

**Чернишов В. А.<sup>1</sup>**, д-р мед. наук, провідний наук. співроб. відділу клінічної епідеміології неінфекційних захворювань

**Несен А. О.<sup>1</sup>**, д-р мед. наук, завідувач відділу клінічної епідеміології неінфекційних захворювань

**Валентинова І. А.<sup>1</sup>**, мол. наук. співроб. відділу клінічної епідеміології неінфекційних захворювань

**Єрмакович І. І.<sup>2</sup>**, д-р мед. наук, старш. наук. співроб., лікар-кардіолог

<sup>1</sup>ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», м. Харків, Україна

<sup>2</sup>ТОВ «Медичний центр здоров'я», м. Харків, Україна

## Взаємозв'язок порушень ліпідного й пуринового обміну в пацієнтів з гіпертонічною хворобою та інсулінорезистентністю

**Резюме.** Мета роботи – уточнити взаємозв'язок гіперурикемії (ГУЕ) зі станом ліпідного обміну у хворих з гіпертонічною хворобою (ГХ) з інсулінорезистентністю (ІР).

**Матеріали та методи.** У ретроспективне дослідження за даними історій хвороб увійшли результати обстеження 123 пацієнтів – 54 (43,9 %) жінки і 69 (56,1 %) чоловіків віком від 20 до 77 років (середній вік  $55,13 \pm 1,38$  року) з гіпертонічною хворобою I–III стадії, які перебували на обстеженні й лікуванні в клініці ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України» і в яких у 59 (48 %) випадках виявлено ІР та в 40 (32,5 %) – ГУЕ.

З історій хвороб вилучено дані про індекс маси тіла, індекс НОМА-ІР (homeostasis model assessment of insulin resistance), рівні глюкози, інсуліну, сечової кислоти (СК), загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ), холестерину (ХС) ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) до призначення пацієнтам медикаментозної терапії. Додатково за відомими формулами розраховували такі показники: відсоток жирових відкладень, індекс маси жиру (ІМЖ), ХС не-ЛПВЩ, ХС ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), ХС ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), тригліцерид-глюкозний індекс (ТГГІ), ліпідні співвідношення (ХС ЛПНЩ / ХС ЛПВЩ, ХС не-ЛПВЩ / ЗХС, ЗХС / ХС ЛПВЩ, ТГ / ХС ЛПВЩ та  $\log(\text{ТГ} / \text{ХС ЛПВЩ})$  – атерогенний індекс сироватки крові (АІСК)).

**Результати та обговорення.** У хворих з гіпертонічною хворобою та ІР, на відміну від пацієнтів без ІР, спостерігається підвищення ліпідних співвідношень ЗХС / ХС ЛПВЩ і ТГ / ХС ЛПВЩ відповідно на 20,7 % і 92,2 % ( $p < 0,01$ ), зворотна залежність рівня ХС ЛПВЩ від величини індексу НОМА-ІР ( $r = -0,394$ ;  $p < 0,003$ ) та перебільшення в 2,87 раза величини АІСК ( $p < 0,01$ ). У хворих з ГХ з ІР та ГУЕ, на відміну від пацієнтів з ІР, яка перебігає без підвищення СК, виявлено зниження ХС ЛПВЩ на 23,6 % ( $p < 0,001$ ), підвищення вмісту в сироватці крові ТГ і ХС ЛПДНЩ на 31 % ( $p < 0,05$ ), зниження рівня ХС ЛПНЩ на 28,2 % ( $p < 0,05$ ) за рахунок підвищення концентрації ТГ.

**Висновки.** У хворих з ГХ і ІР спостерігається погіршення стану ліпідного обміну, зокрема посилення атерогенних зрушень у системах зворотного транспорту ХС і ліпопротеїдліполізу ТГ-вмісних ЛПДНЩ, наявність у кровоплинні дрібних щільних частинок ЛПНЩ. Гіперурикемія посилює зниження ХС ЛПВЩ, підвищення ТГ у пацієнтів з ГХ і ІР, а остання призводить до підвищення рівня СК. Гіперурикемія у хворих з гіпертонічною хворобою асоціюється з наявністю в кровоплинні дрібних щільних частинок ЛПНЩ. Вісцеральні жирові накопичення в пацієнтів з ГХ, ІР та ГУЕ зумовлюють підвищення рівня ТГ і зниження ХС ЛПВЩ, а гіперінсулінемія асоціюється зі зниженням вмісту ХС у складі ЛПВЩ.

**Ключові слова:** дисліпідемія, гіперурикемія, інсулінорезистентність, взаємозв'язок.

Інсулінорезистентність (ІР), як відомо, є одним із найвагоміших факторів ризику (ФР) серцево-судинних захворювань (ССЗ). Через асоціацію з іншими ФР ССЗ, такими як ожиріння, артеріальна гіпертензія (АГ) і дисліпідемія (ДЛП), ІР збільшує прихильність до розвитку атеросклерозу і пов'язаних з ним серцево-судинних подій [20].

З ІР, що виявляється за допомогою гіперінсулінемічного еуглікемічного клемп-тесту або обчислення індексу НОМА-ІР (homeostasis model assessment of insulin resistance), асоціюється також тригліцерид-глюкозний індекс (ТГГІ), що останнім часом пропонується як надійний і простий сурогатний маркер ІР, пов'язаний із розвитком ССЗ атеросклеротичного генезу [10, 15]. Причому ТГГІ відображає стан ІР у м'язах, у той час як індекс НОМА-ІР – її стан у печінці [9]. Тому ТГГІ можна використовувати для характеристики резистентності периферичних тканин до інсуліну [6]. Він являє собою натуральний логарифм від добутку рівнів глюкози та тригліцеридів (ТГ) сироватки крові натще, поділений на 2 [5].

