

УДК 616-002.78:612.0153

**ПОДАГРА КАК ПРЕДИКТОР РАЗВИТИЯ
МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА**

Сафонова Светлана Григорьевна к.м.н.
*Городская больница №2 (КМЛДО),
Краснодар, Россия*

Дегтярь Наталья Николаевна
*Городская больница №2 (КМЛДО),
Краснодар, Россия*

Ткаченко Наталья Николаевна
*Городская больница №2 (КМЛДО),
Краснодар, Россия*

Иванчура Галина Сергеевна
*Городская больница №2 (КМЛДО),
Краснодар, Россия*

В статье представлен анализ взаимосвязи
метаболических нарушений у больных подагрой

Ключевые слова: ПОДАГРА, МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ
СИНДРОМ, МОЧЕВАЯ КИСЛОТА

UDK 616-002.78:612.0153

**THE GOUT AS A PREDICTOR OF METABOLIC
SYNDROME DEVELOPMENT**

Safonova Svetlana Grygorevna. MD.
*City Hospital №2 (KMTDU)
Krasnodar, Russia*

Degtyar' Natalya Nicolaevna
*City Hospital №2 (KMTDU)
Krasnodar, Russia*

Tkachenko Natalya Nikolaevna
*City Hospital №2 (KMTDU)
Krasnodar, Russia*

Ivanchura Galina Sergeevna
*City Hospital №2 (KMTDU)
Krasnodar, Russia*

The article presented the analysis of metabolic disorder
interrelations in gout patients.

Keywords: GOUT, METABOLIC SYNDROME, URIC
ACID

Под термином “метаболический синдром” (МС) понимают комплекс метаболических, гормональных и клинических нарушений, связанных с атеросклерозом. Основным признаком МС является абдоминальный тип ожирения – окружность талии более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин. Дополнительными критериями являются: артериальная гипертензия (АД выше 130/90 mmHg), нарушение липидного и углеводного обменов, инсулинорезистентность. Есть мнение, что свое место в этом ряду должны занимать подагра и гиперурикемия [26, 29].

В настоящее время все более актуальным становится вопрос: насколько «безвредна» бессимптомная гиперурикемия (ГУ) [1]. По мнению некоторых исследователей, повышение уровня мочевой кислоты крови (МК) может благоприятно влиять на организм. Например, Orowan E. утверждает, что по своей химической структуре МК сходна с триметилированным ксантин кофеином и поэтому способна повышать умственную и физическую работоспособность [33].

Многочисленные исследования в 1960-70-х годах подтверждали, что люди с ГУ отличаются более высоким интеллектом и быстротой реакции [8, 10, 36]. Однако в большинстве работ показан сравнительно небольшой биологический эффект, к тому же возможное влияние оказал социально-экономический статус участников. Тем не менее, эти исследования являются некоторым подтверждением умеренного нейростимулирующего действия мочевой кислоты.

Другим полезным свойством МК считается ее способность действовать в качестве антиоксиданта, блокирующего супероксиды, катализируемые железом окислительные реакции [4]. Ряд авторов свидетельствует, что повышение уровня МК может быть одним из ключевых антиоксидантов плазмы и предотвращать связанный со старением окислительный стресс, тем самым, способствуя продлению жизни [4]. Как показали исследования, инфузия МК повышает антиоксидантную активность сыворотки и улучшает функцию эндотелия [40]. Способность ГУ уменьшать пероксинитрит-

опосредованное образование нитротирозина свидетельствует о нейропротекторных свойствах МК, что особенно важно при рассеянном склерозе, болезни Паркинсона, инсульте и др. неврологических заболеваниях. По данным эпидемиологических исследований, лица с гиперурикемией значительно реже страдают рассеянным склерозом, болезнью Паркинсона и Альцгеймера, а инфузия МК может уменьшать неврологические проявления, вызванные экспериментальным путем (например, при экспериментальном аллергическом энцефаломиелите) [30]. Недавние исследования показали, что благоприятный эффект МК при этих состояниях связан скорее не с ее нитротирозин-подавляющим антиоксидантным действием, а со способностью блокировать гемато-энцефалический барьер или с воздействием на астроглиальные клетки [2, 37].

