

УРОВНИ АДИПОНЕКТИНА, ЛЕПТИНА, РЕЗИСТИНА И ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ПОДАГРОЙ И ЕЕ СОЧЕТАНИЕМ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2

А. Вербовой, доктор медицинских наук, профессор,
И. Цанав,
Н. Вербовая, доктор медицинских наук, профессор,
Р. Галкин, доктор медицинских наук, профессор
Самарский государственный медицинский университет
E-mail: andrey.vverbovoy@rambler.ru

Приведены результаты изучения концентрации адипокинов, гормонально-метаболические показатели у пациентов с подагрой и ее сочетанием с сахарным диабетом типа 2. В обеих группах больных выявлены гиперлептинемия, гиперрезистинемия, гипoadипонектинемия, выраженная инсулинорезистентность, сопровождающаяся компенсаторной гиперинсулинемией, атерогенная дислипидемия.

Ключевые слова: адипонектин, лептин, резистин, инсулинорезистентность, сахарный диабет типа 2, подагра.

Подагра — системное тофусное заболевание, развивающееся в связи с воспалением в органах и системах вследствие отложения кристаллов моноурата натрия из-за гиперурикемии, обусловленной внешнесредовыми и (или) генетическими факторами [1]. В последние годы накоплено достаточно данных о существовании ассоциации между гиперурикемией, ожирением, сахарным диабетом типа 2 (СД2), нарушением липидного обмена и эссенциальной гипертензией. Сочетание перечисленных заболеваний объединено термином «метаболический синдром», основной составляющей которого считают инсулинорезистентность (ИР) и как следствие — гиперинсулинемию [2].

Сведения о частом сочетании подагры с нарушениями углеводного обмена появились довольно давно. В последние десятилетия отмечается непрерывный рост заболеваемости подагрой, что можно объяснить влиянием метаболических нарушений на пуриновый обмен [3].

Целью исследования было оценить взаимосвязь между содержанием адипокинов и ИР у больных подагрой и при ее сочетании с СД2.

Обследованы 46 мужчин в возрасте от 41 до 70 лет. В 1-ю группу вошли 25 пациентов с подагрой, средний возраст которых составил $59,52 \pm 1,27$ года, индекс массы тела (ИМТ) — $32,31 \pm 0,88$ кг/м², во 2-ю — 21 пациент с сочетанием подагры и СД2; в этой группе средний возраст — $57,57 \pm 1,44$ года, ИМТ — $33,35 \pm 1,04$ кг/м². Контрольную группу составили 40 практически здоровых мужчин, подразделенных на 2 подгруппы: младшую, в которую вошли 20 мужчин в возрасте в среднем $21,03 \pm 0,15$ года с ИМТ, равным $23,14 \pm 0,35$ кг/м², и старшую — 20 человек в возрасте в среднем $51,31 \pm 1,34$ года с ИМТ, равным $25,96 \pm 0,47$ кг/м².

СД2 диагностировали на основании критериев ВОЗ (2013) [4], диагноз подагры ставил врач-ревматолог, исходя из критериев, разработанных S. Wallace и соавт. (1977) [5] и утвержденных ВОЗ в 2000 г. Все больные СД2 на момент обследования получали таблетированную сахароснижающую терапию и у всех определяли антропометрические показатели: рост, массу тела, окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ), соотношение ОТ/ОБ, рассчитывали ИМТ по формуле: масса тела (кг)/рост (м)². ИМТ 25,0–29,9 кг/м² расценивали как избыточную массу тела, 30,0–34,9 кг/м² — как ожирение I степени, 35,0–39,9 кг/м² — как ожирение II степени, ≥ 40 кг/м² — как ожирение III степени. ОТ >94 см, отношение ОТ/ОБ >0,95 и отложение жира в области живота соответствовали висцеральному типу ожирения, ОТ <94 см, отношение ОТ/ОБ <0,95 и преимущественное отложение жира на бедрах, ягодицах и в области грудных желез — глютеофemorальному типу ожирения.

У всех пациентов кровь для анализа брали из локтевой вены утром натощак. Гликемию в плазме венозной крови определяли глюкозооксидазным методом на биохимическом анализаторе Erba XL-200 (Erba Lachema, Чехия). Уровень иммунореактивного инсулина (ИРИ) исследовали методом иммуноферментного анализа (ИФА) на аппарате Architect i1000SR (Abbot, Германия). ИР оценивали по показателю НОМА-IR, который рассчитывали по формуле: НОМА-IR = ИРИ × гликемия натощак / 22,5. При НОМА-IR >2,77 констатировали ИР. Уровни адипонектина, лептина и резистина в сыворотке крови определяли методом ИФА на аппарате Expert Plus (Asys, Австрия), показатели липидного спектра крови (уровни общего холестерина — ХС, ХС липопротеидов низкой плотности — ХС ЛПНП, триглицеридов, ХС липопротеидов высокой плотности — ХС ЛПВП), а также уровень мочевой кислоты — спектрофотометрическим методом на биохимическом анализаторе Screen Master Plus (Hospitex diagnostic, Швейцария).

