаются качественные и функциональные нарушения обмена липопротеидов. В частности, снижается антиоксидантная и васкулопротективная способность ХСЛПВП ввиду преобладания подтипа частиц наименьшей плотности. Это происходит за счёт большого содержания в ХСЛПВП ТГ и уменьшения образования подтипов ХСЛПВП, более активно вовлечённых в процесс «обратного

транспорта» ХС [17]. Кроме того, хотя для состояния ГУ и не доказано повышение уровня ХС и ХСЛПВП, основного атерогенного класса липопротеидов, качественный состав последних при ГУ также определяется повышенной атерогенностью [18]. Это связано с преобладанием при наличии МС наиболее атерогенных, легко окисляемых мелких плотных частиц ХСЛПНП [14-16]. Таким образом, накопленные данные позволяют считать именно наличие ГУ важнейшей причиной формирования дислипидемии при подагре [19].

Ожирение в области живота (абдоминальный тип) является ведущим признаком МС. Именно этот тип ожирения обычно связан с высоким уровнем ТГ. В 1967 г. A. Meyers на популяции из 6000 человек показал, что существует прямая корреляция лишнего веса с частотой выявления ГУ и развитием коронарных болезней. Показано, что среди пациентов с подагрой частота ожирения крайне высока. Так 10% лишнего веса отмечалось у 78% больных подагрой, а 30% - у 57% [20]. Динамические исследования неопровержимо свидетельствуют, что ожирение выступает в качестве независимого фактора риска развития подагры у пациентов с асимптоматической ГУ [21,22] и сочетается как с избыточной продукцией уратов, так и с недостаточной их экскрецией почками. Причём выраженность ГУ, в свою очередь, прямо коррелирует с индексом массы тела [23]. В других работах при проведении исследований с использованием для диагностики ИР эуликемического клэмп-теста, была подтверждена чёткая связь между ожирением, сывороточным уровнем мочевой кислоты (МК) и секрецией инсулина [24].

Данные факты можно рассматривать и в качестве доказательства правомочности мнения, существующего с древних времён и не утратившего своей актуальности - о связи подагры с неумеренностью в еде и ожирением [25]. Находят они своё подтверждение и в клинической практике - на фоне диетотерапии у большинства больных с ГУ при снижении веса уменьшается выраженность урикемии. По данным P.H. Dessen и соавт., ограничение калорийной пищи у больных подагрой приводило к снижению уровня МК в среднем на 11% [26].

Нарушения углеводного обмена являются одним из главных проявлений МС, ведущие механизмы развития которого - ИР и повышенный тонус симпатической нервной системы. Вне зависимости от перехода в СД 2, нарушения углеводного обмена относятся к факторам риска развития как МС, так и сердечно-сосудистых заболеваний. Вопрос о сочетании подагры и СД 2 типа до сих пор остаётся разноречивым. По данным разных авторов нарушение толерантности к глюкозе встречалось у 7-74% больных подагрой [25,26].



Хотя и отсутствует доказанная связь между подагрой и СД 2, однако накоплено достаточно данных, свидетельствующих о прямой связи углеводного и уратного обмена. В частности, глюкоза и инсулин являются оппонентами по механизму действия на уратный обмен. Наличие выраженной гипергликемии приводит к снижению канальцевой реабсорбции уратов у больных с декомпенсированным СД 2, способствуя снижению уровня МК в крови [27]. Это находит подтверждение и в результатах работ, свидетельствующих о более низкой сывороточной концентрации МК у пациентов с СД 2 [20].

Ряд исследователей показали большую частоту выявления ГУ и подагры при СД 2 [28]. Проведённое в Германии исследование (более чем на 30000 больных с СД 2) показало частое использование ими противоподагрических препаратов по сравнению с популяционной группой [29]. Кроме того, ГУ является одним из независимых факторов риска развития СД 2 и ей отводится самостоятельная патогенетическая роль [30,31].

Не ослабевает интерес и к проблеме АГ, которая рассматривается с двух позиций: взаимоотношение подагры и АГ и, наоборот, эссенциальной гипертензии и ГУ.

Частота АГ у больных подагрой колеблется в пределах 25-50% [32,33], а частота подагры у больных АГ составляет 3-5% [8].