Наряду с данными о некотором положительном влиянии МК, большинство работ связывают ГУ с развитием кардиоваскулярных заболеваний и поражением почек [18].

По данным эпидемиологических исследований распространенность МС составляет в среднем около 24% и превышает 40% в возрастной группе старше 60 лет [13, 19]. Крупное эпидемиологическое исследование, проведенное в Финляндии в 1990-е гг., выявило наличие синдрома у 10% женщин и 15% мужчин при отсутствии нарушений углеводного обмена, но уже у 42% женщин и 64% мужчин с нарушенной толерантностью к глюкозе, а при сахарном диабете тип 2 (СД 2) – у 78% женщин и 84% мужчин [38]. Не менее часто встречается МС и в других Европейских странах, например, Греции (23,6%) [16].

Клиническое значение МС наглядно демонстрирует проспективное популяционное исследование, свидетельствующее о трехкратном повышении риска развития ишемической болезни сердца (ИБС) и инсультов, о почти шестикратном увеличении риска смерти от связанных с атеросклерозом кардио-васкулярных заболеваний в случае развития МС [25]. Причем уже к

середине XX века стало очевидно, что большинство (порядка 2/3) больных подагрой погибают от осложнений, ассоциированных с атеросклерозом [13].

Этот факт недавно был подтвержденный данными Framingham Study, показавшим, что риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных подагрой выше на 60%, что во многом объясняется частым выявлением у них других патологических состояний (ожирения, нарушений углеводного и липидного обменов, АГ), каждое из которых входит в состав МС и вносит свой вклад в развитие атеросклероза [24]. Наблюдение за 12866 мужчинами в течение 6,5 года показало, что при подагре независимо от других факторов риска возрастает вероятность острого инфаркта миокарда на 24,6%. Этот факт объясняется авторами работы влиянием ГУ [31].

Однако есть данные, что причинная роль ГУ в развитии фатальных осложнений сердечно-сосудистых заболеваний не столь значима, как предполагалось ранее. Анализ причин 1383 случаев смерти из популяции в 61 527 человек, наблюдаемой в течение 6 лет показал, что относительный риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний при наличии подагры был выше, чем у лиц с нормоурикемией в 1,97 раза, в то время, как только при ГУ этот показатель составил лишь 1,08 [32].

Именно влиянием метаболических нарушений на уратный обмен можно объяснить и отмеченный в последние десятилетия непрерывный рост заболеваемости подагрой. Более чем двукратное увеличение заболеваемости подагрой, регистрируемое в последние десятилетия, не связано ни с улучшением диагностики, ни с приемом мочегонных препаратов, а обусловлено наличием ожирения, АГ, СД 2, ИР и нарушений обмена липидов [6]. Сравнение двух групп больных подагрой, диагностированной в 80-е и 90-е годы, показало, что возраст дебюта заболевания всего за 10 лет наблюдений в среднем стал меньшим на 2,7%, и его снижение ассоциировалось с такими компонентами МС, как ожирение и гипертриглицеридемия [12]. Известно, что частота МС и его основных компонентов непрерывно увеличивается с возрастом и, казалось бы, следует ожидать аналогичной закономерности у

больных подагрой, однако по данным, основанным на обследовании более чем 200 больных подагрой, частота выявления МС и ИР у них не зависит от возраста.

Именно у самых молодых больных подагрой (до 40 лет) обнаруживалась наибольшая выраженность ожирения и гипертриглицеридемии, обуславливая, несмотря на увеличение с возрастом частоты АГ и СД 2, отсутствие возрастных отличий в частоте выявления у них МС и ИР.

Число крупных исследований, посвященных изучению МС при подагре, невелико, и все они свидетельствуют о высокой частоте МС у больных подагрой независимо от региона. Результаты ретроспективного анализа 8807 американцев в возрасте старше 20 лет в рамках исследовательской программы NHANES III показали, что частота МС у больных подагрой почти в 3 раза превышает таковую в популяции [13]. Эти данные позволяют предположить, что на период 2002г. у 50 млн. жителей Соединенных Штатов Америки присутствовал МС, 5,9 млн. страдали подагрой, а у 3,5 млн. из них – в сочетании с МС.