Чутливість периферичних тканин до інсуліну може знижуватися в умовах ДЛП і навпаки, ІР може виступати в ролі етіологічного чинника порушень ліпідного обміну. У цьому випадку ліпідний профіль є проатерогенним і свідчить про низький вміст у сироватці крові холестерину (ХС) ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), високий рівень ТГ, підвищену концентрацію ХС у складі ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ). Гіпертригліцеридемія (ГТГ) в умовах ІР може бути маркером наявності в кровоплинні високоатерогенних ремнантів, таких як ліпопротеїди дуже низької щільності (ЛПДНЩ) та дрібні щільні частинки ЛПНЩ [2].

Відомо також, що вміст у сироватці крові сечової кислоти (СК) часто підвищений при синдромі ІР або метаболічному синдромі (МС) як компенсаторний механізм, що протидіє оксидативному стресу. У багатьох дослідженнях доведено асоціацію гіперурикемії (ГУЕ) з такими складовими МС, як ожиріння, підвищений артеріальний тиск (АТ), ДЛП, порушення толерантності до глюкози, що дозволяє розглядати ГУЕ як компонент та маркер МС [8].

Нині залишаються недостатньо вивченими і суперечливими питання взаємозв'язку порушень ліпідного, вуглеводного й пуринового обміну в умовах ІР з різним ступенем її вираженості. Дискусійним є питання про те, чи можна вважати ДЛП ініціатором ІР або варто розглядати її як наслідок зниженої чутливості тканини до інсуліну. Особливо актуальними постають такі дослідження в осіб з гіпертонічною хворобою (ГХ), у яких підвищений АТ може спричиняти гемодинамічні розлади, що сприяють зниженню чутливості тканин до інсуліну.

Метою нинішнього дослідження є уточнення взаємозв'язку ГУЕ зі станом ліпідного обміну у хворих з ГХ з інсулінорезистентністю.

### **Матеріали та методи**

У ретроспективне дослідження за даними історій хвороб увійшли результати обстеження 123 пацієнтів – 54 (43,9 %) жінки і 69 (56,1 %) чоловіків віком від 20 до 77 років (середній вік  $55,3 \pm 1,38$  року) з ГХ I–III стадії, які перебували на обстеженні і лікуванні в клініці ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України» і в яких у 59 (48 %) виявлено ІР та в 40 (32,5 %) – ГУЕ. З історій хвороб пацієнтів вибирали дані антропометричних вимірювань, зокрема індекс маси тіла (ІМТ), який розраховувався лікарями за стандартною формулою як співвідношення маси тіла (кг) до росту (м), піднесеному у квадрат. За надлишкову масу тіла приймали ІМТ 25–29,9  $\text{кг}/\text{м}^2$ , за ожиріння – ІМТ  $\geq 30 \text{ кг}/\text{м}^2$ . Для діагностики вісцерального ожиріння (ВО) додатково обчислювали відсоток жирових відкладень (ВЖВ) за відомими формулами [21]:

$$\begin{aligned} \text{для чоловіків: } & 1,2 \times \text{ІМТ} + (0,23 \times \text{вік}) - 16,2; \\ \text{для жінок: } & 1,2 \times \text{ІМТ} + (0,23 \times \text{вік}) - 5,4. \end{aligned}$$

У чоловіків наявність ВО підтверджували при значенні ВЖВ  $> 25 \%$ , у жінок – при ВЖВ  $> 32 \%$  [22]. Загальну масу жиру (ЗМЖ) розраховували за відомою формулою:

$$\text{ВЖВ} \times \text{масу тіла (кг)} / 100.$$

Індекс маси жиру (ІМЖ) як показник внеску жирової тканини у величину ІМТ знаходили за формулою [18]:

$$\text{ІМЖ (кг}/\text{м}^2) = \text{ВЖВ} \times \text{ІМТ}/100.$$

З урахуванням обраних для чоловіків і жінок величин ВЖВ при ВО та верхній межі нормального значення ІМТ (24,9  $\text{кг}/\text{м}^2$ ), наявність ВО у чоловіків підтверджували при ІМЖ  $> 6,2 \text{ кг}/\text{м}^2$ , а в жінок – при ІМЖ  $> 7,94 \text{ кг}/\text{м}^2$ .

Для діагностики ІР з історій хвороб вибирали дані про вміст глюкози та інсуліну в сироватці крові пацієнтів натще. Рівні глюкози ви-

значали глюкозооксидазним методом, рівні інсуліну – імуноферментним. Оцінювання ІР на рівні печінки здійснювали за критерієм НОМА-ІР, який обчислювали за формулою:

$$\text{інсулін натще (мкОд/мл)} \times \text{глюкоза натще (ммоль/л)} / 22,5.$$

При значенні індексу НОМА-ІР > 2,7 од. підтверджували наявність ІР. Для характеристики резистентності периферичних тканин до інсуліну розраховували ТГГІ за формулою [5]:

$$\text{Ін} [\text{ТГ(мг/дл)} \times \text{глюкоза натще (мг/дл)}] / 2,$$

в якій для переведення концентрацій ТГ і глюкози із ммоль/л у мг/дл використано відповідні коефіцієнти 88,6 та 18. З урахуванням діагностичних критеріїв МС за визначенням Міжнародної діабетичної федерації (IDF, 2009), серед яких ТГ  $\geq 1,7$  ммоль/л (150 мг/дл) і глюкоза натще  $\geq 5,6$  ммоль/л (100 мг/дл), величину ТГГІ > 4,81 од. вважали ознакою ІР у м'язях.

З історій хвороб також вибирали дані про вміст сечової кислоти у сироватці крові, який визначали за фосфорно-вольфрамовим методом. За ГУЕ приймали підвищення рівня СК у жінок понад 0,360 ммоль/л і понад 0,420 ммоль/л – у чоловіків.

