

А.О. Черняєва*, 
М.Р. Микитюк, 
Ю.І. Караченцев 

АНАЛІЗ ПАРАМЕТРІВ ПУРИНОВОГО МЕТАБОЛІЗМУ В ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України»

вул. Алчевських, 10, Харків, 61002, Україна

SI «V. Danilevsky Institute for endocrine pathology problems of the National Academy of Medical sciences of Ukraine»

Alchevskyykh str. 10, Kharkiv, 61002, Ukraine

*e-mail: annakholodnaja2008@gmail.com

Цитування: *Медичні перспективи*. 2023. Т. 28, № 4. С. 4-12

Cited: *Medicin perspective*. 2023;28(4):4-12

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, ожиріння, сечова кислота, пуриновий метаболізм

Key words: type 2 diabetes, obesity, uric acid, purine metabolism

Реферат. Аналіз параметрів пуринового метаболізму в пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу. Черняєва А.О., Микитюк М.Р., Караченцев Ю.І. Метою дослідження було проведення комплексного аналізу стану пуринового метаболізму та оцінка його особливостей у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу з урахуванням клініко-метаболического поліморфізму захворювання. Обстежено 327 пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу (144 чоловіки й 183 жінки) віком $57,8 \pm 10,1$ року, середня тривалість захворювання – $9,3 \pm 7,3$ року. Усі обстежені отримували пероральну цукрознижувальну терапію. Визначали антропометричні показники, показники вуглеводного обміну, концентрацію креатиніну, сечової кислоти, параметри ліпідного спектра крові, пуринових основ, активність ксантиноксидази і гіпоксантин-гуанін-фосфорибозилтрансферази в крові, екскрецію сечової кислоти і креатиніну. Розраховували ренальний кліренс сечової кислоти, фракційний кліренс сечової кислоти, сумарну каналъцеву реабсорбцію сечової кислоти та коефіцієнт повної деградації пуринових основ. Статистичний аналіз даних був проведений з використанням програмного забезпечення "Statgraphics Centurion 18.0" для отримання точних результатів. У результаті проведеного дослідження встановлено, що в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу висока інтенсивність пуринового катаболізму зумовлена зниженням асиміляції, підвищенням окиснення пуринових основ за рахунок активації ксантиноксидази та зниженням їх реутилізації шляхом пригнічення активності гіпоксантин-гуанін-фосфорибозилтрансферази. У структурі порушень пуринового метаболізму в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу домінують гіперурикемія (28,0%), посиленій ренальний кліренс сечової кислоти (62,3%), підвищення коефіцієнта повної деградації пуринових основ (41,6%), активності ксантиноксидази (38,8%) та пригнічення активності гіпоксантин-гуанін-фосфорибозилтрансферази (50,3%). У понад 50% досліджуваних виявлено високі концентрації пуринових основ у крові. Встановлено, що концентрації пуринових основ у крові пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу тісно корелюють між собою і з активністю ксантиноксидази та не корелюють з рівнем урикемії, рівень урикемії не корелює з рівнем екскреції сечової кислоти. Тобто концентрація сечової кислоти в крові пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу необ'єктивно відображає її вироблення в організмі. Посилення пуринового катаболізму в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу асоційовано зі станом ожиріння, дисліпідемією і довгостроковою компенсацією обміну вуглеводів; у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу та ожирінням гіперурикемія асоціюється зі значуще нижчими ренальним кліренсом сечової кислоти і фракційним кліренсом сечової кислоти та активацією анаболічного шляху депонування пуринових основ.

Abstract. Analysis of parameters of purine metabolism in patients with diabetes mellitus type 2. Chernyaeva A.O., Mykytyuk M.R., Karachentsev Yu.I. The aim of this research is to comprehensively analyze the current state of purine metabolism as well as assess its features in patients with diabetes mellitus type 2, taking into account the clinical and metabolic polymorphism of the disease. The authors examined 327 patients with diabetes mellitus type 2 (144 men and 183 women), a group of individuals with an average age of 57.8 ± 10.1 years. The average duration of the disease was (9.3 ± 7.3) years. All subjects received oral hypoglycemic therapy. The researchers determined anthropometric indicators, indicators of carbohydrate metabolism, concentration of creatinine, uric acid, parameters of the blood lipid spectrum, purine bases, activity of xanthine oxidase and hypoxanthine-guanine-phosphoribosyltransferase in the blood. In the course of the study the authors verified excretion of uric acid and creatinine renal uric acid, fractional clearance of uric acid, total tubular reabsorption of uric acid and coefficient of complete degradation of purine bases. Using the software complex "Statgraphics Centurion 18.0", we statistically analyzed the obtained data. The research showed that a decrease in assimilation, increased oxidation of purine bases due to the activation of xanthine oxidase, and a decrease in their reutilization by inhibiting the activity of hypoxanthine-guanine-phosphoribosyltransferase cause the high intensity of purine

catabolism in patients with diabetes mellitus type 2. Hyperuricemia (28.0%), increased creatinine renal uric acid (62.3%), increased coefficient of complete degradation of purine bases (41.6%), activity of xanthine oxidase (38.8%) and inhibition of hypoxanthine-guanine-phosphoribosyltransferase activity (50.3%) dominate in the structure of disorders of purine bases in patients with diabetes mellitus type 2. We found that more than 50% of the subjects had high concentrations of purine bases in the blood. Purine bases concentrations in the blood of patients with diabetes mellitus type 2 closely correlate with each other and with the activity of xanthine oxidase and do not correlate with the level of uricemia, the level of uricemia does not correlate with the level of uric acid excretion. That is, the concentration of uric acid in the blood of patients with diabetes mellitus type 2 does not objectively reflect its production in the body. Patients with diabetes mellitus type 2 with obesity associate hyperuricemia with significantly lower creatinine renal uric acid and fractional clearance of uric acid as well as activation of the anabolic pathway of purine bases deposition.

