

Порушення обміну сечової кислоти як метаболічний прояв фенотипу ожиріння у чоловіків, хворих на цукровий діабет 2-го типу (частина 1)

**Н.М. Гуріна,
В.В. Корпачев,
А.А. Шупрович,
О.В. Корпачева-Зінич,
Н.М. Кушнарева**

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Резюме. Відомо, що поширеним проявом синдрому інсулінорезистентності (ІР) у хворих на цукровий діабет 2-го типу (ЦД2) є порушення обміну сечової кислоти (СК), яке часто асоціюється із загальним та/або абдомінальним ожирінням (АО). Обстежених 74 чоловіків, хворих на ЦД2, розподілили на 5 груп залежно від рівня СК у сироватці крові (нормоурикемія — НУ або гіперурикемія — ГУ), а також від наявності загального ожиріння (індекс маси тіла ≥ 30 кг/м²) і типу розподілу жиру (АО визначали за співвідношення окружностей талії та стегон $\geq 0,95$). Групи пацієнтів з ожирінням, що доповнювалось АО, відносно високим рівнем інсуліну, значним ступенем ІР, нами віднесено до фенотипу «ЦД з ожирінням» (або аліментарно-кінетичного). У хворих без ожиріння, в яких було відсутнє значне підвищення рівня інсуліну та НОМА-ІР, визначено інший фенотип — «діабет худих». Характерною ознакою для обох фенотипів ЦД, незалежно від індексу маси тіла й типу розподілу жиру, була гіперпродукція СК, що супроводжувалась або високим кліренсом і фракційною екскрецією СК (що забезпечувало НУ), або зниженою екскрецією СК, що призводило до ГУ. Фенотип «ЦД2 з ожирінням» за наявності АО у групах пацієнтів з однаковими рівнями урикемії асоціювався з вищими рівнями інсулінемії та ступенями ІР, а також зі змінами ліпідного спектра порівняно з відповідними показниками у групах хворих із фенотипом «ЦД2 без ожиріння». Лише у чоловіків із гіперурикемією без ожиріння виявлено значне зниження індексу реутилізації пуринів, що відповідає зниженню активності ферменту гіпоксантингуанінфосфори бозилтрансферази (ГГФРТ), який запобігає деградації пуринів з утворенням СК.

Отримані дані дозволили дійти висновку, що переважні механізми розвитку порушень пуринового та ліпідного обміну в обстежених пацієнтів різнились залежно від фенотипу. Так, у пацієнтів з ожирінням гіперпродукція СК, гіпертригліцеридемія та низький рівень ЛПВЩ могли зумовлюватись відносно високим рівнем інсуліну, відомого як стимулятор ліпогенезу, підвищення ТГ та антиурикозуричний агент. У пацієнтів без ожиріння підвищення продукції СК можна пояснити посиленням катаболізму пуринів, що не асоціювалось із підвищенням інсулінемії, але могло бути зу-

* адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна. E-mail: zdovado@ukr.net

Оригінальні дослідження

мовлено активізацією розпаду пуринів на тлі порушення їх реутилізації (у зв'язку з дефіцитом ГГФРТ), що можливо під впливом гормонів стресу.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу, обмін сечової кислоти, ожиріння, чоловіки, фенотип.

Надмірне збільшення маси тіла будь-якої людини вказує, що споживання енергії збільшено або фізична активність не відповідає рівню, необхідному для даної особи. У зв'язку з тим, що серед населення багатьох країн сьогодні спостерігається справжня «епідемія» надмірної маси тіла, у сучасній літературі дедалі частіше використовується термін «фенотип ожиріння», який включає не лише зовнішні прояви (надмірна маса тіла, абдомінальний тип розподілу жиру), а й тісно пов'язані з ними порушення метаболізму (дисліпідемія, порушення толерантності до вуглеводів, гіперурикемія, зниження загального обміну тощо). Загальним підґрунтям цих порушень вважають стан інсулінорезистентності (ІР), коли розвиваються множинні компенсаторні зміни, які можуть призвести до подальшого гормонально-метаболічного дисбалансу в усьому організмі, названого «синдромом інсулінорезистентності». Порушення гормонального балансу охоплюють неадекватну секрецію та периферичну рецепцію інсуліну, стероїдних гормонів (кортикостероїдів, статевих стероїдів та їх попередників), зміни концентрації біологічно активних регуляторних молекул (цитокінів, ростових чинників, ейкозаноїдів, лептину тощо). Гормонально-метаболічні зсуви за синдрому ІР часто провокують розвиток серцево-судинних захворювань, цукрового діабету 2-го типу (ЦД2) і його ускладнень [10, 13, 16].

Відомо, що ожиріння, навіть за наявності родинної схильності, не завжди проявляється фенотипово. Для цього необхідно певне поєднання внутрішніх і зовнішніх чинників, що формують кінцевий фенотип організму. Виділяють так звані фенотипи ожиріння за зовнішнім виглядом: гіноїдний — розподіл жирової тканини переважно в стегново-сідничній зоні («тип груші»); андройдний — розподіл жирової тканини у ділянці живота («тип яблука») [8], проте не в усіх огрядних людей проявляються метаболічні чинники ризику, і навпаки, не всі люди без ожиріння виявляються метаболічно здоровими. Це спостереження привело до виділення в межах «фенотипу ожиріння» залежності від наявності або відсутності інших ознак синдрому ІР підтипів «мета-

болічно здоровий» і «метаболічно нездоровий», які можуть супроводжуватися наявністю ожиріння або нормальною масою тіла [12].