Одна треть гипертоников имеет ГУ, и эта пропорция повышается до 2/3 при применении гипотензивных препаратов [34]. Вместе с тем уровень АД не всегда коррелирует со степенью ГУ, а сывороточный уровень уратов существенно влияет на колебания АД [35]. Как возможную основу при ГУ при нелечённой эссенциальной гипертензии считают снижение почечного кровотока [36], где ГУ, как полагают, отражает раннюю стадию нефросклероза. В результате повышения АД нарушается состояние микроциркуляторного русла, что приводит к системной ишемии тканей, поражению клеток организма с массовым распадом аденозинтрифосфата на аденин и ксантин и повышению выработки ксантиноксидазы. Повышение концентрации как субстрата (ксантина), так и фермента (ксантиноксидазы) сопровождается образованием избытка МК. Аналогичные процессы происходят и при хронической сердечной недостаточности [21]. Другим важным механизмом, приводящим к ГУ и подагре у больных с эссенциальной гипертензией, является интрааренальная ишемия, приводящая к снижению почечного кровотока и образованию лактата, который подавляет секрецию и стимулирует реабсорбцию уратов (в S1-S2 - сегментах) [36].

С другой стороны, проведённые в последнее время исследования на крысах, которым вводили ингибитор уриказы, доказали, что изолированная мягкая ГУ

может вызвать структурные изменения в почках с повышением АД уже через 3 недели. Хотя при световой микроскопии кристаллы уратов в почках не выявлялись, иммуногистохимический анализ показал начальные признаки интерстициальной и макрофасальной инфильтрации с повышением канальцевой экспрессии остеопонтин - маркера канальцевого повреждения. Назначение ингибиторов ксантиноксидазы (аллопуринол) или урикозуриков в начале опыта вместе с оксалиновой кислотой, либо смена ингибитора уриказы приводили к нормализации АД и препятствовали развитию этих воспалительных фиброзных изменений [37,38].

Таким образом, достаточно сложно отделить АГ от ГУ и наоборот, как и определить причинно – следственные связи, так как разные нозологические единицы могут взаимно индуцировать возникновение и закрепление друг друга.

Ассоциация между содержанием сывороточных уратов и состоянием сердечно-сосудистой системы у больных подагрой продолжает оставаться предметом внимания исследователей. Ряд авторов относят ГУ к непрямым факторам риска кардиоваскулярных расстройств [39,40].

Осуществлённый образ некоторых сопутствующих подагре расстройств, позволяет понять всю многогранность связанного с ним патологического процесса и необходимость строго индивидуального подхода к выбору терапевтической тактики у данного контингента больных.

К сожалению, реалии сегодняшнего дня таковы, что, сталкиваясь лицом к лицу с больным подагрой в повседневной клинической практике, мы зачастую даже не пытаемся заглянуть за ширму, коей служит основная жалоба пациента – боль. Короткая продолжительность приступов подагрического артрита и простота их купирования, относительно длительные, порой, в течение многих лет, периоды ремиссии между обострениями артрита, создают впечатление о доброкачественности заболевания. Всё это, особенно в сочетании с низкой осведомлённостью и упрощённым представлением пациента о своей болезни, способствует факту накопления хронических нелечённых форм подагры.

Тем не менее, непрерывно возрастающий интерес к проблеме в последние годы, развитие современных технологий и растущее число серьёзных исследований, посвящённых подагре и МС, разработка новых подходов к лечению, позволяет надеяться на прогрессивное расширение наших знаний и клинических возможностей.