Сечова кислота (СК) є кінцевим продуктом пуринового метаболізму (ПМ) у людини. У фізіологічних умовах існує динамічна рівновага між синтезом й екскрецією (нирки, кишечник) СК в організмі людини [1]. У разі дисбалансу можливе виникнення гіперурикемії (ГУ). За результатами дослідження населення ГУ встановлено як фактор ризику для цукрового діабету 2-го типу (ЦД2) [2, 3]. ГУ асоційована як з інсулінорезистентністю (ІР) [4], так і з дисфункцією β -клітин острівців Лангерганса [5, 6]. Факіні Ф. та співав. встановлено, що в здорових осіб ре-нальний кліренс сечової кислоти (РК_{СК}) зменшується пропорційно зростанню ІР, що призводить до підвищення концентрації СК в крові [7]. Це дозволило авторам висунути гіпотезу, що модуляція концентрації СК в крові ІР здійснюється на рівні нирок.

У результаті проведених досліджень на популяційному рівні було з'ясовано, що порушення ПМ асоційовані з різного ступеня вираженості порушеннями глюкозного гомеостазу [8]. Визначено, що основними предикторами формування порушень ПМ є ожиріння, дисліпідемія та гіперінсулінемія. Доведено, що вже на етапі гіперглікемії натще і порушення толерантності до глюкози порушення ПМ асоційовані з активацією перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) [9]. Так, у представників випадкової популяційної вибірки за наявності ГУ концентрації проміжних і кінцевих продуктів ПОЛ у крові виявилися значуще вищими, ніж в осіб з нормоурикемією, а максимальна інтенсивність ПОЛ спостерігалася в осіб з ГУ і порушеннями глюкозного гомеостазу. Іншими словами, кореляція, спостережена між порушеннями ПМ та активацією ПОЛ випадково сформованої популяційної вибірки, свідчить про те, наскільки ПМ інтегрований у гормонально-метаболичні порушення з діабетогенними та атерогенними тенденціями. Це підкреслює тісний зв'язок патології, пов'язаної з ПМ. З огляду на вищезазначене представляють інтерес особливості ПМ у пацієнтів із ЦД2 з урахуванням його клініко-метаболичного поліморфізму (наявність/відсутність ожиріння, дисліпідемії).

Мета дослідження – проведення комплексного аналізу стану ПМ та оцінка його особливостей у пацієнтів із ЦД2 з урахуванням клініко-метаболичного поліморфізму захворювання.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Дослідження проводилося на базі клініки ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України» (ДУ ШЕП) відповідно до законодавства України та Гельсінської декларації про принципи прав людини. Дизайн дослідження, інформація для пацієнтів та форма згоди на участь у дослідженні були переглянуті та затверджені Комісією з питань етики ДУ ШЕП, витяг з протоколу засідання № 3 від 20.10.2022 р. Рішення про участь у дослідженні було ухвалено автономно та добровільно, що підтверджується підписом на документі з інформованої згоди. Кожний хворий міг перервати участь у дослідженні без пояснення причини, що не відбивалося на його подальшому лікуванні, а факт участі в дослідженні був конфіденційним.

Обстежено 327 пацієнтів із ЦД2 віком $57,8 \pm 10,1$ року із середньою тривалістю захворювання $9,3 \pm 7,3$ року. Усі обстежені отримували пероральну цукрознижувальну терапію. Характеристика досліджуваних представлена в таблиці 1.

Було проведено антропометричне дослідження для вимірювання зросту (у метрах) пацієнтів за допомогою медичного механічного стадіометра Harpenden. Крім того, вага тіла (у кілограмах) була виміряна за допомогою ваг Beurer GS 20 Summer Sky з точністю вимірювання 0,1 кг (максимальна вага 180 кг). Індекс маси тіла (ІМТ) (у $\text{кг}/\text{м}^2$) був розрахований як відношення ваги тіла (у кг) до квадрата зросту (у метрах). Обхват талії (ОТ) (см) вимірювався за допомогою сантиметрової стрічки у вертикальному положенні на середині між нижнім краєм грудей та гребенем здухвинної кістки, вздовж середньої пахвової лінії, тоді як обхват стегна (ОС) (см) вимірювався на рівні великого вертлюга. Ознакою абдомінального ожиріння в жінок був $\text{ОТ} > 88$ см, у чоловіків – > 102 см. Індекс $\text{ОТ}/\text{ОС}$ ($\text{ІОТ}/\text{ОС}$) (у.о.) визначали як частку ОТ і ОС .