Відомо, що надлишок абдомінальної жирової тканини, навіть у людей без загального ожиріння, є важливим чинником ризику метаболічних розладів, до яких належить ЦД 2-го типу. Крім порушення обміну глюкози у вигляді гіперглікемії натще, у різних осіб із ЦД2 спостерігається неоднаковий набір інших компонентів синдрому ІР, зокрема ці хворі можуть відрізнятися за ступенем ожиріння та характером розподілу жиру залежно від фенотипу організму або конституційного типу. Причому загальне ожиріння або нормальна маса тіла можуть комбінуватися з переважанням або абдомінальної, або підшкірної жирової тканини, які, у свою чергу, різняться за своїми метаболічними властивостями та чутливістю до дії гормонів.

Для багатьох хворих на ЦД2 характерний один із варіантів патологічних фенотипів, який вписується до комплексу ознак синдрому ІР і може бути названий «аліментарно-кінетичним» (а точніше — гіпераліментарно-гіпокінетичним). Його підґрунтям є порушення рівноваги між поглинанням і витрачанням енергії, що супроводжується відкладанням ліпідів у жирових депо, тобто ожирінням, ІР, компенсаторною гіперінсулінемією [3]. Інший фенотип можна умовно назвати «діабетом худих», коли ІР і порушення вуглеводного та ліпідного обміну можуть бути асоційованими не з ожирінням і гіперінсулінемією, а з порушенням кількості стресових/антистресових і контрінсулінових гормонів. В обох випадках метаболічні порушення посилюються за наявності дисбалансу чоловічих і жіночих статевих гормонів, надто в пострепродуктивний період.

Очевидно, що різниця між особами з ожирінням та без ожиріння полягає в особливостях ліпідного обміну — транспортуванні, утилізації та депонуванні ліпідів, що визначаються ступенем ІР периферичних тканин, рівнями інсуліну, лептину, катехоламінів і статевих стероїдів, з якими, у свою чергу, асоційовано процеси ліполізу та ліпогенезу, обміну пуринів, утворення та екскреції СК.

За ЦД2 має місце дисметаболізм головних енергетичних субстратів — вуглеводів і ліпідів, розвиваються гіперглікемія, дисліпідемія, порушення обміну білків і нуклеотидів. Тісний взаємозв'язок порушення вуглеводного, ліпідного та пуринового обмінів пояснюється, зокрема, тим, що за умов погіршення засвоєння глюкози посилюються альтернативні шляхи її метаболізму, насамперед пентозофосфатний цикл, в якому утворюються рибозо-5-фосфат і відновлений НАДФ. Останні стимулюють процеси синтезу *de novo* жирних кислот (ліпогенез) і пуринових основ. Катаболізм «зайвих» пуринів призводить до утворення надлишку сечової кислоти, що спричиняє такі серйозні наслідки, як гіперурикемія («безсимптомна» або з проявом подагри), прооксидантний і прозапальний статус, ураження ендотелію судин із підвищенням кардіометаболічного ризику, ураження нирок, активація симпато-адреналової системи [10, 14].

Підвищення продукції СК є однією з ознак ІРС, на яку зрідка звертають увагу, доки це метаболічне порушення не доходить до стадії утворення уратних відкладень, які уражують нирки та суглоби. Подібно до глюкози, СК є нормальним компонентом плазми крові, що виконує певні фізіологічні функції. Зокрема, урати, завдяки своїй гетероциклічній структурі, можуть вловлювати вільні радикали, захищати білки та ліпіди від перекисного ушкодження та неферментативного глікування, а також утворювати хілатні комплекси зі «шкідливими» іонами Fe^{3+} . Проте за умов перевищення певної концентрації в біологічних рідинах СК починає замість антиоксидантних властивостей справляти прооксидантну дію, сприяючи окисленню ЛПНЩ та ураженню ендотелію судин. Це парадоксальне явище дістало назву «антиоксидантно-прооксидантного човника» («antioxidant-prooxidant shuttle») [7, 9]. У процесі посиленого утворення СК у ксантиноксидазній реакції також генеруються вільні радикали. Тому гіперурикемію (ГУ) можна розглядати як стан підвищеного ризику оксидативного стресу, що, зокрема, сприяє ушкодженню β -клітин підшлункової залози, які мають відносно низький антиоксидантний потенціал [2].

Крім продукції СК, у регуляції рівня уратів у сироватці крові важливу роль відіграє їх виділення із сечею, яке визначається швидкістю клубочкової фільтрації (секреції) та зворотної

абсорбції (реабсорбції) уратів. На ці процеси справляє вплив низка чинників, пов'язаних, з одного боку, з гіпоталамо-гіпофізарною та симпато-адреналовою системами, з іншого — зі станом ендотелію периферичних і ниркових судин, і всі ці чинники суттєвим чином залежать саме від фенотипових особливостей. Розвиток у пацієнтів діабетичної нефропатії далі поглиблює вже наявні прояви діабетичної дисліпідемії (гіпертригліцеридемію та зниження рівня ЛПВЩ) [5].