Для аналізу стану ліпідного обміну з історій хвороб вилучено показники ліпідограми пацієнтів, які отримано із венозної крові, що забирали з ліктьової вени вранці натще, не раніше 12 годин від останнього споживання їжі і в подальшому обробляли ферментативним методом на автоаналізаторі. Ліпідограма хворих містила 6 показників ліпідного обміну: загальний холестерин (ЗХС), ХС ЛПВЩ, ТГ, ХС ЛПДНЩ, ХС ЛПНЩ і коефіцієнт атерогенності (КА). Критеріями ДЛП в обстежених хворих вважали рівні ЗХС > 4,5 ммоль/л, ТГ > 1,7 ммоль/л, ХС ЛПВЩ < 1,0 ммоль/л у чоловіків та < 1,2 ммоль/л у жінок і ХС ЛПНЩ > 2,6 ммоль/л (ESC, 2016). Для більш детальної характеристики ліпідного обміну додатково визначали вміст ХС у складі не-ЛПВЩ (різниця між рівнями ЗХС і ХС ЛПВЩ) та обчислювали величини ліпідних співвідношень, що висвітлюють функціонування ліпідотранспортних систем (ХС ЛПНЩ / ХС ЛПВЩ, ХС не-ЛПВЩ / ЗХС – система прямого транспорту ХС та ЗХС / ХС ЛПВЩ – система зворотного транспорту ХС) і ліпопротеїдліполізу (ТГ / ХС ЛПВЩ та  $\log (\text{ТГ} / \text{ХС ЛПВЩ})$  – атерогенний індекс сироватки крові (АІСК), що тісно асоціюються з ІР).

З метою запобігання впливу на параметри, що аналізували в дослідженні, лікарських засобів з історій хвороб вибирали дані обстеження пацієнтів до призначення їм медикаментозної терапії.

Статистичну обробку результатів здійснено за допомогою пакета прикладних програм SPSS 17.0. Кореляційні зв'язки між показниками, що досліджували, визначали за коефіцієнтом кореляції Пірсона (r)

за допомогою програми SPSS. Вірогідними вважали результати, для яких рівень значущості (p) не перевищував 0,05.

### Результати та обговорення

Аналіз стану ліпідного обміну в пацієнтів з ГХ та ІР, яку підтверджено за двома індексами (ТГГІ > 4,81 од. і НОМА-ІР > 2,77 од.), порівняно з хворими з ГХ, у яких за значеннями таких самих індексів ІР не виявлено (ТГГІ < 4,81 од. і НОМА-ІР < 2,77 од.), свідчить про те, що наявність ІР супроводжується погіршенням стану ліпідного обміну в осіб з ГХ, зокрема посиленням атерогенних зрушень у системах зворотного транспорту ХС і ліпопротеїдліполізу ТГ-вмісних ЛПДНЩ (таблиця 1). Так, у пацієнтів з ГХ і ІР спостерігається зниження сироваткового вмісту ХС ЛПВЩ у середньому на 12,7 % (p < 0,001), яке поєднується з підвищенням сироваткової концентрації ТГ і ХС ЛПДНЩ у середньому на 66,9 % (p < 0,01) порівняно з особами без ІР. У цьому випадку ГТГ може бути маркером наявності в кровоплинні високоатерогенних ремувантів, таких як ЛПДНЩ та дрібні щільні частинки ЛПНЩ [4]. Гіпоальфахолестеринемія (ГАХС) – знижений уміст ХС у складі ЛПВЩ – також асоціюється з ризиком розвитку ССЗ, зумовлених атеросклерозом унаслідок затримки ХС у судинній стінці [13]. Тому в нашому випадку атерогенною можна вважати не тільки гіперхолестеринемію (ГХС) з підвищеним рівнем ЗХС і ХС ЛПНЩ, що є характерною для обох груп пацієнтів незалежно від стану ІР, а й ДЛП, яка супроводжується ГТГ чи ГАХС, особливо при їх поєднанні. Такий варіант ДЛП часто трапляється при МС або цукровому діабеті (ЦД) 2-го типу, тобто станах, пов'язаних між собою через ІР [2].

**Таблиця 1. Стан ліпідного обміну в пацієнтів з ГХ залежно від ІР**

Показники ліпідного обміну (M ± m)	Інсулінорезистентність		p
	Відсутня (n = 64)	Наявна (n = 59)	
	ТГГІ < 4,81 од. ± НОМА-ІР < 2,77 од.	ТГГІ > 4,81 од. ± НОМА-ІР > 2,77 од.	
ЗХС, ммоль/л	5,25 ± 0,33	5,44 ± 0,21	> 0,05
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,26 ± 0,02	1,10 ± 0,04	< 0,001
ТГ, ммоль/л	1,63 ± 0,21	2,72 ± 0,29	< 0,01
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,73 ± 0,09	1,22 ± 0,13	< 0,01
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,25 ± 0,32	3,11 ± 0,17	> 0,05
КА, од.	3,25 ± 0,24	4,13 ± 0,21	< 0,01
ХС не-ЛПВЩ, ммоль/л	3,98 ± 0,11	4,33 ± 0,10	< 0,05
ХС не-ЛПВЩ / ЗХС, од.	0,75 ± 0,014	0,79 ± 0,008	< 0,05
ЗХС / ХС ЛПВЩ, од.	4,25 ± 0,24	5,13 ± 0,21	< 0,01
ТГ / ХС ЛПВЩ, од.	1,41 ± 0,26	2,71 ± 0,31	< 0,01
ХС ЛПНЩ / ХС ЛПВЩ, од.	2,62 ± 0,23	2,92 ± 0,17	> 0,05
АІСК (log (ТГ / ХС ЛПВЩ)), од.	0,15 ± 0,03	0,43 ± 0,09	< 0,01

Як свідчать дані таблиці 1, підвищення рівня ТГ і зниження вмісту ХС у складі ЛПВЩ супроводжується в пацієнтів з ГХ і ІР вірогідним підвищенням величини співвідношення ТГ / ХС ЛПВЩ в середньому на 92,2 % ( $p < 0,01$ ), що дає змогу підтвердити порушення ліпопротеїдліполізу ТГ-вмісних ЛПДНЩ. Усе це вказує на зворотне взаємовідношення між сироватковими концентраціями ЛПДНЩ і ЛПВЩ та відповідно рівнями ТГ і ХС ЛПВЩ, яке переважно залежить від формування частинок ЛПВЩ під час ліпопротеїдліполізу ЛПДНЩ [19]. У нашому випадку в пацієнтів з ГХ виражене підвищення величини співвідношення ТГ / ХС ЛПВЩ, очевидно, свідчить про зниження впливу ліпопротеїдліполізу ТГ-вмісних ЛПДНЩ на утворення ЛПВЩ, що може спостерігатися при ІР, яка ініціює порушення ліпідного обміну [14].

