

РАЗВИТИЕ ПОДАГРЫ У БОЛЬНОГО САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА ПОЛУЧАЮЩЕГО ТЕРАПИЮ ИНСУЛИНОМ

М.С. Елисеев, В.Г. Барскова
ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Сахарный диабет 2-го типа (СД 2) и подагра представляют собой хронические метаболические заболевания, характеризующиеся преимущественным нарушением соответственно углеводного обмена и обмена мочевой кислоты (МК).

Частота выявления подагры у больных с СД 2 невелика и составляет около 1% [1]. В то же время развитие у больных подагрой СД 2, нарушения толерантности к глюкозе – явление частое и ожидаемое [2-4]. Вероятно, дополнительное значение в генезе нарушений углеводного обмена могут иметь прямые диабетогенные эффекты МК [5]. Таким образом, судя по литературным данным, гиперурикемия (ГУ) и подагра могут предшествовать СД 2.

При этом одним из основных патогенетических звеньев СД 2 является инсулинорезистентность (ИР), вызывающая компенсаторную гиперинсулинемию (ГИ), а затем, при истощении компенсаторных резервов β -клеток поджелудочной железы – развитие СД 2. Доказано и то, что сочетание ГУ и подагры с ГИ не является случайным совпадением [4, 6-9]. С конца XX века широко обсуждается как с клинических, так и с патофизиологических позиций роль ГИ в возникновении нарушений углеводного, липидного и уратного обменов, которые способствуют формированию таких заболеваний, как СД 2, подагра, ИБС, гипертоническая болезнь. При этом приоритетное значение в развитии указанных патологий придается именно ИР и ГИ, в частности реализации не связанных с метаболизмом глюкозы эффектов высоких концентраций инсулина. К таким эффектам относится и развивающаяся вследствие ГИ повышенная реабсорбция Na^+ в почечных канальцах, приводящая к активации уратно-ОН⁻ каналов и, опосредованно, к увеличению реабсорбции уратов [6, 10-13]. Схожий механизм, приводящий к ГУ, наблюдается при приеме мочегонных препаратов, злоупотреблении алкоголем. Кроме того, способствуя утилизации глюкозы и достижению нормоурикемии, инсулин уменьшает свойственный гипергликемии урикозурический эффект [14, 15].

Таким образом, ИР и ГИ невольно повышают риск формирования не только СД 2, но и нарушенный уратного обмена и развития подагры.

Приводим собственное наблюдение, описывающее развитие у больного с СД 2 подагры на фоне проведения инсулинотерапии.

Больной Н., 62 лет. В 1985 г., в возрасте 44 лет у него появились жалобы на сухость во рту и кожных покровов, жажду, общую слабость. Был осмотрен эндокринологом по месту жительства, уровень глюкозы в крови натощак колебался в пределах 8-12 ммоль/л; был выставлен диагноз СД 2. В дальнейшем принимал диабетон в дозе 160 мг/сут, уровень гликемии натощак длительное время соответствовал компенсации. К концу 90-х годов эффективность диабетона стала недостаточной, повышение дозы препарата до 320 мг/сут не обеспечивало должного контроля гликемии (не ниже 12-14 ммоль/л натощак), в моче неоднократно выявлялась глюкозурия, микроальбуминурия, эпизодически – кетонурия. Осенью 2000 г. по рекомендации эндокринолога был переведен на инсулинотерапию, суточная доза инсулина была постепенно доведена до 40-46 Ед/сут (Инсуман-пенфил 8 Ед утром и 14 Ед на ночь и Инсуман-рапид 6-8 Ед 3 раза в день за 30 мин. до еды), после чего показатели углеводного обмена улучшились: гликемия натощак не превышала 6,5 ммоль/л, глюкозурия отсутствовала.

В 2001 г. впервые была диагностирована артериальная гипертензия, течение которой носило кризовый характер: несколько раз в месяц отмечались подъемы АД до 180/90 мм рт. ст., сопровождавшиеся головокружением и головной болью. Регулярно гипотензивные препараты, в том числе мочегонные средства, не принимал.