У цілому, хоча порушення вуглеводного, ліпідного та пуринового обміну за умов ЦД2 тісно пов'язано між собою, конкретні прояви цих порушень в окремих осіб можуть різнитися, призводячи до розвитку комплексу фенотипових ознак, які можуть виявлятися за результатами клініко-лабораторного обстеження [4, 7]. Таке обстеження дозволяє виявити переважні гормонально-метаболічні механізми в патогенезі захворювання та визначити ефективні шляхи корекції даних порушень. Встановлення фенотипових ознак у кожного пацієнта має допомогти віднести його до когорти, яка потребує певного фармакотерапевтичного підходу [16].

Метою даної роботи було вивчення особливостей обміну СК у чоловіків із ЦД2 залежно від фенотипових особливостей, а саме від величини та локалізації жирових відкладень.

Матеріали та методи

Обстежено 74 хворих на ЦД2 чоловіків віком від 45 до 69 років, які проходили лікування у відділенні клінічної фармакології ДУ «ІЕОР» за період з 2009 по 2014 рік. До дослідження не включали хворих із вираженими стадіями діабетичної нефропатії (швидкість клубочкової фільтрації <60 мл/хв, альбумінурія >2 г/добу).

Характеристика хворих на ЦД2 включала загальне клінічне обстеження, визначення антропометричних характеристик: індексу маси тіла (ІМТ) і співвідношення окружностей талії та стегон (ОТ/ОС), систолічного та діастолічного артеріального тиску (САТ, ДАТ), біохімічних показників: глікемії натще, концентрації інсуліну і тестостерону в сироватці крові. Проводили розрахунок коефіцієнта інсулінорезистентності (НОМА-ІР) [10], визначення показників обміну СК: урикемії, добової екскреції СК із сечею, кліренсу СК і креатиніну (за допомогою наборів «Філісит діагностика», Україна).

Оригінальні дослідження

Розрахунковим методом встановлювали фракційну екскрецію або індекс елімінації уратів (ІЕУ), зниження якого відповідає підвищенню каналцевої реабсорбції розчинних солей СК. ІЕУ визначали за співвідношенням кліренсів СК і креатиніну $\times 100\%$ [6].

Індекс реутилізації пуринів (ІРП), що відображає активність ферменту реутилізації пуринів ГГФРТ, розраховували за формулою: $ІРП = 1 - [СК \text{ у сечі, ммоль/л} / \text{креатинін у сечі, ммоль/л}]$. Зниження цього індексу відповідає зменшенню активності ферменту ГГФРТ; величини нижче від 0,5 розглядають як ознаку часткового дефіциту активності ГГФРТ [6].

Критерієм для оцінки урикемії та екскреції СК у хворих були прийняті норми для чоловіків: нормоурикемію (НУ) констатували за концентрації СК у сироватці крові 260-450 мкмоль/л, гіперурикемію (ГУ) — за $СК_{с} \geq 450$ мкмоль/л. Нормальні величини кліренсу СК — 5-7 мл/хв, креатиніну у сироватці крові — 80-115 мкмоль/л, кліренсу креатиніну — 70-200 мл/хв [6].

Наявність і тип ожиріння визначали згідно з критеріями ВООЗ для метаболічного синдрому: за $ІМТ < 29,9$ кг/м² вважали, що хворі не мають ожиріння, що позначали як нормальну масу тіла (НМТ). Наявність загального ожиріння встановлювали за $ІМТ \geq 30$ кг/м². Відношення $ОТ/ОС \geq 0,95$ — критерій встановлення ожиріння абдомінального типу у чоловіків. У 41 з обстежених пацієнтів проведено визначення концентрації ліпідних фракцій сироватки крові: загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ), холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ). Статистичну обробку результатів проводили за допомогою стандартного пакету аналізу Excell із використанням критерію Стюдента. Різницю показників і коефіцієнт кореляції вважали вірогідними за $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Із даних літератури випливає, що перевищення порогової фізіологічної концентрації СК у сироватці крові знаменує початок певних патологічних процесів в організмі, у зв'язку з чим стани НУ та ГУ якісно різняться. Проте порушення пуринового обміну починається раніше, ніж виникає ГУ, і може бути виявлене шляхом дослідження екскреції та кліренсу уратів. Залеж-

но від співвідношення продукції та екскреції СК це порушення може проявлятися у вигляді гіперекскреторної нормоурикемії або гіперурикемії, причому різні ступені ожиріння та характер розподілу жиру трапляються в обох випадках. За нашими даними, гіперпродукція СК є характерною для більшості хворих на ЦД2 (до 80%), навіть у випадку нормального рівня СК у крові [1]. Слід зауважити, що висока екскреція уратів із сечею, хоча й підтримує нормоурикемічний стан, проте є небезпечним чинником, який сприяє розвиткові ураження ниркових структур солями сечової кислоти, уролітіазу, тубулоінтерстиціального нефриту, діабетичної нефропатії.

Ми зробили спробу дослідити, які конституційні та метаболічні особливості у чоловіків, хворих на ЦД2 (зокрема, величина та локалізація жирових відкладень, особливості ліпідного спектра сироватки крові), можуть бути пов'язаними з посиленням продукції СК і зростанням урикемії понад поріг фізіологічної норми.