Концентрація ХС ЛПНЩ за обраними критеріями ДЛП (ESC, 2016) була помірно підвищеною в пацієнтів з ГХ незалежно від наявності ІР і не мала вірогідних відмінностей при порівнянні. Це пояснюється тим, що при ДЛП з підвищеним рівнем ТГ (ХС ЛПДНЩ) і зниженим рівнем ХС ЛПВЩ, але без підвищеного вмісту в сироватці крові ХС ЛПНЩ чи з помірним його підвищенням, переважають дрібні щільні частинки ЛПНЩ. Показником наявності останніх у кровоплинні є АІСК, який одночасно виступає в ролі предиктора розвитку атеросклерозу й ІР, оскільки являє собою логарифм від ліпідного співвідношення ТГ / ХС ЛПВЩ, що тісно корелює зі зниженням чутливості тканин до інсуліну [13]. У нашому дослідженні в пацієнтів з ГХ і ІР величина АІСК в 2,87 рази перебільшувала аналогічний показник хворих без ІР ( $p < 0,01$ ), що свідчить про більш виражені атерогенні зрушення в ліпідному спектрі крові в умовах ІР через наявність у кровоплинні дрібних щільних частинок ЛПНЩ, небезпечність яких для судинної стінки пов'язана з такими їх властивостями, як тривалий час циркуляції в кровоплинні внаслідок низької афінності цих частинок до відповідних ЛПНЩ-рецепторів печінки, високий ризик проникнення дрібних щільних ЛПНЩ під судинний ендотелій та їх низька резистентність до окиснення [4].

Дослідження стану ліпідотранспортних систем у пацієнтів з ГХ і ІР порівняно з хворими з ГХ без порушення чутливості тканин до інсуліну вказує на перенавантаженість системи прямого транспорту ХС за такими показниками, як ХС не-ЛПВЩ ( $p < 0,05$ ) переважно за рахунок ХС ЛПДНЩ ( $p < 0,01$ ); величина ліпідного співвідношення ХС не-ЛПВЩ / ЗХС ( $p < 0,05$ ) – за рахунок підвищеної концентрації в крові ХС не-ЛПВЩ  $> 3,4$  ммоль/л, що асоціюється з високим кардіометаболічним ризиком (КМР), на який, окрім класичних ФР ССЗ, додатково впливає МС і/або ІР [13]. Тенденція до підвищення величини ліпідного співвідношення ХС ЛПНЩ / ХС ЛПВЩ у пацієнтів з ГХ та ІР також свідчить про більш виражену перевагу надходження ХС до судинної стінки над його виведенням в умовах ІР.

Стосовно зворотного транспорту ХС, який опосередковується ЛПВЩ, слід відзначити, що у хворих з ГХ з ІР порушення були суттєвішими, ніж у пацієнтів без ІР. Спостерігалось підвищення величини КА на 27,1 % ( $p < 0,01$ ), ліпідного співвідношення ЗХС / ХС ЛПВЩ – на 20,7 % ( $p < 0,01$ ), а вміст ХС у складі ЛПВЩ зворотно корелював з індексом НОМА-ІР ( $r = -0,394$ ;  $p < 0,003$ ). Співвідношення ЗХС / ХС ЛПВЩ, за даними Фремінгемського дослідження, є найінформативнішим маркером високого ризику атеросклерозу й атерогенності ДЛП, особливо коли перебільшує 4,5 од. Відомо також, що зростання величини співвідношення ЗХС / ХС ЛПВЩ вказує на зменшення частини ХС, що транспортується у складі ЛПВЩ до печінки, порівняно із загальним умістом ХС у сироватці крові [12].

Отже, результати проведеного нами дослідження засвідчують, що ІР супроводжується ДЛП, яка є атерогенною. Інсулінорезистентність, імовірно, підвищує атерогенність вторинної ДЛП за рахунок порушень функціонування ліпідотранспортних систем, коли прямий транспорт ХС іноді здійснюється дрібними щільними частинками ЛПНЩ, а зворотний функціонує в умовах зменшеної потреби гепатоцитів у пулі ХС, що переноситься ЛПВЩ за рахунок прогресування метаболічних порушень у печінці на тлі ІР.

Що стосується уточнення взаємозв'язку ГУЕ зі станом ліпідного і вуглеводного обміну у хворих з ГХ з ІР, то загалом варто відзначити, що підвищений уміст СК у сироватці крові часто спостерігається при МС як компенсаторний механізм, який протидіє оксидативному стресу, супутньому до ІР [7]. Відомо також, що ГУЕ може спостерігатися при порушеннях ліпідного і вуглеводного обміну як складових синдрому ІР [3]. У цьому випадку вторинна ДЛП ініціюється ІР, унаслідок якої в печінці підвищується синтез жирів, зменшується окиснення вільних жирних кислот (ВЖК), порушується виведення ТГ [2]. Гіперінсулінемія, яка виникає через ІР, знижує екскрецію нирками СК, що спричиняє ГУЕ. В умовах абдомінального ожиріння як складової синдрому ІР збільшення надходження ВЖК до печінки з наступним зменшенням їх окиснення призводить до підвищення синтезу СК печінкою [17]. Усе це свідчить про те, що глюкоза й інсулін є важливими факторами в гомеостазі СК, а дисбаланс цих показників вуглеводного обміну призводить до ГУЕ та гіперурикозурії [1]. Гіперінсулінемія здатна також підвищувати активність симпатичної нервової, ренін-ангіотензин-альдостеронової систем, що спричиняє підвищення СК у сироватці крові через вплив на її клубочкову фільтрацію та реабсорбцію в проксимальних канальцях нефрона [7].