При статистической обработке данных применяли t-критерий Стьюдента (при неизвестной дисперсии), однофакторный многомерный дисперсионный анализ. Проводили проверку выборки на нормальность по критерию согласия Колмогорова—Смирнова. Рассчитывали показатели дескриптивной статистики: среднее арифметическое и его ошибку ($M \pm m$), среднеквадратичное отклонение среднего арифметического (σ). При проверке всех гипотез использовали уровень значимости $p=0,05$. Статистическую обработку результатов производили с помощью Microsoft Excel для Windows.

В табл. 1 представлены результаты антропометрического обследования. У обследованных обеих групп был достоверно повышен ИМТ, который соответствовал I степени ожирения. ОТ у них была >94 см, а отношение ОТ/ОБ — >0,95, что позволило диагностировать висцеральный тип ожирения.

Как видно из табл. 2, у больных подагрой и при сочетании СД2 и подагры содержание триглицеридов было достоверно выше, чем в обеих контрольных подгруппах. Уровень общего ХС значимо выше у мужчин с подагрой, чем в младшей контрольной подгруппе. У пациентов с СД2 и подагрой выявлен также более высокий уровень общего ХС, чем в младшей и старшей контрольных подгруппах, но, по-видимому, из-за разброса данных этот результат не достиг статистической значимости. На фоне практически не отличающихся от контрольных уровней ХС ЛПВП и ХС ЛПНП выявлена тенденция к повышению коэффициента атерогенности (КА).

Анализ показателей углеводного обмена позволил выявить достоверное повышение гликемии в сравнении с млад-

шей контрольной подгруппой не только у обследованных с сочетанием СД2 и подагры, но и только с подагрой (табл. 3).

У больных подагрой, СД2 и подагрой установлена ИР, которая была максимально выражена при сочетании этих заболеваний. Аналогичные результаты были получены В.Г. Барсковой и соавт. (2004–2007), М.С. Елисеевым и соавт. (2005) [6–10]. Результаты этих работ свидетельствуют о наличии у

пациентов с подагрой ИР, которая сопровождалась компенсаторной гиперинсулинемией.

У больных подагрой и с сочетанием подагры с СД2 содержание мочевой кислоты в крови было достоверно выше, чем у лиц младшей контрольной подгруппы (табл. 4). Достоверных различий между группами больных по этому показателю не выявлено ($p > 0,05$).

Жировая ткань является эндокринным органом; в ней секретируется ряд метаболитически активных пептидов, к которым относятся адипонектин, лептин, резистин и др. [11]. Полученные нами данные (табл. 5) свидетельствуют о повышении уровня лептина в сравнении с таковым в младшей и старшей контрольных подгруппах у мужчин не только с подагрой, но и при ее сочетании с СД2. Содержание же адипонектина у больных подагрой было достоверно ниже, чем в обеих контрольных подгруппах. У больных же с сочетанием подагры и СД2 уровень этого адипокина был значимо ниже только в сравнении с таковым в младшей контрольной подгруппе. Отсутствие различий со старшей контрольной подгруппой можно объяснить, по-видимому, разбросом данных. У пациентов с подагрой на фоне гиперлептинемии и гипoadипонектинемии выявлен достоверно более высокий уровень резистина, чем в обеих контрольных подгруппах, а в группе с сочетанием заболеваний этот показатель статистически значимо превышал таковой только в старшей контрольной подгруппе.

Выявлена отрицательная корреляция между концентрацией лептина и уровнем адипонектина: $r = -0,505$; $p = 0,010$ в группе больных подагрой; $r = -0,471$, $p = 0,031$ в группе пациентов с сочетанием СД2 и подагры.

В группах пациентов с подагрой, а также с сочетанием подагры и СД2 выявлены положительные корреляции между уровнем мочевой кислоты и концентрацией резистина (соответственно $r = 0,419$; $p = 0,037$ и $r = 0,514$; $p = 0,017$). По-видимому, повышение уровня резистина влияет на увеличение концентрации мочевой кислоты.