Характеристика пацієнтів із ЦД2, ($\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$)

Показник	Пацієнти із ЦД2 (n=327)
Вік, рік	57,8±10,1
Тривалість захворювання, рік	9,3±7,3
ІМТ, кг/м ²	33,1±5,6
Ожиріння, n/%	255/77,9
ОТ, см	
чол. (n=144)	107,2±15,2
жін. (n=183)	103,5±15,4
ІОТ/ОС, у.о.	0,99±0,10
ГК _н , ммоль/л	8,18±2,55
ГК _{пп} , ммоль/л	9,26±2,82
НbA _{1c} , %	7,41±0,86
ІРІ, мкОд/мл	20,55±13,25
НОМА ІР, у.о.	7,44±5,04
ЗХС, ммоль/л	5,44±1,39
ХС-ЛПВЩ, ммоль/л	
чол. (n=144)	1,06±0,23
жін. (n=183)	1,18±0,28
ТГ, ммоль/л	2,4±1,45
ХС-ЛПНЩ, ммоль/л	3,38±1,38
ХС-ЛПДНЩ, ммоль/л	1,01±0,93
КА, у.о.	4,12±1,99
Кр крові, мкмоль/л	88,57±19,85
Екскреція Кр, ммоль/добу	10,1±0,8
рШКФ _{СКД-ЕРІ} , мл/хв/м ²	86,1±17,3

Примітки: ІМТ – індекс маси тіла; ОТ – обхват талії; ІОТ/ОС – індекс обхват талії/обхват стегон; ГК_н – глікемія натщесерце; ГК_{пп} – глікемія постпрандіальна; НbA_{1c} – глікований гемоглобін; ЗХС – загальний холестерин; ХС-ЛПВЩ – холестерин ліпопротеїнів високої щільності, ммоль/л; ТГ – тригліцериди; ХС-ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїнів низької щільності; ХС-ЛПДНЩ – холестерин ліпопротеїнів дуже низької щільності; Кр – креатинін; рШКФ – розрахункова швидкість клубочкової фільтрації за формулою СКД-ЕРІ.

Для біохімічного аналізу кров збирали з ліктьової вени після 8-годинного періоду голодування. Аналіз біохімічних маркерів включав вимірювання глікемії натщесерце (ГК_н) та глікемії постпрандіальної (ГК_{пп}) (ммоль/л) за допомогою методу глюкозооксидази, глікованого гемоглобіну (НbA_{1c}) (%) – колориметричного методу та концентрації креатиніну (Кр) (мкмоль/л) за допомогою методу Поппера з реакцією кольору Леффлера (референтні значення для жінок – 44-97; для чоловіків – 44-115) [10, 11], СК (мкмоль/л) (референтні значення для жінок ≤360, для чоловіків – ≤420), загального холестерину (ЗХС)

(ммоль/л) (референтні значення – 3,62-6,21), тригліцеридів (ТГ) (ммоль/л) (референтні значення – 0,45-1,86) колориметричним методом, холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС-ЛПВЩ) (ммоль/л) методом осадження в сироватці, пуринових основ (ПО) (гуанін (Гн) (норма 128-255), аденін (Ан) (норма 90-180), ксантин (Кн) (норма 100-188), гіпоксантин (ГКн) (норма 104-217) в крові фотометричним методом [12]. Концентрація ПО виражена як коефіцієнт екстинції (ε). Нормативні значення концентрації ПО були визначені при обстеженні 25 осіб групи порівняння методом випадкової вибірки.

Визначення активності ксантиноксидази (КО) в крові (нмоль/хв/мл) проводилося за фотометричним методом з використанням набору Xanthine Oxidase Assay Kit (Sigma-aldrich, USA). Рівень холестерину ліпопротеїдів ліпопротеїнів низької щільності (ХС-ЛПНЩ) (ммоль/л) і холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) (ммоль/л) визначали за допомогою методу [13, 14, 15].

Для визначення рівня імунореактивного інсуліну (ІРІ) був використаний імунолюмінесцентний метод з набором «ELISA» DRG Diagnostics, США. Індекс НОМА ІР (у.о.) був використаний для оцінки ступеня вираження ІРІ, який був розрахований за допомогою безкоштовного калькулятора НОМА v2.2 [16].

Екскрецію СК (ммоль/л) досліджували колориметричним методом, Кр (ммоль/добу) – ензиматичним методом (нормативні показники в чоловіків – 7,1-17,7; у жінок – 5,3-15,9).

Розрахунок ренального кліренсу СК (РК_{СК}) (мл/хв) був проведений за допомогою формули з нормальним діапазоном від 9,0 до 12,0 мл/хв:

$$\text{РК}_{\text{СК}} = (\text{добова екскреція СК} \times \text{об'єм сечі}) / \text{СК в крові}$$

Для розрахунку швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ) використовувалися формули СКД-ЕРІ за допомогою калькулятора, наданого Національним фондом нирок Сполучених Штатів Америки [17].

За формулою розраховували фракційний кліренс СК (ФК_{СК}) (%) (нормативний показник 7-12):

$$\text{ФК}_{\text{СК}} = (\text{добова екскреція СК} \times \text{Кр крові}) / (\text{СК крові} \times \text{Кр сечі}) \times 100$$

Проводили розрахунок за формулою сумарної каналцевої реабсорбції СК (СКР_{СК}) (%) (нормативні значення – 85-90):

$$\text{СКР}_{\text{СК}} = 100 - \text{ФК}_{\text{СК}}$$

Активність гіпоксантин-гуанін-фосфорибозилтрансферази (ГГФРТ) в крові була розрахована як співвідношення рівнів виділення СК та Кр (референтний діапазон 0,19-0,50 ммоль СК на 1 ммоль Кр) [18]. Рівень активності ГГФРТ >0,51 вказував на частковий дефіцит активності; <0,19 – на активність анаболічного шляху депонування ПО.

Сечокисло-креатиніновий індекс (СККІС) сечі розраховували як частку добових екскрецій СК і Кр [19]. Коефіцієнт повної деградації ПО (кПДПО) (у.о.) розраховували за формулою:

$$\text{кПДПО} = \text{СККІС (у.о.)} \times \text{активність КО (нмоль/хв/мл)}$$

Ураховуючи верхні референтні значення СККІС (0,75 у.о.) й активності КО (3,4 нмоль/хв/мл), у здорових осіб максимальне значення кПДПО в нормі становить 2,55 у.о.