Із цією метою обстежених 74 хворих на ЦД2 розподілили на групи залежно від значення трьох змінних: рівня СК у сироватці крові (НУ або ГУ), ступеня загального ожиріння (наявність або відсутність ожиріння за показником ІМТ); типу розподілу жиру (наявність або відсутність абдомінального ожиріння за відношенням $ОТ/ОС$).

У результаті було сформовано 5 груп: 3 групи з НУ і 2 групи з ГУ, з різними типами розподілу жиру (**табл. 1**): група 1 (НУ + НМТ без абдомінального ожиріння) — 6 хворих, група 2 (НУ + НМТ + абдомінальне ожиріння) — 12 хворих, група 3 (НУ + ожиріння + абдомінальне ожиріння) — 23 хворих, група 4 (ГУ + НМТ без абдомінального ожиріння) — 6 хворих, група 5 (ГУ + ожиріння + абдомінальне ожиріння) — 17 хворих.

Групу 1, в якій усі три показники були у межах норми, використано як групу порівняння.

Таблиця 1 демонструє, що серед обстежених нормальні показники обміну СК визначались

Таблиця 1. Розподіл обстежених чоловіків, хворих на цукровий діабет 2-го типу, на групи залежно від урикемії та типу ожиріння

	Нормальна маса тіла	Ожиріння	Абдомінальне ожиріння
Нормоурикемія	Група 1 (n=6)	-	АО -
	Група 2 (n=12)	Група 3 (n=23)	АО +
Гіперурикемія	Група 4 (n=6)	-	АО -
	-	Група 5 (n=17)	АО +

лише у хворих із НМТ без абдомінального ожиріння (група 1). Водночас виявлено декілька випадків гіперурикемії за відсутності як загального, так і абдомінального ожиріння (група 4), що вказує на вплив інших механізмів, крім наслідків ожиріння, які можуть стимулювати продукцію СК. Оскільки наявність загального ожиріння у хворих на ЦД2, незалежно від рівня СК, завжди було пов'язано з абдомінальним розподілом жиру, у нашій вибірці відсутні групи «АО-» за ожиріння.

Між досліджуваними групами не було вірогідної різниці за віком хворих, тривалістю захворювання, глікемією натще ($p > 0,05$). Середній рівень креатиніну в сироватці крові та кліренс креатиніну (швидкість клубочкової фільтрації — ШКФ) в усіх групах були у межах фізіологічної норми, що свідчить про відсутність значного порушення ниркової функції. ШКФ було підвищено в двох групах із НУ (до $150,0 \pm 21,31$ мл/хв і $173,1 \pm 17,02$ мл/хв у групах 2 і 3 відповідно) порівняно з рештою груп, що вказує на стан ниркової гіперфільтрації.

Порівняння характеристик обміну СК (табл. 2) засвідчило, що група 1 вирізнялася найнижчими показниками добової екскреції та кліренсу СК, які характеризують відповідно добову продукцію СК і швидкість її виділення з організму як наближені до норми.

Водночас відзначимо, що група 1 вирізнялась від решти груп значно нижчими рівнем інсуліну та ступенем ІР, хоча порушення обміну глюкози й АГ у цих хворих мали місце. У групі 1 показники ліпідного спектра були близькими до нормальних величин (табл. 3), тобто за відсутності

ожиріння, АО та ГУ ліпідний обмін у хворих на ЦД2 потерпав мінімально.

Група 2 вирізнялась від групи 1 наявністю АО, що супроводжувалось зростанням урикемії, збільшенням добової екскреції уратів (відображає продукцію СК) на тлі вищих рівнів інсуліну та НОМА-ІР ($p < 0,05$). НУ у цих хворих забезпечувалась надзвичайно високим кліренсом СК ($17,04 \pm 2,66$ мл/хв, норма — 7 мл/хв). Посилення утворення пуринів у групі 2 може бути пов'язано із синтезом надлишку пуринових основ, які стимулюють такі чинники, як АО, ІР і відносно високий рівень інсуліну, що можуть привести до активації пентозофосфатного циклу з утворенням НАДФН — ключового продукту у синтезі пуринів.

У хворих групи 3, в яких до АО додалось загальне ожиріння, спостерігались найбільші рівні інсуліну ($13,46 \pm 1,10$ мкОд/мл) і НОМА-ІР ($5,48 \pm 0,57$). Стимульована інсуліном надмірна продукція СК компенсувалась високим кліренсом ($13,36 \pm 1,33$ мл/хв) на тлі вираженої ниркової гіперфільтрації (кліренс креатиніну $173,1 \pm 17,02$ мл/хв), що забезпечило нормальні показники урикемії. На підставі цих даних фенотип хворих групи 3 можна віднести до аліментарно-кінетичного зі збереженою функцією нирок щодо екскреції СК.