Весной 2002 г. внезапно развился приступ артрита I-го правого плюснефалангового сустава, характеризовавшийся выраженным болевым синдромом, припухлостью, гиперемией, гипертермией сустава. Воспалительные явления в суставе полностью регрессировали в течение недели без применения лекарственных средств. Через 2 месяца – повторный приступ артрита этого же сустава, течение приступа аналогичное. Осенью 2002 г., после возникновения очередного приступа артрита, обратился к хирургу по месту жительства, в полость

сустава вводился неизвестный препарат, приступ артрита был купирован, но через несколько недель вновь развился моноартрит, в крови обнаружено повышение уровня МК до 515 мкмоль/л. В январе 2003г. был консультирован ревматологом, выставлен диагноз подагры, назначен аллопуринол в дозе 100 мг/сут, который больной принимал около месяца. Препарат был отменен из-за развития аллергической реакции (дерматит, стоматит). С этого времени для купирования приступов артрита стал принимать диклофенак в дозе 100 мг/сут. Следует отметить, что частота и длительность приступов постепенно увеличивалась, с весны 2003 г. – ежемесячные приступы артрита одного из I-х плюснефаланговых суставов. Неоднократно отмечал связь развития приступа артрита с приемом алкогольных напитков в небольших дозах.

В июне 2004 г. был госпитализирован в ГУ Институт ревматологии РАМН с жалобами на боли в правом I-м плюснефаланговом суставе, чувство онемения и жжения в области стоп.

При осмотре: нормостенического телосложения, рост- 174 см, вес- 85 кг, индекс массы тела- 28,1 кг/м², окружность талии- 94 см. Пальпируемая припухлость и болезненность в области I-го правого плюснефалангового сустава. Продольно-поперечное плоскостопие. Hallux valgus. Натоптыши на стопах. ЧСС= 70 в мин, АД= 140/90 мм рт.ст. Снижение тактильной и температурной чувствительности в области стоп. В остальном – без особенностей.

По данным проведенных исследований: глюкоза 8,3-7,2 ммоль/л, креатинин- 90 ммоль/л, МК- 419 мкмоль/л, серомукоид- 0,44-0,22 Ед, холестерин (ХС)- 7,63 ммоль/л, триглицериды (ТГ)- 2,83 ммоль/л, холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП)- 0,72 ммоль/л, холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП)- 5,62 ммоль/л. Суточный белок мочи: 0,9-0,05 г, суточная экскреция МК – 2,25 ммоль. В суточном анализе мочи глюкозы не обнаружено. Проба Реберга: клубочковая фильтрация- 88,7 мл/мин, клубочковая реабсорбция- 99,2%. УЗИ органов брюшной полости: гепатоз I-II ст, конкременты обеих почек. Суточный мониторинг АД: пограничная систолическая артериальная гипертония. Рентгенография дистальных отделов стоп: кистовидные просветления костной ткани в области I-го пальца левой стопы.

Пациент был консультирован эндокринологом, выставлен диагноз:

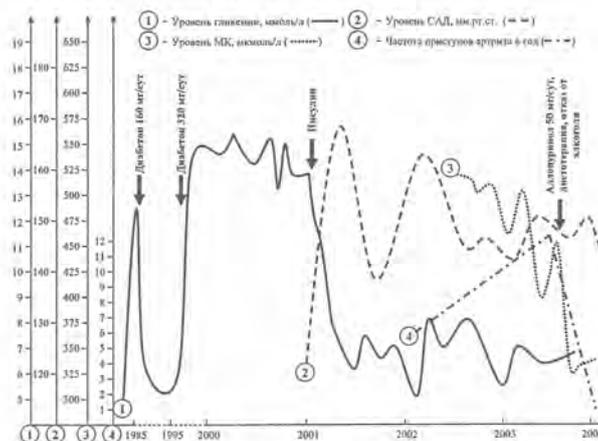
СД, тип 2, средней степени тяжести, компенсированный на фоне инсулинотерапии. Диабетическая нефропатия в стадии микроальбуминурии. Дистальная симметричная сенсорно-моторная полинейропатия. В коррекции инсулинотерапии не нуждается.