Схожие результаты получены и по данным других исследований. По данным Y.H. Rho с соавт. у 168 больных подагрой МС выявлялся в 8,4 раза чаще, чем в популяции (исследование проведено в Южной Корее): у 43,6% против 5,2%, а хотя бы два компонента МС в соответствии с критериями АТРШ выявлялись при подагре в 85,7% случаев [35]. По результатам исследования Vázquez-Mellado J.C. соавт. МС диагностировался у 82% больных подагрой мексиканцев, а при наличии ИБС (16% обследованных) МС и ИР выявлялись у всех больных [39]. Данные, полученные при обследовании 202 больных подагрой в Научно-исследовательском институте ревматологии РАМН (НИИР РАМН), продемонстрировали наличие МС у 67% из них. Из 202 больных подагрой только у 3 (1,5%) не был обнаружен хотя бы один диагностический критерий МС, а только один критерий выявлялся всего у 18 больных (8,9%) [17].

У большинства больных подагрой выявляется и инсулинорезистентность (ИР), один из основополагающих компонентов МС. По данным литературы частота выявления у больных подагрой ИР и гиперинсулинемии достигают, соответственно, 76% и 95% [17], что сопоставимо с частотой сочетания ИР с СД 2 и превышает таковую при АГ. Эти значения не уступают частоте выявления ИР при других метаболических заболеваниях. Так, по данным Е. Вогона и соавторов, у больных АГ ИР выявлялась в 58% случаев, при гипертриглицеридемии – у 84,2%, при снижении уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП) – у 88,1%, при нарушенной толерантности к глюкозе – у 65,9%, при сочетании с СД 2 – у 83,9%; в случае же наличия ГУ ИР выявлялась в 62,8% случаев [9]. Наличие прямой линейной зависимости между наличием ИР и выраженностью ГУ выявлено у больных подагрой [17].

К числу основных механизмов развития АГ и сердечно-сосудистых нарушений при подагре принадлежит ассоциация ИР с повышенной симпатической активностью, обуславливающей антинатрий-уретический эффект, активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), прессорное действие на стенки сосудов и их спазм, что увеличивает сердечный выброс и приводит к гиперволемии [20]. Гипоталамо-гипофизарная система активируется и под действием лептина, что приводит к гиперсимпатикотонии и повышению АД. [20, 28]. В результате развивающейся в этих условиях тканевой ишемии происходит стимулирование клеточного распада энергоемкой субстанции аденинтрифосфата до аденозина и ксантина и повышение выработки ксантиноксидазы. Под действием последней осуществляется расщепление ксантина, что приводит к гиперпродукции мочевой кислоты и свободных радикалов O_2 , особенно в условиях развития реперфузии при ишемическом повреждении [27, 34].

Увеличивается риск развития подагры и при ожирении, другом основополагающем компоненте МС [67]. Так, независимый от возраста

относительный риск развития подагры при ИМТ, равном всего 23-24,9 кг/м² составляет 1,40 по сравнению с ИМТ= 21-22,9 кг/м², при ИМТ= 25-29,9 кг/м² – уже 2,35, при ИМТ= 30-34,9 кг/м² – 3,26, а при ожирении II-III ст. (ИМТ> 35 кг/м²) он увеличивается в 4,41 раза [14].

Даже после снижения массы тела и исключения других факторов, способствующих развитию ГУ и подагры, в течение длительного времени этот риск сохраняется крайне высоким [14]. Предполагается, что при ожирении не только снижается почечная экскреция уратов, что можно отчасти объяснить гиперинсулинемией, но и значительно возрастает их продукция [16]. При висцеральном ожирении к опосредованному увеличению уровня МК может приводить и его роль в обмене липидов. Именно этот тип ожирения, обусловленный избыточным отложением жировой ткани в области сальника и брыжейки, значительно в большей степени ассоциируется с синдромом ИР и его клиническими проявлениями [3]. Это происходит по причине высокой плотности у висцеральных адипоцитов, по сравнению с адипоцитами глутеофemorальной области, рецепторов к кортикостероидам, андрогенам и β -адренорецепторам, а также снижения у них числа α -адренорецепторов [5].