Для хворих обох груп із вираженою ГУ (групи 4 і 5) характерним було зниження ниркової екскреції уратів, яка залежить від ступеня ураження нирок. У групі 5 ГУ супроводжувалась максимальним числом ознак синдрому ІР: загальним й абдомінальним ожирінням, найвищим ступенем ІР ($5,36 \pm 0,53$), відносно високою

Таблиця 2. Показники обміну сечової кислоти, рівнів інсуліну та тестостерону у чоловіків, хворих на ЦД 2-го типу, залежно від урикемії та розподілу жиру ($n=74$, $M \pm m$)

Група	СК сиров., мкмоль/л	СК сечі, ммоль/добу	Кліренс СК, мл/хв	Фракційна екскр. СК, од.	ІРП, од.	Інсулін, мкОд/мл	НОМА-ІР	Тестостерон загальн., нмоль/л	
НОРМОУРИКЕМІЯ	1) НМТ без АО ($n=6$)	$310,03 \pm 12,01$	$4,36 \pm 0,48$	$9,48 \pm 0,94$	$12,12 \pm 1,25$	$0,65 \pm 0,04$	$4,20 \pm 0,71$	$1,42 \pm 0,37$	$13,56 \pm 1,21$
	2) НМТ+АО ($n=12$)	$356,89 \pm 11,18^*$	$8,00 \pm 1,21^*$	$17,04 \pm 2,60^*$	$13,12 \pm 1,42$	$0,65 \pm 0,04$	$7,41 \pm 0,63^*$	$2,73 \pm 0,24^*$	$13,09 \pm 1,27$
	3) ОЖ+АО ($n=23$)	$375,3 \pm 10,80^*$	$7,21 \pm 0,72^*$	$13,36 \pm 1,33^*$	$7,77 \pm 0,53^* **$	$0,77 \pm 0,03^* **$	$13,46 \pm 1,10^{**}$	$5,48 \pm 0,57^* **$	$14,16 \pm 1,47$
ГІПЕРУРИКЕМІЯ	4) НМТ без АО ($n=6$)	$553,5 \pm 16,23^{**}$	$4,55 \pm 0,60^{**}$	$5,65 \pm 0,63^{**}$	$6,00 \pm 1,17^{**}$	$0,55 \pm 0,02^{**}$	$8,21 \pm 0,29^{**}$	$3,23 \pm 0,29^{***}$	$14,02 \pm 1,02$
	5) ОЖ+АО ($n=17$)	$543,0 \pm 15,56^{**}$	$6,48 \pm 0,63^{**}$	$8,33 \pm 1,01^{**}$	$6,95 \pm 0,80^{**}$	$0,76 \pm 0,03^{**}$	$13,43 \pm 1,41^*$	$5,36 \pm 0,53^* **$	$11,02 \pm 0,83^*$

Примітка: * — вірогідна різниця з показником групи 1 ($p < 0,05$); ** — вірогідна різниця з показником групи 2 ($p < 0,05$); *** — вірогідна різниця з показником групи 3 ($p < 0,05$); **** — вірогідна різниця з показником групи 4 ($p < 0,05$).

Оригінальні дослідження

інсулінемією ($13,43 \pm 1,41$ мкОд/мл), артеріальною гіпертензією ($161/89$ мм рт. ст.). Високі показники стимульованої інсуліном продукції СК на тлі низького кліренсу СК, очевидно, спричинили підвищення концентрації СК у крові цих пацієнтів.

Той факт, що в обох групах із ГУ (групи 5 і 4) зафіксовано нижчі показники фракційної екскреції СК, ніж у групах 1 і 2 без ГУ, свідчить, що чинником акумуляції СК у крові може бути висока реабсорбція уратів у ниркових каналцях, яку характеризує показник фракційної екскреції СК (або індекс елімінації уратів). Можна припустити, що розвиток ГУ у чоловіків з ожирінням пов'язано з надмірною продукцією СК, стимульованою абдомінальним ожирінням та відносно високими концентраціями інсуліну, який справляє гіпоурикозуричний ефект. Виявлена в групі 5 пряма кореляційна залежність концентрації СК у крові з індексом ОТ/ОС ($r=0,43$; $p<0,05$) вказує на те, що наявність АО може бути пов'язано зі стимулюванням утворення СК.

В обох обстежених гіперурикемічних групах було відзначено АГ (відповідно $173/98$ мм рт. ст. і $161/89$ мм рт. ст.), яку деякі автори частково пов'язують із впливом високих концентрацій СК, що викликають ендотеліальну дисфункцію, порушення ниркової фільтрації, стимулюють симпатичну нервову систему.

Лише для групи 4 було характерно значне зниження ІРП. Зменшення даного показника характеризує часткову інактивацію ГГФРТ — ключового ферменту так званого «шляху збереження пуринів», який протидіє деградації пуринів та їх окисленню до кінцевого продукту — СК. Отже, у цій групі можна говорити про підвищення продукції СК внаслідок посилення розпаду пуринів, який може бути зумовлений катаболічною дією катехоламінів, на відміну від груп із більшою інсулінемією, що стимулює ана-

болічні процеси синтезу пуринів та їх реабсорбції в нирках.

Загальною рисою хворих із НУ або ГУ, в яких наявно одночасно загальне ожиріння та АО (групи 3 і 5), була гіперпродукція СК на тлі відносно високих рівнів інсуліну та НОМА-ІР. У цих групах урикемія (висока в групі 5 або у межах норми в групі 3) залежала від здатності нирок виводити надмір утвореної в організмі СК, що відображається різницею показників кліренсу креатиніну та СК (високий у групі 3 або нижчий у групі 5).