За время нахождения в стационаре суставной синдром был успешно купирован приемом проти-

воспалительных препаратов, после чего был начат постепенный подбор дозы аллопуринола путем применения схемы десенсибилизации, назначена диета со сниженным содержанием животных жиров, низкомолекулярных углеводов, а также продуктов, богатых пуринами. Принимаемая доза аллопуринола постепенно (в течение 2 мес) была доведена до 50 мг/сут, при достижении которой вновь развился аллергический дерматит. К этому времени уровень МК снизился до 344 мкмоль/л, признаки воспаления в суставах отсутствовали. Дальнейшая терапия была ограничена диетой, соблюдением основных принципов самоконтроля, в том числе отказ от употребления алкоголя, и возобновления приема аллопуринола в дозе 25 мг/сут, при которой никаких побочных явлений не наблюдалось. В течение второй половины 2003 г. был зафиксирован всего один приступ артрита, купированный за несколько дней приемом противовоспалительных препаратов. Сывороточный уровень МК не превышал 400 мкмоль/л.

Основные этапы течения болезни отражены на рисунке.

Рисунок
ОСНОВНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ
ТЕЧЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА
И ПОДАГРЫ БОЛЬНОГО Н.



В описанном нами клиническом случае первый приступ подагрического артрита произошел в достаточно позднем возрасте (60 лет) у пациента, длительно страдающего СД 2. Нельзя однозначно утверждать, что именно начало инсулинотерапии больному Н. привело к развитию ГУ. Однако и первое упоминание о ГУ и дебюту подагры предшествовало назначению препаратов инсулина.

Известно, что сывороточный уровень МК у больных СД 2 при проведении терапии инсулином ниже популяционного, что объясняется прямой зависимостью экскреции МК от уровня гликемии и глюкозурии [16]. С другой стороны, в случае развития диабетического ацидоза избыточная продукция кетонных тел, приводящая к кетоацидозу, сочетается с ГУ [17].

Тем не менее можно предположить, что в нашем случае именно нормализация уровня гликемии и отсутствие глюкозурии, достигнутые в результате проведения инсулинотерапии, нивелировали урикозурические эффекты высоких концентраций глюкозы. Напротив, ГИ как следствие инсулинотерапии могла способствовать развитию ГУ [14, 15]. Это подтверждают и наши данные о высоком сывороточном уровне МК у больных подагрой в сочетании с СД 2 именно при наличии ГИ [18].

Таким образом, данное клиническое наблюдение наглядно демонстрирует необходимость рассматривать инсулинотерапию как один из возможных факторов риска ГУ и подагры.

Кроме того, возникновение у больного артериальной гипертензии после назначения препаратов инсулина также может быть связано с ГИ. Так, хорошо известно о сочетании ГИ с артериальной гипертензией [19-21], в том числе и при СД 2 [22, 23]. Один из механизмов влияния ГИ на уровень АД при СД связан с обменом Na^+ в почках [24, 25]. При этом способность инсулина содействовать задержке Na^+ и жидкости в организме, приводя к повышению АД, сохраняется и при резистентности тканей к его метаболическому действию [26, 27]. Другой механизм ГИ, способствующий развитию артериальной гипертензии, заключается в активации симпатической нервной системы [28, 29]. Реализация этих и некоторых других механизмов влияния ГИ на показатели АД, как и в нашем случае, объясняет причины доказанного повышения уровня АД при введении инсулина больным СД 2 [30].

Обращает на себя внимание и наличие у пациента дислипидемии, в частности гиперхолестеринемии с преобладанием ХС-ЛПНП, крайне низким уровнем ХС-ЛПВП и гипертриглицеридемией. Низкая концентрация ХС-ЛПВП и высокий уровень ТГ, очень часто встречающиеся при СД 2, являются, как и СД 2, артериальная гипертензия и абдоминальное ожирение, основными клинически-

ми проявлениями и диагностическими критериями метаболического синдрома [31-33].