До групи порівняння, репрезентативної за віком і статтю, увійшли 25 здорових добровольців – 13 жінок та 12 чоловіків, середнім віком 58,4±9,4 року.

Дані оброблено за допомогою Microsoft Windows7 Home PromOA, Dell xPCG3, ключ продукту V6CTX-V486D-RQFQR-P9472-TG943, X16-96072. Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою програми «Statistical 13.0» (Stat Soft Inc., США), Serial number: ZZS999000009906307DEMO-5.

Адекватність параметрів нормальному розподілу перевіряли за допомогою критеріїв Шапіро-Вілка та Колмогорова-Смирнова. Якісні показники в роботі представлено референтними значеннями. Імовірності відмінностей оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента для незалежних вибірок у нормальному розподілі [20]. Для порівняння декількох груп з ненормальним розподілом змінних застосовували критерій Крускала-Уолліса. Зв'язок між показниками оцінювали за допомогою коефіцієнта рангової кореляції Спірмена (r_s). Перевірка нульової гіпотези була проведена з рівнем значущості p<0,05. Отримані результати були представлені в табличній формі як $\bar{X} \pm s$, де \bar{X} позначає середнє арифметичне, а s – стандартне відхилення.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Дослідження ПМ у пацієнтів із ЦД2 показало значні відхилення майже у всіх параметрах (табл. 2). Спостережені відхилення свідчать про надмірне посилення пуринового катаболізму й недостатню реутилізацію ПО в досліджуваних.

Будова виявлених порушень ПМ у пацієнтів із ЦД2 виглядала таким чином: ГУ (28,0%), посилений РК_{СК} (62,3%), підвищення активності КО (38,8%), кПДПО (41,6%) та пригнічення активності ГГФРТ (50,3%). У понад 50% досліджуваних виявлено високі концентрації ПО в крові.

Значуще вищі концентрації ПО, СК в крові та рівні екскреції СК, РК_{СК} і ФК_{СК} у хворих на ЦД 2 типу по відношенню до групи порівняння вказували на підвищення продукції СК та прискорення ренальної екскреції (табл. 2). У досліджуваних виявлено значуще зниження активності ГГФРТ по відношенню до групи порівняння (0,18±0,05 і 0,35±0,06 відповідно) (p<0,001), що вказувало на пригнічення реутилізації ПО й активність анаболічного шляху їх депонування.

Аналіз параметрів ПМ у пацієнтів із ЦД2, ($\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$)

Параметр	Група порівняння (здорові добровольці) (n=25)	Пацієнти із ЦД2 (n=327)	P
Ан, εi	160,3±12,2	297,5±37,1	<0,001
Гн, εi	193,8±10,2	328,3±22,5	<0,001
Кн, εi	142,5±12,8	235,1±17,3	<0,001
гКн, εi	165,1±11,9	301,5±25,2	<0,0001
СК крові, мкмоль/л	237,5±82, 6	392,62±109,28	<0,02
Екскреція СК, ммоль/л/добу	3,16±0,65	5,58±0,74	<0,001
Активність КО, нмоль/хв/мл	2,51±0,24	4,76±0,53	<0,001
РК _{СК} , мл/хв	10,56±1,43	16,86±1,52	<0,02
ФК _{СК} , %	14,34±2,6	19,14±2,1	<0,05
СКР _{СК} , %	85,7±11,3	81,16±9,1	<0,05
Активність ГГФРТ, ммоль СК/1 ммоль Кр	0,35±0,06	0,28±0,05	<0,01
кПДПО, у.о.	2,15±0,16	3,19±0,23	<0,01

Примітки: р – значущість відмінностей показників між групами хворих на ЦД2 та групи порівняння. Ан – аденін; Гн – гуанін; Кн – ксантин; гКн – гіпоксантин; СК – сечова кислота; КО – ксантинооксидаза; РК_{СК} – ренальний кліренс СК; ФК_{СК} – фракційний кліренс СК; СКР_{СК} – сумарна каналцева реабсорбція СК; ГГФРТ – гіпоксантин-гуанін-фосфорибозилтрансфераза; кПДПО – коефіцієнт повної деградації пуринових основ.

Установлено, що концентрації ПО в крові хворих на ЦД 2 типу тісно корелюють між собою (Ан і Гн ($r=0,87$; $p<0,0001$); Ан і Кн ($r=0,46$; $p<0,002$); Ан і гКс ($r=0,82$; $p<0,0001$); Гн і Кн ($r=0,40$; $p<0,003$); Гн і гКн ($r=0,85$; $p<0,0001$); Кн і гКН ($r=0,36$; $p<0,02$)) і не корелюють з рівнем урикемії. Визначено, що в досліджуваних рівень урикемії не корелює з рівнем екскреції СК. Тобто сироватковий рівень СК у хворих на ЦД 2 типу об'єктивно не відображає продукцію СК в організмі.

Визначено, що у хворих на ЦД 2 типу концентрації ПО в крові корелюють з рівнем активності КО в крові ($r=-0,61$; $p<0,0001$ для Ан; $r=-0,48$; $p<0,001$ для Гн; $r=-0,47$; $p<0,001$ для Кн і $r=-0,43$; $p<0,001$ для гКН відповідно). Тобто, чим вище рівень активності КО в крові, тим швидше окиснюються ПО. Виявлено наявність позитивного кореляційного зв'язку між рівнями активності КО в крові й урикемії ($r=0,35$; $p<0,01$).