Стан ліпідного обміну в пацієнтів з ГХ і ІР залежно від рівня СК наведено в таблиці 2. У пацієнтів без ІР, але з ГУЕ, не виявлено вірогідних відмінностей за показниками ліпідного обміну порівняно з особами без ГУЕ.

У групі хворих з ГХ з ІР наявність ГУЕ супроводжувалася вірогідними відмінностями окремих показників ліпідного спектра крові. Так, при ІР на тлі ГУЕ спостерігалось вірогідне зниження на 23,6 % концентрації ХС у складі ЛПВЩ ( $p < 0,001$ ), підвищення вмісту сироваткових ТГ і ХС ЛПДНЩ на 31 % ( $p < 0,05$ ), зменшення рівня ХС ЛПНЩ на 28,2 % ( $p < 0,05$ ) за рахунок більш вираженої ГТГ.

За рівнями глікемії ( $7,24 \pm 0,38$ ) проти ( $7,18 \pm 0,47$ ) ммоль/л) та інсулінемії ( $32,62 \pm 3,64$ ) проти ( $26,8 \pm 2,21$ ) мкОд/мл) особи з ІР залежно від рівня СК (ГУЕ і нормоурікемія) не відрізнялись. На сьогодні відомо, що ГУЕ часто супроводжує такі порушення ліпідного й вуглеводного обміну, як ГТГ і гіперглікемія, а останні є потужними предикторами ГУЕ на популяційному рівні. Патолофізіологічні механізми, за якими можна пояснити такий метаболічний взаємозв'язок, залишаються невідомими.

**Таблиця 2. Стан ліпідного обміну в пацієнтів з ГХ і ІР залежно від рівня СК**

Показники ліпідного обміну (M ± m)	Інсулінорезистентність					
	Відсутня (n = 64)			Наявна (n = 59)		
	ГУЕ (n = 19)	без ГУЕ (n = 45)	p	ГУЕ (n = 21)	без ГУЕ (n = 38)	p
ЗХС, ммоль/л	5,80 ± 0,29	5,70 ± 0,16	> 0,05	5,03 ± 0,25	5,56 ± 0,23	> 0,05
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,29 ± 0,04	1,37 ± 0,05	> 0,05	1,07 ± 0,06	1,40 ± 0,05	< 0,001
ТГ, ммоль/л	1,50 ± 0,19	1,14 ± 0,07	> 0,05	2,87 ± 0,23	2,19 ± 0,19	< 0,05
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,67 ± 0,09	0,51 ± 0,03	> 0,05	1,29 ± 0,10	0,99 ± 0,08	< 0,05
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,83 ± 0,29	3,82 ± 0,14	> 0,05	2,66 ± 0,26	3,41 ± 0,16	< 0,05
КА, од.	3,51 ± 0,21	3,34 ± 0,15	> 0,05	3,83 ± 0,29	4,02 ± 0,23	> 0,05
ХС не-ЛПВЩ, ммоль/л	4,51 ± 0,27	4,33 ± 0,15	> 0,05	3,95 ± 0,24	4,40 ± 0,21	> 0,05
ХС не-ЛПВЩ / ЗХС, од.	0,77 ± 0,01	0,75 ± 0,009	> 0,05	0,78 ± 0,011	0,79 ± 0,008	> 0,05
ЗХС / ХС ЛПВЩ, од.	4,51 ± 0,21	4,34 ± 0,15	> 0,05	4,83 ± 0,29	5,02 ± 0,23	> 0,05
ТГ / ХС ЛПВЩ, од.	1,24 ± 0,20	0,91 ± 0,07	> 0,05	2,86 ± 0,19	2,15 ± 0,13	< 0,01
ХС ЛПНЩ / ХС ЛПВЩ, од.	2,98 ± 0,23	2,93 ± 0,14	> 0,05	2,57 ± 0,28	3,06 ± 0,14	> 0,05
AISC (log (ТГ / ХС ЛПВЩ)), од.	0,093 ± 0,03	0,041 ± 0,01	> 0,05	0,46 ± 0,03	0,33 ± 0,01	< 0,001

Припускається, що при ІР чи порушенні толерантності до глюкози знижується швидкість кліренсу СК із сечею та хронічно підвищується концентрація екстрацелюлярного аденозину трифосфату, який зумовлює прискорення синтезу СК [16]. У нашому дослідженні в пацієнтів з ГХ і ІР рівень СК зворотно корелював із сироватковим умістом ХС ЛПВЩ ( $r = -0,409$ ;  $p < 0,01$ ) і безпосередньо з рівнем ТГ ( $r = 0,447$ ;



$p < 0,001$ ) – ліпідними маркерами ІР. Вплив ІР на концентрацію СК у сироватці крові підтверджувався тісною кореляцією індексів ІР НОМА-ІР ( $r = 0,411$ ;  $p < 0,004$ ) і ТГГІ ( $r = 0,389$ ;  $p < 0,002$ ) із сироватковим умістом СК та кореляцією цих індексів між собою ( $r = 0,491$ ;  $p < 0,003$ ).