Безусловно, решение относительно фармакотерапии асимптоматической ГУ, предрасполагающей к развитию подагры, но часто протекающей латентно [34-36], должно приниматься строго индивидуально, с учетом потенциального риска развития не только подагры, но и уратного уролитиаза, хронической почечной недостаточности и острой мочекислой нефропатии. Должен проводиться анализ пищевого рациона, оценка возможных этиологических факторов развития ГУ, например, злоупотребление алкоголем, прием мочегонных препаратов, свинцовая интоксикация и др. При проведении инсулинотерапии, ГИ в большинстве случаев является неустраняемым этиологическим фактором ГУ в силу отсутствия какой-либо альтернативы этому лечению при декомпенсации СД. Уже одно это должно быть, на наш взгляд, основанием для определения показателей уратного обмена у этих пациентов и, по его результатам, принятия решения относительно диет- и фармакотерапии, что подтверждает и представленный клинический случай. Так, если бы не социальные аспекты, лимитирующие возможность назначения ряда лекарственных средств, целесообразно было бы рассмотреть вопрос об использовании современных урикозурических препаратов. В нашем случае наиболее патогенетически обоснованным было бы назначение фибратов (фенофибрат), доказавших свою эффективность в отношении как липидного, так и уратного обмена, в том числе при сочетании СД 2 и подагры [37]. Но даже незначительная коррекция пищевого рациона у нашего пациента способствовала достижению нормоурикемии. Наконец, последующее применение схемы десенсибилизации позволило возобновить прием аллопуринола в максимально допустимой в данном случае дозе. В результате частота и интенсивность приступов артрита у больного уменьшились, а показатели уратного обмена остались стабильно нормальными.

ЛИТЕРАТУРА

1. Weiss T.E., Segaloff A., Moore C. Gout and diabetes. *Metabolism*, 1957, 6, 103
2. Mikkelsen W.M. The possible association of hyperuricemia and/or gout with diabetes mellitus. *Arthr. Rheum.*, 1965, 8, 853-864
3. Berkowitz D. Gout, hyperlipidemia and diabetes interrelationships. *JAMA*, 1966, 197, 77-80
4. Denis G., Launay M.P. Carbohydrate intolerance in gout. *Metabolism*, 1969, 18, 770-775
5. Мадянов И.В., Балаболкин М.И., Григорьев А.А. Экспериментальная оценка диабетогенных эффектов мочевой кислоты. *Пробл. эндокринол.*, 1997, 1, 36-38
6. Faccini F., Ida Chen Y.D., Hollenbeck C.B., Reaven G.M. Relationship between resistance to insulin-mediated glucose uptake, urinary uric acid clearance and plasma uric acid concentration. *JAMA*, 1991, 266, 3008-3011
7. Vuorinen-Markkola H., Yki-Jarvinen H. Hyperuricemia and insulin resistance. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1994, 78(1), 25-29
8. Dessein P.H., Shipton E.A., Stanwix A.E. et al. Beneficial effects of weight loss associated with moderate calorie/carbohydrate restriction, and increased proportional intake of protein and unsaturated fat on serum urate and lipoprotein levels in gout: a pilot study. *Ann. Rheum. Dis.*, 2000, 59, 539-543