Дослідження показників ліпідного спектра (табл. 3) показало, що серед пацієнтів із гіперекскреторною НУ (групи 2, 3) наявність АО асоціювалася з підвищенням рівнів ТГ і ЛПНЩ і зниженням вмісту ЛПВЩ порівняно з групою 1 ($p<0,05$). Причому наявність загального ожиріння (група 3) не викликала вірогідного зростання показників урикемії та ліпідних фракцій крові порівняно з групою 2 ($p>0,05$). Отже, гіперпродукція СК і порушення ліпідного спектра у хворих із НУ скоріше може бути пов'язано не із загальним ожирінням, а з надлишком абдомінальної жирової тканини.

В обох групах пацієнтів із ГУ (4 і 5) спостерігались найвищі рівні ТГ (відповідно $4,80 \pm 0,23$ ммоль/л і $3,32 \pm 0,3$ ммоль/л) і ЛПНЩ, найнижчі рівні ЛПВЩ і високе співвідношення ЛПНЩ/ЛПВЩ (одного з індексів атерогенності), що відомі як чинники ризику серцево-судинних ускладнень ЦД.

Різниця показників пуринового та ліпідного обміну між цими групами дозволила припустити, що вони належать до різних фенотипів. Якщо група 5 являла типову картину аліментарно-кінетичного фенотипу (загальне й абдомінальне ожиріння, ГУ, відносно високі рівні інсуліну та ступінь ІР, підвищені ТГ і ЛПНЩ, знижені ЛПВЩ), то група 4 (худі пацієнти з ГУ) від-

Таблиця 3. Показники ліпідного спектра сироватки крові чоловіків, хворих на ЦД 2-го типу, залежно від урикемії та розподілу жиру ($M \pm m$)

Група	ТГ, ммоль/л	ХС сиров. загальн., ммоль/л	ЛПНЩ, ммоль/л	ЛПВЩ, ммоль/л	ЛПНЩ/ЛПВЩ
1) НМТ без АО (n=6)	$1,36 \pm 0,17$	$4,90 \pm 0,32$	$3,35 \pm 0,24$	$1,38 \pm 0,03$	$2,42 \pm 0,34$
НОРМОУРИКЕМІЯ 2) НМТ+АО (n=12)	$2,49 \pm 0,34^*$	$6,00 \pm 0,32^*$	$4,32 \pm 0,35^*$	$1,07 \pm 0,04^*$	$4,13 \pm 0,40^*$
3) ОЖ + АО (n=23)	$2,82 \pm 0,22^*$	$5,89 \pm 0,42$	$4,61 \pm 0,30^*$	$0,97 \pm 0,10^*$	$4,74 \pm 0,43^*$
4) НМТ без АО (n=6)	$3,32 \pm 0,33^*$	$5,03 \pm 0,36$	$5,05 \pm 0,37^*$	$0,93 \pm 0,11^*$	$5,55 \pm 0,45^* \text{***}$
ППЕРУРИКЕМІЯ 5) ОЖ + АО (n=17)	$4,80 \pm 0,23^* \text{***}$	$5,67 \pm 0,61$	$4,96 \pm 0,34^* \text{***}$	$0,90 \pm 0,05^* \text{**}$	$5,51 \pm 0,41^* \text{***}$

Примітка: * — вірогідна різниця з показником групи 1 ($p<0,05$); ** — вірогідна різниця з показником групи 2 ($p<0,05$); *** — вірогідна різниця з показником групи 3 ($p<0,05$); **** — вірогідна різниця з показником групи 4 ($p<0,05$).

різнялась за механізмом розвитку ГУ, яка може виникати внаслідок посилення катаболізму пуринів на тлі вираженого зниження ниркової екскреції СК, але без значної стимуляції її продукції інсуліном та ІР.

Дві групи хворих із НМТ (2 і 4), у яких на тлі відносно низьких рівнів інсуліну та НОМА-ІР мали місце гіперпродукція СК і гіпертригліцеридемія, можна віднести до фенотипів, характерних для «діабету худих», коли порушення ліпідного та пуринового обмінів може асоціюватись як із віковим зниженням андрогенів (дисбаланс статевих гормонів), так і з активацією симпатичної нервової системи, утворенням стресових гормонів — адреналіну, кортизолу та посиленням катаболічних процесів.

Тобто, у зв'язку з різними фенотипами в групах 2, 4 і 3, 5 могли переважати різні механізми порушення балансу утворення та екскреції уратів. Можна припустити, що за умов ожиріння (групи 3 і 5) гіперпродукцію СК пов'язано з посиленням анаболічних процесів, які стимулюються високим рівнем інсуліну та вісцеральним ожирінням, тоді як екскрецію СК у цих групах знижено внаслідок викликаної інсуліном посиленої реабсорбції уратів, а кінцева урикемія залежить від стану ниркової функції. За відсутності ожиріння, коли переважають катаболічні процеси, утворення надлишку СК може бути зумовлено активацією деградації пуринів на тлі порушення їх реутилізації (у зв'язку з дефіцитом ГГФРТ), що стає можливим під впливом гормонів стресу.

Отже, у чоловіків, хворих на ЦД2, показники обміну СК (урикемія, добова та фракційна екскреція, кліренс, індекс реутилізації пуринів) і ліпідного спектра сироватки крові можуть бути біологічними маркерами порушення пуринового та ліпідного обміну, що поряд з антропометричними показниками (ступенем загального ожиріння та характером розподілу жиру) характеризують фенотипові особливості організму. Встановлення цих особливостей дає підстави визначити переважні механізми виникнення цих порушень і дозволяє визначити адекватні напрямки їх подальшої патогенетичної корекції.