Таблица 1
Антропометрические показатели обследованных (M±m)

Показатель	Младшая контрольная подгруппа (0)	Старшая контрольная подгруппа (1)	Больные подагрой; n=25 (2)	Больные СД2 и подагрой; n=21 (3)
ИМТ, кг/м ²	23,14±0,35	25,96±0,47	32,31±0,88 $p_{0-2} < 0,001$ $p_{1-2} < 0,001$	33,35±1,04 $p_{0-3} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,460$
ОТ, см	79,84±0,84	83,50±2,24	109,64±2,49 $p_{0-2} < 0,001$ $p_{1-2} < 0,001$	109,69±2,98 $p_{0-3} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} = 1,000$
ОБ, см	90,60±0,98	99,94±1,31	109,28±2,12 $p_{0-2} < 0,001$ $p_{1-2} = 0,006$	108,43±2,02 $p_{0-3} < 0,001$ $p_{1-3} = 0,012$ $p_{2-3} = 1,000$
ОТ/ОБ	0,89±0,01	0,93±0,01	1,00±0,01 $p_{0-2} < 0,001$ $p_{1-2} = 0,001$	1,01±0,01 $p_{0-3} < 0,001$ $p_{1-3} = 0,001$ $p_{2-3} = 0,536$

Примечание. Здесь и в табл. 2–5 – достоверность различий: p_{0-2} – между показателями младшей подгруппы контроля и пациентов с подагрой; p_{0-3} – между показателями младшей подгруппы контроля и пациентов с сочетанием СД2 и подагры; p_{1-2} – между показателями старшей подгруппы контроля и пациентов с подагрой; p_{1-3} – между показателями старшей подгруппы контроля и пациентов с сочетанием СД2 и подагры; p_{2-3} – между показателями групп пациентов с подагрой и при сочетании СД2 и подагры.

Таблица 2
Показатели липидного обмена у обследованных (M±m)

Показатель	Младшая контрольная подгруппа (0)	Старшая контрольная подгруппа (1)	Больные подагрой; n=25 (2)	Больные СД2 и подагрой; n=21 (3)
Уровень: общего ХС, ммоль/л	4,89±0,05	5,48±0,26	5,42±0,20 $p_{0-2} = 0,019$ $p_{1-2} = 0,866$	5,82±0,33 $p_{0-3} = 0,064$ $p_{1-3} = 0,777$ $p_{2-3} = 0,675$
триглицеридов, ммоль/л	1,19±0,02	1,38±0,08	2,24±0,22 $p_{0-2} < 0,001$ $p_{1-2} = 0,003$	2,78±0,34 $p_{0-3} < 0,001$ $p_{1-3} = 0,002$ $p_{2-3} = 0,256$
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,09±0,01	1,14±0,03	1,08±0,04 $p_{0-2} = 0,502$ $p_{1-2} = 0,375$	1,02±0,07 $p_{0-3} = 0,897$ $p_{1-3} = 0,817$ $p_{2-3} = 0,738$
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,20±0,06	3,70±0,26	3,33±0,19 $p_{0-2} = 0,829$ $p_{1-2} = 0,389$	3,53±0,26 $p_{0-3} = 0,715$ $p_{1-3} = 0,547$ $p_{2-3} = 0,724$
КА	3,49±0,06	3,88±0,34	4,42±0,44 $p_{0-2} = 0,298$ $p_{1-2} = 0,689$	5,77±0,86 $p_{0-3} = 0,461$ $p_{1-3} = 0,832$ $p_{2-3} = 0,716$

Таким образом, обследование выявило у пациентов с подагрой и при ее сочетании с СД2:

- атерогенную дислипидемию: повышение уровня общего ХС, триглицеридов, а также КА;
- ИР, максимально выраженную при сочетании заболеваний и сопровождающуюся компенсаторной гиперинсулинемией;
- гиперлептемию, гиперрезистинемию и гипoadипонектинемию.