На сьогодні відомо, що ГУЕ є потужним предиктором наявності в кровоплинні дрібних щільних частинок ЛПНЩ і зниженої концентрації ХС ЛПВЩ, що пояснюється частою асоціацією ГУЕ з ГТГ [11]. В умовах останньої утворення дрібних щільних частинок ЛПНЩ відбувається за рахунок впливу печінкової ліпопротеїдліпази (ЛПЛ) на перенавантажені тригліцеридами ЛПНЩ [4]. Гіпертригліцеридемія сприяє також виникненню ГАХС через активацію білка, що переносить ефіри ХС з ЛПВЩ на ЛПДНЩ, перенавантажені ТГ. Заміщення ефірів ХС в частинках ЛПВЩ на ТГ активує печінкову ЛПЛ, яка прискорює катаболізм ЛПВЩ, чому також сприяє супутня до ГТГ гіперінсулінемія [16].

У проведеному нами ретроспективному дослідженні в пацієнтів з ГХ і ІР наявність ГУЕ асоціювалася з підвищенням величини ліпідного співвідношення ТГ / ХС ЛПВЩ у середньому на 33 % ( $p < 0,01$ ) порівняно з особами, в яких ІР не поєднувалася з ГУЕ. В умовах ГУЕ у пацієнтів з ІР спостерігалася підвищення АІСК у середньому на 39,4 % ( $p < 0,01$ ) порівняно з хворими, в яких стан ІР не супроводжувався підвищенням рівня СК у сироватці крові (таблиця 2). Загалом по групі хворих з ІР уміст СК у сироватці крові позитивно корелював з ліпідним співвідношенням ТГ / ХС ЛПВЩ ( $r = 0,379$ ;  $p < 0,001$ ) та АІСК ( $r = 0,363$ ;  $p < 0,003$ ).

Отже, отримані дані свідчать про асоціацію ГУЕ з ІР, ГТГ і ГАХС та дають змогу припустити, що ГУЕ й АІСК можуть бути різними характеристиками одного й того самого фенотипу, який є наслідком ІР і, відповідно, станом з високим КМР.

При МС унаслідок порушення нуклеїнових кислот може відбуватися стимуляція аденозинмонофосфат дезамінази – ферменту, що бере участь у синтезі СК, яка, в свою чергу, сприяє відкладенню жиру в організмі і виникненню ІР [8]. У нашому дослідженні в пацієнтів з ІР і ГУЕ порівняно з хворими, в яких ІР не супроводжувалася підвищенням умістом СК у сироватці крові, виявлено тенденцію до підвищення показників, що характеризують накопичення жиру в організмі: ВЖВ ( $(42,18 \pm 2,22)$  % проти  $(40,52 \pm 1,27)$  %;  $p > 0,05$ ), ЗМЖ ( $(43,65 \pm 3,56)$  кг проти  $(40,32 \pm 2,24)$  кг;  $p > 0,05$ ) та ІМЖ ( $(14,9 \pm 1,31)$  кг/м<sup>2</sup> проти  $(13,99 \pm 0,78)$  кг/м<sup>2</sup>;  $p > 0,05$ ). Із цих показників лише ІМЖ позитивно корелював із сироватковою концентрацією ТГ і ХС ЛПДНЩ натще ( $r = 0,317$ ;  $p < 0,004$ ) і негативно з умістом в сироватці крові ХС ЛПВЩ ( $r = -0,305$ ;  $p < 0,05$ ), що, імовірно, пов'язано з метаболічною активністю вісцеральних жирових накопичень при ІР та їх впливом на виникнення вторинної ДЛП через ВЖК [14]. Зни-

ження рівня ХС ЛПВЩ при ІР, що поєднується з ГУЕ, порівняно зі станом без ГУЕ ( $1,07 \pm 0,06$ ) ммоль/л проти ( $1,40 \pm 0,05$ ) ммоль/л;  $p < 0,001$ ), імовірно, пов'язано з вираженішою гіперінсулінемією ( $32,62 \pm 3,64$ ) мкОд/мл проти ( $26,80 \pm 2,21$ ) мкОд/мл;  $p > 0,05$ ) та спроможністю інсуліну в цих умовах руйнувати частинки ЛПВЩ [13] (рівень ХС ЛПВЩ зворотно корелював із вмістом інсуліну в крові натще в осіб з ГХ, ІР і ГУЕ ( $r = -0,308$ ;  $p < 0,002$ )).

## Висновки

1. Наявність ІР у хворих з ГХ супроводжується погіршенням стану ліпідного обміну, зокрема посиленням атерогенних зрушень у системах зворотного транспорту ХС і ліпопротеїдолізу ТГ-вмісних ЛПДНЩ, про що свідчить підвищення величин відповідних ліпідних співвідношень ЗХС / ХС ЛПВЩ на 20,7 % ( $p < 0,01$ ) і ТГ / ХС ЛПВЩ на 92,2 % ( $p < 0,01$ ) порівняно з хворими без ІР та залежність рівня ХС ЛПВЩ від величини індексу НОМА-ІР ( $r = -0,394$ ;  $p < 0,003$ ).

2. У пацієнтів з ГХ і ІР величина АІСК майже втричі перебільшує аналогічний показник хворих без ІР ( $p < 0,01$ ), що свідчить про більш виражені атерогенні зрушення в ліпідному спектрі крові в умовах ІР через наявність у кровоплинні дрібних щільних частинок ЛПНЩ.

3. У хворих з ГХ з ІР, що супроводжується ГУЕ, спостерігається вірогідне зниження концентрації ХС ЛПВЩ у середньому на 23,6 % ( $p < 0,001$ ), підвищення вмісту сироваткових ТГ і ХС ЛПДНЩ на 31 % ( $p < 0,05$ ), зниження рівня ХС ЛПНЩ на 28,2 % ( $p < 0,05$ ) за рахунок більш вираженої ТТГ, на відміну від пацієнтів з ІР, яка перебігає без підвищеного рівня СК.