Найбільш інформативним параметром, що відображає стан ПМ у хворих на ЦД 2 типу, виявився кПДПО, який значуще корелює практично з усіма досліджуваними параметрами ПМ, окрім концентрації СК в крові. Універсальність

цього параметра пояснюється тим, що він прямо пропорційний інтенсивності розпаду і зниженню реутилізації ПО.

Установлено, що РК_{СК} у хворих на ЦД 2 типу позитивно корелює з ФК_{СК} і кПДПО ($r=0,53$; $p<0,0001$ і $r=0,42$; $p<0,0001$ відповідно) та негативно з рівнем активності ГГФРТ і СКР_{СК} ($r=-0,46$; $p<0,0001$ і $r=0,51$; $p<0,0001$ відповідно), ФК_{СК} негативно з рівнем активності ГГФРТ і СКР_{СК} ($r=-0,68$; $p<0,0001$ і $r=-0,98$; $p<0,0001$ відповідно) та позитивно з кПДПО ($r=-0,81$; $p<0,0001$), рівень активності ГГФРТ позитивно з СКР_{СК} ($r=0,75$; $p<0,0001$) і негативно з кПДПО ($r=-0,86$; $p<0,0001$) і СКР_{СК} негативно з кПДПО ($r=-0,78$; $p<0,0001$).

На наступному етапі дослідження аналізували параметри ПМ у хворих на ЦД2 з/без ожиріння. Установлено, що концентрація СК та її попередників (гКн і Кн) у крові значуще вища у хворих з ожирінням й асоційована з абдомінальним типом ожиріння (табл. 3). Дослідження, проведене E. Ray et al., показало, що концентрація СК в крові у хворих з абдомінальним ожирінням значуще вище, ніж у хворих без ожиріння [21].

Аналіз параметрів ПМ у пацієнтів із ЦД2 з/без ожиріння, ($\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$)

Параметр ПМ	Пацієнти із ЦД2 без ожиріння (n=72)	Пацієнти із ЦД2 з ожирінням (n=255)	p
ІМТ, кг/м ²	26,9±2,3	35,9±4,9	<0,001
ОТ, см			
чол.	95,3±14,9	108,9±14,9	<0,008
жін.	88,6±17,5	112,5±14,2	<0,0001
ІОТ/ОС, у.о.	0,96±0,11	1,02±0,11	<0,004
НОМА IR, у.о.	3,2±1,0	4,5±1,1	<0,05
Кн, ε _i	192,1±9,8	247,1±13,3	<0,01
гКн, ε _i	225,6±12,9	321,5±15,4	<0,0001
СК в крові, мкмоль/л	285,8±62,1	418,6±59,2	<0,01
Активність КО, нмоль/хв/мл	3,4±0,3	4,8±0,5	<0,001
РК _{СК} , мл/хв	17,1±1,5	12,4±1,3	<0,05
ФК _{СК} , %	20,5±2,2	16,8±2,3	<0,05
СКР _{СК} , %	80,7±10,4	71,3±9,1	<0,05
Активність ГГФРТ, ммоль СК/1 ммоль Кр	0,25±0,05	0,17±0,04	<0,01
кДЦПО, у.о.	2,78±0,18	3,21±0,21	<0,01

Примітки: p – значущість відмінностей показників між групами хворих на ЦД2 з ожирінням та без. ІМТ – індекс маси тіла; ОТ – см; ІОТ/ОС – індекс ОТ/ОС; НОМА IR – індекс інсулінорезистентності; Кн – ксантин; гКн – гіпоксантин; СК – сечова кислота; КО – ксантиноксидаза; РК_{СК} – ренальний кліренс сечової кислоти; ФК_{СК} – фракційний кліренс сечової кислоти; СКР_{СК} – сумарна канальцева реабсорбція сечової кислоти; ГГФРТ – гіпоксантин-гуанін-фосфорибозилтрансфераза; кДЦПО – коефіцієнт повної деградації пуринових основ.

Установлено, що в пацієнтів із ЦД2 з ожирінням порівняно із хворими без ожиріння спостерігається вища концентрація СК в крові, яка асоціюється зі значуще нижчим РК_{СК} і ФК_{СК} та активацією анаболічного шляху депонування ПО (табл. 3). За даними Зінич О.В. і співав., у пацієнтів із ЦД2 з фенотипом ожиріння (ІМТ>30 кг/м²) вищий рівень урикемії порівняно з особами без ожиріння асоціюється з більшою реабсорбцією уратів за умов вищої активності шляху зберігання пуринів (ферменту ГГФРТ) [22].