Таким образом, в настоящее время, опираясь на результаты многочисленных исследований, подагру можно рассматривать как предиктор развития кардио-васкулярной патологии. Поскольку в основе данного заболевания лежат многофакторные изменения обменных процессов в организме, способствующие нарушению пуринового обмена и влекущие за собой развитие МС и связанных с ним патологических состояний.

Литература.

1. *Елисеев М.С., Барскова В.Г., Насонова В.А.* Клиническое значение метаболического синдрома при подагре. *Клин. геронтология* 2006; 2: 29-33.
2. *Ильиных Е.В., Барскова В.Г., Александрова Е.Н. и др.* С-реактивный белок при подагрическом артрите: связь с кардиоваскулярной патологией // *Научно-практическая ревматология*. 2005; 6: 33-37.
3. *Abate N.* Insulin resistance and obesity: The role of fat distribution pattern // *Diabetes Care*, 1996; 19: 292-294.
4. *Ames BN, Cathcart R, Schwiers E, Hochstein P.* Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant- and radical-caused aging and cancer: a hypothesis // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1981; 78: 6858-62.
5. *Aner P.* Catecholamine-induced lipolysis in obesity // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 1999; 23 (Suppl. 1): 10-13.
6. *Arromdee E., Michet C. J., Crowson C. S. et al.* Epidemiology of Gout: Is the Incidence Rising? // *J. Rheum.*, 2002; 29: 2403-2406.
7. *Athyros V.G., Bouloukos V.I., Pehlivanidis A.N. et al.* The prevalence of the metabolic syndrome in Greece: the MetS-Greece Multicentre Study // *Diabetes Obes. Metab.*, 2005; 7(4): 397-405.
8. *Bloch S., Brackenridge C.J.* Psychological, performance and biochemical factors in medical students under examination stress // *J. Psychosom. Res.*, 1972; 16: 25-33.
9. *Borona E., Kiechl S., Willeit J. et al.* Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders // *Diabetes*, 1998; 47: 1643-1649.
10. *Brooks GW, Mueller E.* Serum urate concentrations among university professors; relation to drive, achievement, and leadership // *JAMA*, 1966; 195: 415-8.
11. *Canatan H., Bakan I., Akbulut M. et al.* Comparative analysis of plasma leptin levels in both genders of patients with essential hypertension and healthy subjects // *Endocr. Res.*, 2004; 30: 95-105.
12. *Chen S.Y., Chen C.L., Shen M.L. et al.* Trends in the manifestations of gout in Taiwan // *Rheumatology (Oxford)*, 2003; 42: 1529-1533.
13. *Choi H. K., Ford E. S., Li C., Curhan G.* Prevalence of the Metabolic Syndrome in Patients With Gout: The Third National Health and Nutrition Examination Survey. // *Arthritis. Rheum.*, 2007; 57: 109-115.
14. *Choi H., Atkinson K., Karlson E., Curhan G.* Obesity, weight change, hypertension, diuretic use, and risk of gout in men // *Arch. Intern. Med.*, 2005; 165: 742-748.
15. *Dessein P.H., Stanwix A.E., Shipton E.A. et al.* Dislipidemia and insulin resistance in gout: sufficiently common to be considered in the evaluation and management of every patient. III African League Against Rheumatism (AFLAR) Conference. Cape Town, South Africa, September 1999. Cape Town: Ukenza 1999.
16. *Dessein P., Shipton E., Stanwix A. 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.
17. *Eliseev M.S., Barskova V.G., Nasonova V.A., Nasonov E.L.* Insulin resistance syndrome in patients with gout and its influence on uric acid concentration and severity of arthritis // *Ann. Rheum. Dis.*, 2006; 65(Suppl II): 432.
18. *Facchini F., Chen I.Y.D., Hollenbeck C.B., Reaven G.M.* Relationship between resistance to insulin mediated glucose uptake, urinary acid clearance and plasma uric acid concentration // *JAMA*, 1991; 266: 3008-3011.
19. *Ford E. S., Giles W. H., Dietz W. H.* Prevalence of the Metabolic syndrome among US Adults. Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey // *JAMA.*, 2002; 287: 356-359.