4. У пацієнтів з ГХ і ІР рівень СК у сироватці крові корелює з ліпідними маркерами ІР ( $r = -0,409$ ;  $p < 0,01$  для ХС ЛПВЩ і  $r = 0,447$ ;  $p < 0,001$  – для ТГ) та індексами ІР ( $r = 0,411$ ;  $p < 0,004$  для індексу НОМА-ІР і  $r = 0,389$ ;  $p < 0,002$  – для ТТГ), що підтверджує вплив ІР на вміст СК у сироватці крові.

5. В умовах ІР ГУЕ асоціюється з підвищенням величини ліпідного співвідношення ТГ / ХС ЛПВЩ у середньому на 33 % ( $p < 0,01$ ) та збільшенням значення АІСК у середньому на 39,4 % ( $p < 0,01$ ) порівняно з ІР, яка не супроводжується ГУЕ. Загалом по групі хворих з ІР вміст СК у сироватці крові позитивно корелює з ліпідним співвідношенням ТГ / ХС ЛПВЩ ( $r = 0,379$ ;  $p < 0,001$ ) та АІСК ( $r = 0,363$ ;  $p < 0,003$ ).

6. Про вплив жирових накопичень у хворих з ГХ з ІР та ГУЕ на порушення ліпідного обміну свідчить наявність кореляційного взаємозв'язку між ІМЖ та сироватковим вмістом ТГ (ХС ЛПДНЩ) ( $r = 0,317$ ;  $p < 0,004$ ) і ХС ЛПВЩ ( $r = -0,305$ ;  $p < 0,05$ ). Гіперінсулінемія у пацієнтів з ГХ, ІР і ГУЕ асоціюється зі зниженням рівня ХС ЛПВЩ ( $r = -0,308$ ;  $p < 0,002$ ).

Chernyshov V.<sup>1</sup>, Nesen A.<sup>1</sup>, Valentinova I.<sup>1</sup>, Yermakovych I.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>L.T. Malaya Therapy National Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

<sup>2</sup>Medical health centre, Kharkiv, Ukraine

## The Relations between Lipid and Purine Metabolism Disorders in Patients with Essential Hypertension and Insulin Resistance

### Abstract

The work aimed to investigate the relations between hyperuricaemia (HUE) and state of lipid metabolism in patients (pts) with essential hypertension (EH) and insulin resistance (IR).

**Materials and methods.** In retrospective investigation based on history case data, the results of 123 pts examination (54 females and 69 males) aged 20 to 77 years old (average age  $(55.13 \pm 1.38)$ ) were included. Except EH of I–III stages, 59 (48.0%) of pts had IR and 40 (32.5%) of pts were with HUE. Some serum blood parameters at fasting state before treatment prescription such as body mass index, HOMA-IR index (homeostasis model assessment of insulin resistance), glucose, insulin, uric acid (UA), total cholesterol (TC), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) were taken from the history cases. Some additional parameters were calculated by known formulas including fat body percentage, fat mass index (FMI), non-HDL-C, very low-density lipoprotein cholesterol (VLDL-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), triglyceride and glucose index (TGGI) as well as lipid ratios (LDL-C/HDL-C, non-HDL-C/TC, TC/HDL-C, TG/HDL-C and atherogenic serum blood index (ASBI) as a  $\log(\text{TG}/\text{HDL-C})$ ).

**Results and discussion.** In pts with EH and IR compared with ones without IR there was an elevation of such lipid ratios as TC/HDL-C and TG/HDL-C by 20.7% and 92.2% ( $p < 0.01$ ) correspondingly as well as reverse correlation between HOMA-IR index and HDL-C level ( $r = -0.394$ ;  $p < 0.003$ ) and elevation in 2.87 times of ASBI ( $p < 0.01$ ). The pts with EH, IR and HUE compared with insulin-resistant pts without HUE had a decrease in HDL-C by 23.6% ( $p < 0.001$ ), an elevation of serum TG and VLDL-C by 31.0% ( $p < 0.05$ ) as well as a decrease in LDL-C by 28.2% ( $p < 0.05$ ) due to elevation of TG. In pts with EH and IR, there was a correlation between UA and lipid markers of IR ( $r = 0.411$ ;  $p < 0.004$  for HOMA-IR index and  $r = 0.389$ ;  $p < 0.002$  for TGGI) confirmed a contribution of IR to serum UA concentration. The association between UA level and lipid ratio TG/HDL-C ( $r = 0.379$ ;  $p < 0.001$ ) as well as ASBI ( $r = 0.363$ ;  $p < 0.003$ ) was revealed in insulin-resistant pts. In pts with EH, IR and HUE visceral fat accumulation contributed to TG elevation ( $r = 0.317$ ;  $p < 0.004$  for FMI and TG) and to HDL-C level decrease ( $r = -0.305$ ;  $p < 0.05$  for FMI and HDL-C) and hyperinsulinaemia associated with HDL-C level decrease ( $r = -0.308$ ;  $p < 0.002$ ).

**Conclusions.** The pts with EH and IR have some impairments in lipid metabolism, in particular, an intensification of atherogenic shifts in the system of reverse cholesterol transport and in the system of lipoprotein TG-VLDL lipolysis as well as a presence of small dense LDL in circulation. HUE intensifies a decrease in HDL-C and an elevation of TG in pts with EH and IR and the latter contributes to UA elevation in blood serum. HUE in pts with EH associates with

small dense LDL presence in circulation. Visceral fat accumulation in pts with EH, IR, and HUE contributes to TG elevation and together with hyperinsulinaemia promotes a decrease in HDL-C.