Стан ПМ й екскреція СК залежать від стану компенсації вуглеводного обміну в досліджуваних. Установлено, що рівень урикемії негативно корелює з показниками ГК_Н ($r=-0,23$; $p<0,001$), ГК_П ($r_s=-0,21$; $p<0,001$) та НbA_{c1} ($r_s=-0,43$; $p<0,001$). Зі зростанням рівня глікемії й глюкозурії у хворих на ЦД 2 типу спостерігається зниження СКР_{СК}, підвищення РК_{СК} і ФК_{СК} і, як наслідок, підвищення рівня урикозурії. Оскільки рівень активності ГГФРТ в крові негативно корелює з рівнями ГК_Н ($r=-0,20$; $p<0,05$) і глюкозурії

($r=-0,22$; $p<0,01$), можна припустити, що за відсутності адекватної компенсації вуглеводного обміну в пацієнтів із ЦД2 прогресивно знижується поповнення пулу ПО. У пацієнтів із ЦД2 встановлено наявність кореляційного зв'язку між рівнем НbA_{c1} і такими ключовими параметрами ПМ, як РК_{СК} ($r=0,48$; $p<0,01$) і ФК_{СК} ($r=0,43$; $p<0,001$). Як відомо, саме рівень НbA_{c1} відображає стан компенсації вуглеводного обміну за попередні три місяці. З огляду на це можна припустити, що для формування порушень ПМ має значення не короткострокова, а довготривала декомпенсація вуглеводного обміну. Визначено, що зі зростанням рівня НbA_{c1} у пацієнтів із ЦД2 зниження СКР_{СК} і підвищення РК_{СК} було більш вираженим, ніж при зростанні рівня ГК_Н і ГК_П.

Визначено, що підвищення рівня НbA_{1с} призводить до більше ніж 2-кратного зниження СКР_{СК} та підвищення РК_{СК} порівняно з ГК_Н та ГК_П. На заключних етапах ренального транспорту уратів гемоглобін еритроцитів абсорбує частину уратів з канальцевих судин, що беруть

участь у транспорті реабсорбованих речовин у загальний кровообіг. Не виключено, що в процесі глікування гемоглобін втрачає уратабсорбувальні властивості, тому в навколосанальцевих судинах підвищується концентрація СК, що утруднює, за рахунок зниження градієнта концентрації, подальшу реабсорбцію уратів.

Установлено, що за рівня глікемії, що не перевищує «нирковий поріг» (10 ммоль/л), параметри ПМ змінюються несуттєво: концентрація СК в крові знижуються на 4,0 ммоль/л (1,1%), рівень активності ГГФРТ на 0,02 у. о. (0,04%), підвищується рівень урикурії на 0,07 ммоль/добу (1,1%), РК_{СК} на 0,3 мл/хв (2,1%), ФК_{СК} на 0,13 мл/хв (0,5%) і кПДПО на 0,08 у. о. (12,3%). За умови, коли рівень глікемії перевищує «нирковий поріг» і виникає глюкозурія, відхилення параметрів ПМ стають більш значущими:

концентрація СК в крові знижуються на 13,8 ммоль/л (4,0%), рівень активності ГГФРТ на 0,08 у. о. (1,7%), підвищується рівень урикурії на 0,37 ммоль/добу (5,6%), РК_{СК} на 1,5 мл/хв (9,5%), ФК_{СК} на 1,7 мл/хв (6,5%) і кПДПО на 0,1 у. о. (11,4%). Слід зазначити, що серед досліджуваних параметрів ПМ тільки кПДПО стало реагує на зміни глікемії, незалежно від діапазону коливань. Тобто, у хворих на ЦД 2 типу кПДПО, незалежно від рівня глікемії, найбільш об'єктивно відображає стан ПМ. Цінність цього параметра ПМ також зумовлена тим, що він позитивно корелює з індексом НОМА-IR ($r=0,68$; $p<0,01$).

Установлено, що високі концентрації ПО і СК в крові, підвищення активності КО значуще позитивно корелюють з параметрами ліпідного спектра крові, зростання яких посилює атерогенний потенціал плазми (табл. 4).

Таблиця 4

Результати кореляційного аналізу

Показник ПМ	Параметр ліпідного спектра крові	Статистичний показник
Ап, ε _i	ХС-ЛПНЦ, ммоль/л	$r_s=0,48$; $p<0,001$
Гп, ε _i	ХС, ммоль/л	$r_s=0,38$; $p<0,01$
	ХС-ЛПНЦ, ммоль/л	$r_s=0,45$; $p<0,001$
Кп, ε _i	ХС-ЛПНЦ, ммоль/л	$r_s=0,36$; $p<0,01$
гКп, ε _i	ХС, ммоль/л	$r_s=0,42$; $p<0,01$
	ХС-ЛПНЦ, ммоль/л	$r_s=0,53$; $p<0,001$
СК в крові, мкмоль/л	ТГ, ммоль/л	$r_s=0,32$; $p<0,05$
	ХС-ЛПНЦ, ммоль/л	$r_s=0,38$; $p<0,01$
Активність КО, нмоль/хв/мл	ТГ, ммоль/л	$r_s=0,46$; $p<0,001$
	ХС-ЛПНЦ, ммоль/л	$r_s=0,40$; $p<0,01$
	ХС-ЛПДНЦ, ммоль/л	$r_s=0,42$; $p<0,01$
РК _{СК} , мл/хв	ТГ, ммоль/л	$r_s=0,41$; $p<0,001$
ФК _{СК} , %	ТГ, ммоль/л	$r_s=0,36$; $p<0,01$
Активність ГГФРТ, ммоль СК/1 ммоль Кр	ХС, ммоль/л	$r_s=-0,28$; $p<0,05$
	ТГ, ммоль/л	$r_s=-0,42$; $p<0,001$
	ХС-ЛПНЦ, ммоль/л	$r_s=-0,36$; $p<0,01$
кПДПО, у.о.	ХС, ммоль/л	$r_s=0,52$; $p<0,001$
	ТГ, ммоль/л	$r_s=0,68$; $p<0,001$
	ХС-ЛПНЦ, ммоль/л	$r_s=0,62$; $p<0,001$
	КА	$r_s=0,56$; $p<0,001$

Примітки: r_s – ранговий коефіцієнт кореляції Спірмена; p – значущість відмінностей показників.