Список використаної літератури

1. Взаємозв'язок ступеня ожиріння з порушенням обміну сечової кислоти при цукровому діабеті 2 типу з інсулінорезистентним синдромом / Н.М. Гуріна, О.В. Корпачева-Зинич,

- A.A. Shuprovich, V.M. Skybun // *Endocrinologia*. — 2011. — Т. 15, № 2. С. 192-204. (The relationship of obesity degree with metabolic uric acid disorders in type 2 diabetes with insulin resistance syndrome / N.M. Gurin, O.V. Korpacheva-Zinych, A.A. Shuprovich, V.M. Skybun // *Endocrinologia*. — 2011. — Vol. 15, № 2. — P. 192-204).
2. Двудликий янус біохімії: мочевая кислота — оксидант или антиоксидант? / Б. Галунска, Д. Паскалев, Т. Янкова, П. Чанкова // *Нефрология*. — 2004. — Т. 8, № 4. — С. 25-31. (Two-faced Janus of biochemistry: uric acid — oxidant or antioxidant? / B. Galunskaya, D. Paskalev, T. Yankova, P. Chankova // *Nefrologiia*. — 2004. — Vol. 8, № 4. — P. 25-31).
3. Корпачев В.В. Эволюция взглядов в диабетологии / В.В. Корпачев, О.В. Корпачева-Зинич. — К.: Книга-плюс, 2011. — 224 с. (Korpachev V.V. Evolution of opinions in diabetology / V.V. Korpachev, O.V. Korpacheva-Zinych. — Kniga-plus, 2011. — 224 p.)
4. Метаболический синдром: влияние нарушений пуринового обмена на его основные компоненты / Т.Н. Василькова, С.И. Матаев, Т.Н. Попова, О.В. Кушнерчук // *Бюл. СО РАМН*. — 2009. — N 1 (135). — С. 38-41. (Metabolic syndrome: effect of purine metabolism disorders on its general components / T.N. Vasil'kova, S.I. Mataev, T.N. Popova, O.V. Kushnerchuk // *Bul. SO RAMN*. — 2009. — № 1 (135). — P. 38-41).
5. Ожирение — фактор риска поражения почек у больных сахарным диабетом 2 типа / С.А. Савельева, А.А. Крячкова, К.О. Курумова [и др.] // *Сахарный диабет* — 2010. — № 2. — С. 45-46. (Obesity is risk factor of renal disorders in patients with type 2 diabetes mellitus / S.A. Savelieva, A.A. Kryachkova, K.O. Kurumova // *Sakharnii diabet*. — 2010. — № 2. — P. 45-46).
6. Руководство по клинической лабораторной диагностике / под ред. В.В. Меньшикова / М.: Медицина, 1982. — 576 с. (Guidelines for clinical laboratory diagnostics / pod red. V.V. Menshikova / — М.: Meditsina, 1982. — 576 p.)
7. Body mass index, metabolic syndrome, and risk of type 2 diabetes or cardiovascular disease / J.B. Meigs, P.W. Wilson, C.S. Fox [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2006. — Vol. 91, № 8. — P. 2906-2912.
8. Determinants of blood uric acid levels in a dyslipidemic Arab population / A.F. Meshaweh, Y. Jafar, M. Asem, A.O. Akanji // *Med Princ Pract.* — 2012. — Vol. 21, № 3. — P. 209-216.
9. Hayden M.R. Uric acid: A new look at an old risk marker for cardiovascular disease, metabolic syndrome, and type 2 diabetes mellitus: The urate redox shuttle / M.R. Hayden, S.C. Tyagi // *Nutr. Metab. (Lond)*. — 2004. — Vol. 1. — P. 10-308.
10. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man / D. Matthews, J. Hosker, A. Rudenski, B. Naylor // *Diabetologia*. — 1985. — Vol. 28. — P. 412-419.
11. Insulin resistance and hypersecretion in obesity. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR) / E. Ferrannini, A. Natali, P. Bell [et al.] // *J. Clin. Invest.* — 1997. — Vol. 100, № 5. — P. 1166-1173.
12. Prevalence and clinical profile of metabolic obesity and phenotypic obesity in Asian Indians / L. Geetha, M. Deepa, R.M. Anjana, V. Mohan // *J. Diab. Sci. Technol.* — 2011. — Vol. 5, № 2. — P. 439-446.
13. Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders: the Bruneck Study / E. Bonora, S. Kiechl, J. Willeit [et al.] // *Diabetes*. — 1998. — Vol. 47, № 10. — P. 1643-1649.
14. Relationship between hyperuricemia and metabolic syndrome / L.Y. Chen, W.H. Zhu, Z.W. Chen [et al.] // *J. Zhejiang. Univ. Sci. B*. 2007. — Vol. 8. — P. 593-598.
15. Santos C.X. Uric acid oxidation by peroxynitrite: Multiple reactions, free radical formation, and amplification of lipid oxidation / C.X. Santos, E.I. Anjos, O. Augusto // *Arch. Biochem. Biophys.* — 1999. — Vol. 372. — P. 285-294.
16. The metabolically healthy but obese individual presents a favorable inflammation profile / A.D. Karelis, M. Faraj, J.P. Bastard [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2005. — Vol. 90, № 7. — P. 4145-4150.
17. Vaag A. Non-obese patients with type 2 diabetes and prediabetic subjects: distinct phenotypes requiring special diabetes treatment and (or) prevention? / A. Vaag, S.S. Lund // *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* — 2007. — V. 32, № 5. — P. 912-920.