ЛИТЕРАТУРА

1. Насонова В.А. Ранняя диагностика и лечение подагры – научно обоснованное требование улучшения трудового и жизненного прогноза больных / В.А. Насонова, В.Г. Барскова // Научно-практическая ревматология. – 2004. – №1. – С. 5-7
2. Елисеев М.С. Особенности подагры, протекающей с сахарным диабетом 2 типа / М.С. Елисеев, В.Г. Барскова, Е.Л. Насонов [и др.] // Клиническая геронтология. – 2005. – №4. – С. 7-13
3. Петрова М.С. Метаболические нарушения при подагре и пути их коррекции / М.С. Петрова // Эфферентная терапия. – 2007. – Т. 13, №1. – С. 47-49
4. Obesity, weight change, hypertension, diuretic use, and risk of gout in men / H. Choi [et al.] // Am. Intern. Med. – 2005. – V. 165. – P. 742-748
5. Метаболический синдром: влияние нарушений пуринового обмена на его основные компоненты / Т.Н. Василькова, С.И. Матаев, Т.Н. Попова, О.В. Кушнерчук // Бюллетень Сибирского отделения РАМН. – 2009. – №1 (135). – С. 38-41
6. Saag K.G. Epidemiology, risk factors, and lifestyle modifications for gout / K.G. Saag, H. Choi // Arthr. Res. Ther. – 2006. – V. 8, suppl. 1. – P. S2
7. Yu K.H. Younger age of onset of gout in Taiwan / K.H. Yu, S.F. Luo // Rheumatology. – 2003. – V. 42. – P. 166-170
8. Metabolic syndrome and ischemic heart disease in gout / J. Vazquez-Mellado [et al.] // J. Clin. Rheumatol. – 2004. – V. 10, №3. – P. 105-109
9. Darlington L. Plasma lipid levels in gout / L. Darlington, J. Scott // Ann. Rheum. Dis. – 1972. – V. 31. – P. 487-489
10. Yu T.F. Lipid studies in primary gout / T.F. Yu // Mt. Sinai J. Med. – 1989. – V. 56. – P. 11-16
11. Hyperlipoproteinaemia in primary gout / S. Jiao [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 1986. – V. 45. – P. 308-313
12. Serum lipids and lipoproteins in patients with primary gout / A. Ulreich [et al.] // Rheumat. Int. – 1985. – V. 5. – P. 73-77
13. Grimaldi A. Epidemiology of cardiovascular complication of diabetes / A. Grimaldi, A. Heurtier // Diabetes Metab. – 1999. – V. 25, №3. – P. 12-20
14. Fagan T.C. The cardiovascular dysmetabolic syndrome / T.C. Fagan, P.C. Deedwania // Am. J. Med. – 1998. – V. 105. – P. 779-829
15. Goldberg R.B. Lipid disorders in type 2 diabetes / R.B. Goldberg, D. Capuzzi // Clin. Lab. Med. – 2001. – V. 21. – P. 147-171
16. Grundy S.M. Hypertriglyceridemia, insulin resistance and the metabolic syndrome / S.M. Grundy // Am. J. Cardiol. – 1998. – V. 83. – P. F25-F29
17. Kwiterovich P.O.Jr. The metabolic pathways of high-density lipoprotein, low-density lipoprotein and triglycerides: a current rewire / P.O.Jr. Kwiterovich // Am. J. Cardiol. – 2000. – V. 86, suppl. 12. – P. 5-10
18. Lamarche B. The small, dense LDL phenotype and the risk of coronary heart disease: epidemiology, pathophysiology and therapeutic aspects / B. Lamarche, I. Lemieux, J.P. Despise // Diabetes Metab. – 1999. – V. 25. – P. 199-211
19. Emmerson B. Hyperlipidemia in hyperuricaemia and gout / B. Emmerson // Ann. Rheum. Dis. – 1998. – V. 57. – P. 509-510
20. Meyers A. The relationship of serum uric acid to risk factors in coronary heart disease / A. Meyers [et al.] // Am. J. Med. – 1968. – V. 45. – P. 520-528
21. Lin K.C. The interaction between uric acid level and other risk factors on the development of gout among asymptomatic hyperuricemic men in a prospective study / K.C. Lin, H.Y. Lin, P. Chou // J. Rheumatol. – 2000. – V. 27, №6. – P. 1501-1505
22. Khaodh L. Obesity and co morbid conditions / L. Khaodh, K.C. McCowen, G.L. Blackburn // Clin. Cornerstone. – 1999. – V. 2, №3. – P. 17-31
23. Campion E.W. Asymptomatic hyperuricemia. Risks and consequences in the Normative Aging Study / E.W. Campion, R.J. Glynn, L.O. DeLabry // Am. J. Med. – 1987. – V. 82. – P. 21-26
24. Sinagra D. Serum uric acid, insulin secretion and resistance in non hyperuricemic obese female subjects / D. Sinagra [et al.] // Intern. J. Obes. – 1996. – V. 20. – P. 1041-1043
25. Елисеев М.С. Синдром инсулинорезистентности у больных подагрой: дис. ... канд. мед. наук / М.С. Елисеев. – М., 2006
26. Dessein P.H. Dislipidemia and insulin resistance in gout: sufficiently common to be considered in the evolution and management of every patient / P.H. Dessein [et al.] // III African League Against Rheumatism (AFLAR) Conference. – Cape Town, South Africa, September 1999. – Cape Town: VKenza 1999
27. Whitehead T.P. Serum urate, serum glucose and diabetes / T.P. Whitehead // Ann. Clin. Biochem. – 1992. – V. 29. – P. 159-161
28. World Health Organization (WHO). Prevention and management of the global epidemic of obesity // Report of the WHO Constation on Obesity. – Geneva, 3-5 June, 1997. – Geneva: WHO
29. Rathmann W. Prescription drag use and cost among diabetic patients in primary health care practices in Germany / W. Rathmann // Diabetes Care. – 1998. – V. 21, №3. – P. 389-397