9. Borona E., Kiechl S., Willeit J. et al. Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders. *Diabetes*, 1998, 47, 1643-1649
10. Kahn A.M. Indirect coupling between sodium and urate transport in the proximal tubule. *Kidney Int*, 1989, 36, 378
11. Cogan M.G. Angiotensin II. A powerful controller of sodium transport in the early proximal tubule. *Hypertension*, 1990, 15, 451
12. Quinones-Galvan A., Ferrannini E. Renal effects of insulin in man. *J. Nephrol.*, 1997, 10(4), 188-191
13. Weinman E.J., Eknoyan G., Suki W.N. The influence of the extracellular fluid volume on the tubular reabsorption of uric acid. *J. Clin. Invest.*, 1975, 55, 283
14. Padova J., Patchefsky A., Onesti G. et al. The effect of glucose loads on renal uric acid excretion in diabetic patients. *Metabolism*, 1964, 13, 507-512
15. Herman J.B., Keynan A. Hyperglycemia and uric acid. *Isr. J. Med. Sci.*, 1969, 5, 1048-1052
16. Gotfredsen A., McNair P., Christiansen C., Transbol I. Renal hypouricaemia in insulin treated diabetes mellitus. *Clin. Chim. Acta*, 1982, 120(3), 355-361
17. Padova J., Bendersky G. Hyperuricemia in diabetic ketoacidosis. *New Eng. J. Med.*, 1962, 267, 550
18. Елисеев М.С., Барскова В.Г., Насонов Е.Л. с соавт. Особенности подагры, протекающей с сахарным диабетом 2 типа. *Клинич. геронтол.*, 2005, 4, 7-13
19. Fournier A.M., Gadia M.T., Kubrusly D.B. et al. Blood pressure, insulin, and glycemia in nondiabetic subjects. *Am. J. Med.*, 1986, 80, 861-864
20. Ferrannini E., Haffner S.M., Stern M.P. Insulin sensitivity and hypertension. *Hypertension*, 1990, 15, 169-173
21. Denker P.S., Pollok V.E. Fasting serum insulin levels in essential hypertension. A meta-analysis. *Arch. Intern. Med.*, 1992, 152, 1649-1655
22. Modan M., Halin H., Almog S. et al. Hyperinsulinemia: a link between hypertension, obesity and glucose intolerance. *J. Clin. Invest.*, 1985, 75, 809-817
23. Weidmann P., de Courten M., Bohlen L. Insulin resistance, hyperinsulinemia and hypertension. *J. Hypertens.*, 1993, 11, suppl. SP, S27-S38
24. Weidmann P., Ferrari P. Hypertension in the diabetic: central role of sodium. *Diabet. Care*, 1991, 14, 220-222
25. Singh S.K., Sarkar D., Agrawal J.K. Insulin resistance and urinary excretion of sodium in hypertensive patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *J. Assoc. Physicians India*, 1999, 47(7), 709-711
26. Morris A.D., Petrie J.R., Connell J.M.C. Insulin and hypertension. *J. Hypertens.*, 1994, 12, 633-642
27. Hall J.E., Summers R.L., Brands M.W. et al. Resistance to metabolic actions of insulin and its role in hypertension. *Am. J. Hypertens.*, 1994, 7, 772-788
28. Landsberg L., Young J.B. Insulin-mediated glucose metabolism in the relationship between dietary intake and sympathetic nervous system activity. *Int. J. Obes.*, 1985, 9, suppl.2, 63-68
29. Troisi R.J., Weiss S.T., Parker D.R. et al. Relationship of obesity and diet to sympathetic nervous system activity. *Hypertens.*, 1991, 17, 669-677
30. Randeree H.A., Omar M.A.K., Motala A.A., Seedat M.A. Effect of insulin therapy on blood pressure in NIDDM patients with secondary failure. *Diabet. Care*, 1992, 15, 1258-1263.
31. Alberti K.G., Zimmet P.Z. For the WHO Consultation. Definition, diagnosis, and classification of diabetes mellitus and its complications, part I: diagnosis and classification of diabetes mellitus: provisional report of a WHO consultation. *Diabet. Med.*, 1998, 15, 539-553
32. Зимин Ю.В. Происхождение, диагностическая концепция и клиническое значение синдрома инсулинорезистентности или метаболического синдрома X. *Кардиология*, 1998, 6, 71-81
33. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*, 2001, 285(19), 2486-2497
34. Hall A.P., Barry P.E., Dawber T.R., McNamara P.M. Epidemiology of gout and hyperuricemia: a long term population study. *Am. J. Med.*, 1967, 42, 27
35. Langford H.G., Blaufox M.D., Borhani N.O. et al. Is thiaside-produced uric acid elevation harmful? Analysis of data from the hypertension Detection and Follow-up Program. *Arch. Intern. Med.*, 1987, 147, 645
36. Campion E.W., Glynn R.J., DeLabry L.O. Asymptomatic hyperuricemia. Risk and consequences in the normative aging study. *Am. J. Med.*, 1982, 82, 421
37. Hepburn A.L., Kaye S.A., Feher M.D. Long-term remission from gout associated with fenofibrate therapy. *Clin. Rheumatol.*, 2003, 22, 73-76