20. Galvan A. O., Ferrannimi E. Renal effect of insulin in man // *J. Nephrol.*, 1997; 10(4): 188-191.
21. Galvan A. O., Ferrannimi E. Renal effect of insulin in man // *J. Nephrol.*, 1997; 10(4): 188-191. Griebisch A., Zollner N. Effect of ribonucleotides given orally on uric acid production in man // *Adv. Exp. Med. Biol.*, 1974; 4: 4.
22. Goodpaster B.H., Thaete F.L., Kelley D.E. Thigh adipose tissue distribution is associated with insulin resistance in obesity and in type II diabetes mellitus // *Am. J. Clin. Nutr.*, 2000; 71: 885-892.].
23. Griebisch A., Zollner N. Effect of ribonucleotides given orally on uric acid production in man // *Adv. Exp. Med. Biol.*, 1974; 4: 4.
24. Gutman A. B. Views on the pathogenesis and management of primary gout // *J. Bone Joint. Surg.*, 1972; 54A: 357-372.
25. Isomaa B., Almgren P., Tuomi T. et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome // *Diabetes Care*, 2001; 24(4): 683–689.
26. Joynton R.J., Kivlighn S. Et al. Reappraisal of the pathogenesis and consequences of hypertension, cardiovascular disease and renal disease // *Am. J. Kidney Dis.*, 1999; 33: 225-234.
27. Johnson R.J., Kang D.H., Feig D. Et al. Is There a pathogenetic Role for uric Acid in Hypertension and Cardiovascular and Renal Disease? // *Hypertension*, 2003; 41: 1183-1190.
28. Kabonits M. Trainer P.J., Little J.A. leptin levels do not change acutely with food administration in normal or obese subjects, but are negatively correlated with pituitary-adrenal activity // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, 1997; 46 (6): 751-757
29. *Kidney Dis.*, 1999; 33: 225-234. Zavaroni I., Mazza S., Fatuzzi M. Changes in insulin and lipid metabolism in males with asymptomatic hyperuricaemia // *J. Intern. Med.*, 1993; 234 (1): 25-30.
30. Kutzing M.K., Firestein B.L.. Altered uric acid levels and disease states // *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2008; 324: 1-7.
31. Krishnan E., Baker J.F., Furst D.E. et al. Gout and the risk of myocardial infarction // *Arthr. Rheum.*, 2006; 54(8): 2688-2696.
32. Kuo C.F., See L.C., Luo S.F. et al. Gout: an independent risk factor for all-cause and cardiovascular mortality // *Rheumatology (Oxford)*, 2010; 49(1): 141-146.
33. Lehto S., Niskanen L., Ronnema T., Laakso M. Serum uric acid is a strong predictor of stroke in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus // *Ann. Epidemiol.*, 1996; 6:331-340.
34. Leyva F., Anker S., Swan J. W. et al. Serum Uric Acid as an index of impaired oxidative metabolism in chronic heart failure // *Eur. Heart. J.*, 1997; 8: 858-865
35. Rho Y.H., Choi S.J., Lee Y.H. et al. The Prevalence of Metabolic Syndrome in Patients with Gout: A Multicenter Study. // *J. Korean Med. Sci.*, 2005; 20: 1029-1033.
36. Stetten D. Jr., Hearon J.Z. Intellectual level measured by army classification battery and serum uric acid concentration // *Science*, 1959; 129: 1737.
37. Spranger J., Kroke A., Mohlig M. et al. Inflammatory Cytokines and the Risk to Develop Type 2 Diabetes. Results of the Prospective Population-Based European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study // *Diabetes*, 2003; 52: 812-817.
38. Vanhala M.G., Pitkajarvi T.K., Kumpusalo E.J. et al. Metabolic syndrome in middle-aged Finnish population // *J. Cardiovasc., Risk*. 1997; 4:291-295.
39. Vázquez-Mellado J., Garsía C.G., Vázquez S.G. et al. Metabolic syndrome and ischemic heart disease in gout // *J. Clin. Rheumatol.*, 2004; 10(3): 105-109.

40. *Waring W.S., McKnight JA, Webb D.J., Maxwell S.R.* Uric acid restores endothelial function in patients with type 1 diabetes and regular smokers // *Diabetes.*, 2006; 55: 3127-32.