Литература

1. Насонова В.А., Барскова В.Г. Ранние диагностика и лечение подагры – научно обоснованное требование улучшения трудового и жизненного прогноза больных // Научно-практическая ревматология. – 2004; 1: 5–7.
2. Елисеев М.С., Барскова В.Г., Насонов Е.Л. и др. Особенности подагры, протекающей с сахарным диабетом II типа // Клин. геронтол. – 2005; 4: 7–13.
3. Arromdee E., Michet C., Crowson C. et al. Epidemiology of Gout: Is the Incidence Rising? // J. Rheum. – 2002; 29: 2403–6
4. Дедов И.И., Шестакова М.В. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Изд. 6-е / М., 2013; 118 с.
5. Wallace S., Robinson H., Masi A. et al. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout // Arthr. Rheum. – 1977; 20: 895.
6. Барскова В.Г., Елисеев М.С., Насонов Е.Л. и др. Синдром инсулинорезистентности у больных подагрой и его влияние на формирование клинических особенностей болезни // Тер. арх. – 2004; 76 (5): 51–6.
7. Барскова В.Г., Елисеев М.С., Насонов Е.Л. и др. Применение метформина (Сиофор®) у пациентов с подагрой и инсулинорезистентностью (предварительные данные 6-месячного наблюдения) // Тер. арх. – 2005; 77 (12): 44–9.
8. Барскова В.Г., Ильиных Е.В., Елисеев М.С. и др. Кардиоваскулярный риск у больных подагрой // Ожирение и метаболизм. – 2006; 3: 40–4.
9. Барскова В.Г., Елисеев М.С., Зиллов А.В. и др. Влияние гипергликемии и гиперинсулинемии на уровень мочевой кислоты и течение артрита у больных подагрой с сахарным диабетом 2 типа // Ожирение и метаболизм. – 2007; 1: 19–23.
10. Елисеев М.С., Барскова В.Г., Насонов Е.Л. и др. Особенности подагры, протекающей с сахарным диабетом II типа // Клин. геронтол. – 2005; 11 (4): 7–13.
11. Соломонова Е., Вербовой А. Жировая ткань и адипокины / LAP Saarbrücken: LAMBERT Academic Publishing, 2012; 115 p.

Таблица 3

Показатели углеводного обмена у обследованных (M±m)

Показатель	Младшая контрольная подгруппа (0)	Старшая контрольная подгруппа (1)	Больные подагрой; n=25 (2)	Больные СД2 и подагрой; n=21 (3)
Гликемия натощак, ммоль/л	4,42±0,05	5,06±0,07	5,82±0,22 p ₀₋₂ <0,001 p ₁₋₂ =0,068	8,61±0,62 p ₀₋₃ <0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,001
Инсулин, мкЕд/л	8,06±0,31	6,98±0,30	15,14±1,56 p ₀₋₂ <0,001 p ₁₋₂ <0,001	24,02±2,93 p ₀₋₃ <0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ =0,008
НОМА-IR	1,59±0,07	1,57±0,08	3,92±0,51 p ₀₋₂ <0,001 p ₁₋₂ <0,001	9,97±1,83 p ₀₋₃ <0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ =0,001

Таблица 4

Уровень мочевой кислоты в крови обследованных (M±m)

Показатель	Младшая контрольная подгруппа (0)	Старшая контрольная подгруппа (1)	Больные подагрой; n=25 (2)	Больные СД2 и подагрой; n=21 (3)
Уровень мочевой кислоты, ммоль/л	187,70±18,68	300,90±8,48	326,92±19,95 p ₀₋₂ <0,001 p ₁₋₂ =0,942	321,81±24,50 p ₀₋₃ =0,002 p ₁₋₃ =0,800 p ₂₋₃ =0,757

Таблица 5

Содержание адипокинов в крови обследованных (M±m)

Показатель	Младшая контрольная подгруппа (0)	Старшая контрольная подгруппа (1)	Больные подагрой; n=25 (2)	Больные СД2 и подагрой; n=21 (3)
Адипонектин, мкг/мл	12,19±0,36	10,92±0,12	9,25±0,51 p ₀₋₂ <0,001 p ₁₋₂ =0,016	9,66±0,86 p ₀₋₃ =0,011 p ₁₋₃ =0,375 p ₂₋₃ =0,974
Лептин, нг/мл	3,30±0,15	9,03±1,66	25,81±2,71 p ₀₋₂ <0,001 p ₁₋₂ <0,001	30,74±2,09 p ₀₋₃ <0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ =0,069
Резистин, нг/мл	7,53±0,47	6,45±0,57	9,68±0,65 p ₀₋₂ =0,026 p ₁₋₂ =0,004	9,65±0,88 p ₀₋₃ =0,172 p ₁₋₃ =0,010 p ₂₋₃ =0,938

THE LEVELS OF ADIPONECTIN, LEPTIN, RESISTIN, AND INSULIN RESISTANCE IN PATIENTS WITH GOUT AND ITS CONCURRENCE WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Professor A. Verbovoy, MD; I. Tsanova; Professor N. Verbovaya, MD
Samara State Medical University

The paper gives the results of investigating adipokine concentrations and hormonal and metabolic indicators in patients with gout and its concurrence with type 2 diabetes mellitus. Hyperleptinemia, hyperresistinemia, hypoadiponectinemia, obvious insulin resistance accompanied by compensatory hyperinsulinemia, as well as atherogenic dyslipidemia have been found in both groups of patients.

Key words: adiponectin, leptin, resistin, insulin resistance, type 2 diabetes mellitus, gout.