З усіх досліджуваних параметрів ПМ найбільш сильно з параметрами ліпідного спектра крові корелює кПДПО. З урахуванням результатів кореляційного аналізу зростання атерогенного

потенціалу плазми крові в пацієнтів із ЦД2 асоційоване з погіршенням реутилізації ПО, на що вказує негативний кореляційний зв'язок між активністю ГГФРТ і рівнями ХС, ТГ, ХС-ЛПНЦ



та КА (табл. 4). Визначено, що підвищення рівня ТГ в крові асоційовано зі зниженням $FK_{СК}$ ($r=0,36$; $p<0,01$), що свідчить на користь висунутої іншими дослідниками гіпотези, згідно з якою гіпертригліцеридемія здатна гальмувати каналцеву реабсорбцію СК [23]. За даними Woyesa S.V. et al., гіпертригліцеридемія, гіперглікемія та низький рівень ХС-ЛПВЩ асоціюються з високою поширеністю ГУ у хворих на ЦД 2 типу [24].

Ожиріння є одним важливим фактором ризику, який передуює ГУ, і зустрічається з досить високою частотою, незалежно від віку пацієнта. Авторами Zhang Q., Zhang C., Song X. et al. відмічено, що рівень СК в сироватці крові, у свою чергу, теж асоціюється з ризиком виникнення ожиріння та асоційованих з цим захворювань – АГ та дисліпідемії [25]. Є дані, які вказують на те, що рівні ГУ, так само, як і ІР та дисліпідемія, зростають при підвищенні ІМТ [26]. Однак у деяких роботах сироватковий рівень СК у хворих на ожиріння достеменно не відрізнявся від показників в осіб з нормальною вагою тіла [27]. Отже, вміст ХО, яка бере участь у синтезі СК, був достовірно вищим при ожирінні, що свідчить про взаємозв'язок надлишкової ваги тіла та порушень ПО [28].

Таким чином, порушення ПМ у пацієнтів із ЦД2 зумовлені поганою асиміляцією, підвищеним окисненням і зниженням реутилізації ПО. Ступінь вираженості порушень ПМ у пацієнтів із ЦД2 визначають наявність ожиріння, вираженість дисліпідемії та стан довгострокової компенсації вуглеводного обміну.

Практичне значення отриманих результатів полягає у визначенні нових підходів до корекції пуринового дисметаболізму в пацієнтів із ЦД та визначенні патогенетично обґрунтованих підходів до діагностики та лікування коморбідних серцево-судинних і ниркових порушень у цієї категорії хворих, створенні комплексу первинної

і вторинної профілактики порушень пуринового метаболізму в пацієнтів із ЦД.

ВИСНОВКИ

1. У пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу висока інтенсивність пуринового катаболізму зумовлена зниженням асиміляції, підвищеним окисненням пуринових основ за рахунок активації ксантинооксидази та зниженням їх реутилізації шляхом пригнічення активності гіпоксантин-гуанін-фосфорибозилтрансферази.

2. У структурі порушень пуринового метаболізму у хворих на цукровий діабет 2 типу домінують гіперурикемія (28,0%), посилений ренальний кліренс сечової кислоти (62,3%), підвищення коефіцієнта деградації пуринових основ (41,6%), активності ксантинооксидази (38,8%) та пригнічення активності гіпоксантин-гуанін-фосфорибозилтрансферази (50,3%).

3. Посилення пуринового катаболізму в пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу асоційовано з ожирінням, дисліпідемією і станом довгострокової компенсації вуглеводного обміну; у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу з ожирінням порівняно із хворими без ожиріння гіперурикемія асоціюється зі значуще нижчими ренальним і фракційним кліренсом сечової кислоти та активацією анаболічного шляху депонування пуринових основ.

Внески авторів:

Черняєва А.О. – дослідження, візуалізація, формальний аналіз, написання – початковий проєкт;

Микитюк М.Р. – дослідження, ресурси, курація даних, написання – рецензування та редагування;

Караченцев Ю.І. – методологія, ведення, дослідження, курація даних.

Фінансування. Дослідження не має зовнішніх джерел фінансування.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES

1. Yu W, Cheng JD. Uric Acid and Cardiovascular Disease: An Update From Molecular Mechanism to Clinical Perspective. *Front Pharmacol.* 2020;11:582680. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.582680>
2. Yip K, Cohen RE, Pillinger MH. Asymptomatic hyperuricemia: is it really asymptomatic? *Curr Opin Rheumatol.* 2020;32(1):71-9. doi: <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000679>
3. Li B, Chen L, Hu X, et al. Association of Serum Uric Acid With All-Cause and Cardiovascular Mortality in Diabetes. *Diabetes Care.* 2023;46(2):425-33. doi: <https://doi.org/10.2337/dc22-1339>

4. Jiao Z, Chen Y, Xie Y, Li Y, Li Z. Metformin protects against insulin resistance induced by high uric acid in cardiomyocytes via AMPK signalling pathways in vitro and in vivo. *J Cell Mol Med.* 2021;25(14):6733-45. doi: <https://doi.org/10.1111/jemm.16677>
5. Lu J, He Y, Cui L, et al. Hyperuricemia Predisposes to the Onset of Diabetes via Promoting Pancreatic β -Cell Death in Uricase-Deficient Male Mice. *Diabetes.* 2020;69(6):1149-63. doi: <https://doi.org/10.2337/db19-0704>
6. Ghasemi A. Uric acid-induced pancreatic β -cell dysfunction. *BMC Endocr Disord.* 2021;21(1):24. doi: <https://doi.org/10.1186/s12902-021-00698-6>