30. Мадяслав И.В. Экспериментальная оценка диабетических эффектов мочевой кислоты / И.В. Мадяслав, М.И. Балаболкин, А.А. Григорьев // Проблемы эндокринологии. – 1997. – №1. – С. 36-38
31. Perry L.J. Prospective study of risk factor for development diabetes in middle aged British men / L.J. Perry // BMJ. – 1995. – V. 310. – P. 560-564
32. Шукурова С.М. Висцеральные проявления подагры: дис. ... д-ра мед. наук / С.М. Шукурова. – Душанбе, 1996
33. Bergar L. Renal function in gout /L.Bergar, T.Yu// Am.J. Med. – 1975. –V.59. –P.605-608
34. Cannon P. Hyperuricemia in primary gout and renal hypertension / P. Cannon [et al.] // New Engl. J. Med. – 1966. – V. 275. – P. 457-459
35. Wyngaarden J. Gout Metabolic Basic of Inherited Disease / J. Wyngaarden, W. Kolly // Ed. 5. – New York: MC. Graw Hill. – 1955. – P. 1043-1114
36. Messerli F.H. Serum uric acid in essential hypertension: an indicator of renal vascular involvement / F.H. Messerli [et al.] // Arch. Intern. Med. – 1980. – V. 93. – P. 817-821
37. Mazzali M. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism / M. Mazzali [et al.] // Hypertension. – 2003. – V. 38, №5. – P. 1101-1106.
38. Johnson R.J. Reappraisal of the pathogenesis and consequence of hyperuricemia in hypertension, cardiovascular disease and renal disease / R.J. Johnson [et al.] // Am. J. Kidney Dis. – 1999. – V. 33. – P. 225-234.
39. Agamah E. Serum uric acid and its relation to cardiovascular disease risk fastors in children and young adult from a biracial community: the bogulyza Heart Study / E. Agamah [et al.] // J. Lab. Clin. Med. – 1991. – V. 118. – P. 241-249.
40. Staessen J. The determinants and prognostic significance of serum uric acid in elderly patients in European Working party on High Blood pressure in the Elderly Trial / J. Staessen // Am. J. Med. – 1991. – V. 90. – P. 50-54.

Summary

About interrelation of the metabolic syndrome and the gout

H.J. Abduloev, S.M. Shukurova, N.H. Hamidov, H.K. Toirov

Review devoted to questions of various metabolic disorders, such as adiposity, dislipidaemia, diabetes 2 types, arterial hypertension at gout patients was presented. Attention is given for interrelation of purin exchange with features of these disorders. Continuously increasing interest to this problem last years, development of modern technologies and growing number of the serious researches devoted to the gout and metabolic syndrome, allows hoping for progressive expansion of our knowledge and clinical possibilities.

Key words: gout, hyperuricemia, metabolic syndrome, insulin resistance

АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

С.М. Шукурова – заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней ТГМУ; Таджикистан, г.Душанбе, ул. Бухоро, д. 50, кв. 52. Тел: (+992 37) 224-18-19