**Keywords:** dyslipidaemia, hyperuricaemia, insulin resistance, relations.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

### REFERENCES

1. Akbas EM, Timuroglu A, Ozcicek A, Ozcicek F, Demitras L, Gungor A, Akbas N. Association of uric acid, atherogenic index of plasma and albuminuria in diabetes mellitus. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2014;7(12): 5737–43.
2. Al-Mahmood AK, Afrin SF, Hoque N. Dyslipidemia in insulin resistance: cause or effect. *Bangladesh J. Med. Biochem.* 2014;7(1):27–31. <https://doi.org/10.3329/bimb.v7i1.18576>
3. Cibickova L, Langova K, Vaverkova H, Kubikova V, Karasek D. Correlation of uric acid levels and parameters of metabolic syndrome. *Physiol. Res.* 2017;66:481–7.
4. Gerber PA, Nolic D, Rizzo M. Small, dense LDL: an update. *Current Opinion in Cardiology.* 2017; 32(4):454–9. <https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000000410>
5. Hosseini SM. Triglyceride-glucose index simulation. *JCBR.* 2017;1(1):11–6. <https://doi.org/10.18869/acadpub.jcbr.1.1.11>
6. Irace C, Carallo C, Scavelli FB, De Franceschi MS, Esposito T, Tripolino C, Gnasso A. Markers of insulin resistance and carotid atherosclerosis. A comparison of the homeostasis model assessment and triglyceride-glucose index. *Int. J. Clin. Pract.* 2013;67(7):665–72. <https://doi.org/10.1111/ijcp.12124>
7. Ismail EM, Elbadawi N, Hassan D. Uric acid as a biomarker of metabolic syndrome in Sudanese adults. *Int. J. Biochem. Physiol.* 2018;3(4):000137.
8. Kanbay M, Jensen T, Solak Y, Le M, Roncal-Jimenez C. Uric acid in metabolic syndrome: From an innocent bystander to a central player. *Eur. J. Intern. Med.* 2016;29:3–8. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2015.11.026>
9. Shin KA. Triglyceride and glucose (TyG) index is a clinical surrogate marker for the diagnosis of metabolic syndrome. *Biomed. Sci. Let.* 2017;23(4):348–54. <https://doi.org/10.15616/BSL.2017.23.4.348>
10. Lee EY, Yang HK, Lee J, Kang B, Yang Y, Lee SH, Ko SH, Ahn YB, Cha BY, Yoon KH, Cho JH. Triglyceride glucose index, a marker of insulin resistance, is associated with coronary artery stenosis in asymptomatic subjects with type 2 diabetes. *Lipids Health Dis.* 2016;15(1):155. <https://doi.org/10.1186/s12944-016-0324-2>
11. Lokanath DA, Chandrashekariah SA. Association of hyperuricemia and dyslipidemia – a potent cardiovascular risk factor. *JMSCR.* 2014;2(6):1261–9.
12. Onat A, Can G, Yuksel H. Dysfunction of high-density lipoprotein and its apolipoproteins: new mechanisms underlying cardiometabolic risk in the population at large. *Arch. Turk. Soc. Cardiol.* 2012;40(4):368–85. <https://doi.org/10.5543/tkda.2012.55490>
13. Ormazabal V, Nair S, Elfeky O, Aguayo C, Salomon C, Zumiga FA. Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease. *Cardiovasc. Diabetol.* 2018;17:122–36. <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0762-4>
14. Salazar MR, Carbajal HA, Espeche WG, Levia Sisniegues CE, March CE, Balbin E, Dulbecco CA, Aizpurua M, Marilet AG, Reaven GM. Comparison of the abilities of the plasma triglyceride/high-density

- 
- lipoprotein cholesterol ratio and the metabolic syndrome to identify insulin resistance. *Diab. Vasc. Dis. Res.* 2013;10:346–52. <https://doi.org/10.11.77/1479164113479809>
15. Sanchez-Inigo L, Navarro-Gonzalez D, Fernandez-Montero A, Pastrana-Delgado J, Marninez JA. The TyG index may predict the development of cardiovascular events. *Eur. J. Clin. Invest.* 2016;46(2):189–97. <https://doi.org/10.1111/eci.12583>
16. Sharma N, Rathore R, Sarkar PD, Bidwai A. Relationship between hyperuricemia, hyperglycemia and elevated triglyceride levels in cardiometabolic disorder. *JMSCR.* 2016;4(1):8904–10. <https://dx.doi.org/10.18525/jmscr/v4i1.20>
17. Shih MH, Lazo M, Liu S-H, Bonekamp S, Hernaez R, Clark JM. Association between serum uric acid and nonalcoholic fatty liver disease in the US population. *J. Formos. Med. Assoc.* 2015;114:314–20. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2012.11.014>
18. Valentino G, Bustamante MJ, Orellana L, Kramer V, Duran S, Adasme M, Salazar A, Iraba C, Fernandez M, Navarrete C, Acevedo M. Body fat and its relationship with clustering of cardiovascular risk factors. *Nutr. Hosp.* 2015;31(5):2253–60. <https://doi.org/10.3305/nh.2015.31.5.8625>
19. Vega GL, Barlow CE, Grundy SM, Leonard D, De Fina LF. Triglyceride-to-high-density-lipoprotein-cholesterol ratio is an index of heart disease mortality and of incidence of type 2 diabetes mellitus in men. *J. Investig. Med.* 2014;62(2):345–9. <https://doi.org/10.2310/JIM.0000000000000044>
20. Wang F, Han L, Hu D. Fasting insulin, insulin resistance and risk of hypertension in the general population: a meta-analysis. *Clin. Chim. Acta.* 2017;46:57–63. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2016.11.009>
21. Zaid M, Ameer F, Munir R, Rashid R, Farooq N, Hasnain Sh, Zaidi N. Anthropometric and metabolic indices in assessment of type and severity of dyslipidemia. *J. Physiol. Anthropol.* 2017;36:19–29. <https://doi.org/10.1186/s40101-017-0134-x>
22. Zeng Q, Dong SY, Sun XN, Xie J, Cui Y. Percent body fat is a better predictor of cardiovascular risk factors than body mass index. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2012;45(7):591–600.

Стаття надійшла в редакцію 27.06.2019 р.