7. Russo E, Viazzi F, Pontremoli R, et al. Association of uric acid with kidney function and albuminuria: the Uric Acid Right for heArt Health (URRAH) Project. *J Nephrol.* 2022;35(1):211-21. doi: <https://doi.org/10.1007/s40620-021-00985-4>
8. Cherniaieva AO. [Hyperuricemia as a marker of the intensity of lipid peroxidation in the population]. *Aktualni problemy suchasnoi medytsyny: Visnyk Ukrainskoi medychnoi stomatolohichnoi akademii.* 2020;20(3):152-8. Ukrainian. doi: <https://doi.org/10.31718/2077-1096.20.3.152>
9. Furuhashi M. New insights into purine metabolism in metabolic diseases: role of xanthine oxidoreductase activity. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2020;319(5):E827-34. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00378.2020>
10. Bayot ML, Lopes JE, Naidoo P. Clinical Laboratory. 2022. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2023 Feb 14]. PMID: 30570979. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30570979/>
11. Kozarich JW. Welcome to Biochemistry Volume 1: No Hyphen Required. *Biochemistry.* 2021;60(46):3427-8. doi: <https://doi.org/10.1021/acs.biochem.1c00569>
12. Hricovini M, Owens RJ, Bak A, et al. Chemistry towards Biology-Instruct: Snapshot. *Int J Mol Sci.* 2022;23(23):14815. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms232314815>
13. Honskyi YaI, Maksymchuk TP. [Human biochemistry: a textbook]. Ternopil: TDMU; 2019. 732 p. Ukrainian.
14. Kawaguchi M, Taniguchi A. [Life-oriented Chemistry in Pharmaceutical Sciences]. *Yakugaku Zasshi.* 2019;139(2):261-2. Japanese. doi: <https://doi.org/10.1248/yakushi.18-00174-F>
15. Schepartz A. Introducing "Future of Biochemistry: The International Issue". *Biochemistry.* 2019;58(1):1-6. doi: <https://doi.org/10.1021/acs.biochem.8b01293>
16. Matli B, Schulz A, Koeck T, et al. Distribution of HOMA-IR in a population-based cohort and proposal for reference intervals. *Clin Chem Lab Med.* 2021;59(11):1844-51. doi: <https://doi.org/10.1515/cclm-2021-0643>
17. Shi J, Lindo EG, Baird GS, et al. Calculating estimated glomerular filtration rate without the race correction factor: Observations at a large academic medical system. *Clin Chim Acta.* 2021;520:16-22. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2021.05.022>
18. Townsend MH, Tellez Freitas CM, Larsen D, et al. Hypoxanthine Guanine Phosphoribosyltransferase expression is negatively correlated with immune activity through its regulation of purine synthesis. *Immunobiology.* 2020;225(3):151931. doi: <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2020.151931>
19. Choi ST, Song JS, Kim SJ, et al. The Utility of the Random Urine Uric Acid-to-Creatinine Ratio for Patients with Gout Who Need Uricosuric Agents: Retrospective Cross-Sectional Study. *J Korean Med Sci.* 2020;35(13):e95. doi: <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e95>
20. Peacock JL, Peacock PL. *Oxford Handbook of Medical Statistics.* 2nd ed. Oxford University Press, UK; 2020. 640 p. doi: <https://doi.org/10.1093/med/9780198743583.001.0001>
21. Su H, Liu T, Li Y, et al. Serum uric acid and its change with the risk of type 2 diabetes: A prospective study in China. *Prim Care Diabetes.* 2021;15(6):1002-6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2021.06.010>
22. Zynych O, Shuprovych A, Prybyla O, et al. [Peculiarities of the anabolic-catabolic balance of purines in patients with type 2 diabetes with different metabolic phenotypes]. *Problemy endokrynoi patolohii.* 2023;80(1):22-9. Ukrainian. doi: <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2023.1.03>
23. Liu J, Chen L, Yuan H, et al. Survey on uric acid in Chinese subjects with essential hypertension (SUCCESS): a nationwide cross-sectional study. *Ann Transl Med.* 2021;9(1):27. doi: <https://doi.org/10.21037/atm-20-3458>
24. Woyesa SB, Hirigo AT, Wube TB. Hyperuricemia and metabolic syndrome in type 2 diabetes mellitus patients at Hawassa university comprehensive specialized hospital, South West Ethiopia. *BMC Endocr Disord.* 2017;17(1):76. doi: <https://doi.org/10.1186/s12902-017-0226-y>
25. Zhang Q, Zhang C, Song X, et al. A longitudinal cohort based association study between uric acid level and metabolic syndrome in Chinese Han urban male population. *BMC Public Health.* 2012;12:419. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2458-12-419>
26. Li C, Hsieh MC, Chang SJ. Metabolic syndrome, diabetes, and hyperuricemia. *Curr Opin Rheumatol.* 2013;25(2):210-6. doi: <https://doi.org/10.1097/BOR.0b013e32835d951e/>
27. İnanir M. Serum uric acid (SUA) in morbidly obese patients and its relationship with metabolic syndrome. *Aging Male.* 2020;23(5):1165-9. doi: <https://doi.org/10.1080/13685538.2020.1713742/>
28. Li W, Wang Y, Ouyang S, et al. Association Between Serum Uric Acid Level and Carotid Atherosclerosis and Metabolic Syndrome in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:890305. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.890305>

Стаття надійшла до редакції
18.04.2023