(Надійшло до редакції 12.11.2015 р.)

VERTÉ ►

Нарушение обмена мочевой кислоты как метаболическое проявление фенотипа ожирения у больных сахарным диабетом 2-го типа (часть 1)

Н.М. Гурина, В.В. Корпачев, А.А. Шупрович,
Л.В. Корпачева-Зинич, Н.Н. Кушнарева

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

Резюме. Известно, что распространенным проявлением синдрома инсулинорезистентности (ИР) у больных сахарным диабетом 2-го типа (СД2) является нарушение обмена мочевой кислоты (МК), которое обычно ассоциируется с общим и/или абдоминальным ожирением (АО). Обследованных 74 мужчин, больных СД2, разделили на 5 групп в зависимости от уровня МК в сыворотке крови (нормоурикемия — НУ или гиперурикемия — ГУ), а также от наличия общего ожирения (АО) (индекс массы тела ≥ 30 кг/м²) и типа распределения жира (АО определяли при соотношении окружностей талии и бедер $\geq 0,95$). Группы пациентов с общим ожирением, которое дополнялось АО, относительно высоким уровнем инсулина, значительной степенью ИР, мы причислили к фенотипу «СД2 с ожирением» (или алиментарно-кинетическому). У больных без ожирения, у которых отсутствовало значительное повышение уровня инсулина и НОМА-ИР, отмечен другой фенотип — «диабет худых». Характерным признаком для обоих фенотипов, независимо от индекса массы тела и типа распределения жира, была гиперпродукция МК, которая сопровождалась либо высоким клиренсом и фракционной экскрецией МК (что обеспечивало НУ), либо сниженной экскрецией МК, что приводило к ГУ.

Фенотип «СД2 с ожирением» при наличии АО в группах пациентов с одинаковыми показателями урикемии ассоциировался с более высокими инсулинемией и степенью ИР, а также с изменениями липидного спектра по сравнению с соответствующими показателями в группах больных с фенотипом «СД2 без ожирения». Только у мужчин с ГУ без ожирения выявлено значительное снижение индекса реутилизации пуринов, что соответствует снижению активности фермента гипоксантингуанинфосфорибозил трансферазы (ГФРТ), который предотвращает деградацию пуринов с образованием СК. Полученные данные позволили заключить, что преимущественные механизмы развития нарушений пуринового и липидного обмена у обследованных различались в зависимости от фенотипа. У пациентов с ожирением гиперпродукция МК, гипертриглицеридемия и низкий уровень ЛПВП могли определяться относительно высоким уровнем инсулина, который известен как стимулятор липогенеза и повышения ТГ, а также обладает антиурикозурическим эффектом. У пациентов без ожирения повышение продукции МК можно объяснить усилением распада пуринов, которое не связано с повышением инсулинемии, но может быть обусловлено активизацией катаболизма пуринов на фоне нарушения их реутилизации (в связи с дефицитом ГФРТ), что возможно под влиянием гормонов стресса.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, обмен мочевой кислоты, ожирение, мужчины, фенотип.

Disorders of uric acid metabolism as a manifestation of obesity phenotype in patients with type 2 diabetes (part 1)

N.M. Gurina, V.V. Korpachev, A.A. Shuprovich,
O.V. Korpacheva-Zynych, N.N. Kushnareva

State institution «V. P. Komissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Science», Kyiv, Ukraine

Summary. Uric acid (UA) metabolism disorders are known to be a common manifestation of insulin resistance syndrome in patients with type 2 diabetes, which is usually associated with the general and/or abdominal obesity. 74 men with type 2 diabetes mellitus (T 2DM) were divided into 5 groups according to the level of uric acid (UA) in the blood serum (normouricemia — NU, or hyperuricemia — HU), and to the presence of general and abdominal obesity (AO). Groups of patients with general obesity, relatively high levels of insulin, a significant degree of insulin resistance, were added by us to the phenotype «obese T2DM» (or «alimentary-kinetic»). Patients without obesity and significant increase in the level of insulin and HOMA IR, were marked by a other phenotype — «non-obese T2DM» The characteristic feature of both phenotypes, regardless of body mass index and type of fat distribution, was overproduction of UA, which could be accompanied by a high clearance and fractional excretion of UA (that provided NU), or by reduced excretion of UA, which led to HU.

Phenotype «obese T2DM» in the presence of AO in the groups of patients with similar levels of uricosuria was associated with higher insulin levels and the degree of IR and changes in lipid profile in comparison with relevant indicators in groups of patients with phenotype «non-obese T2DM». Only in men with hyperuricemia without obesity a significant decrease of the index of reutilization of purines, which corresponds to the reduced activity of the enzyme hypoxanthinophosphoribosyl transferase (HGRT), which prevents the degradation of purines with the formation of the UK was revealed.

We concluded that advantageous mechanisms of disorders of purine and lipid metabolism in patients were different depending on the phenotype. In obese patients, UA overproduction, hypertriglyceridemia and low HDL levels could be provoked by relatively high level of insulin, which is known as a stimulant of lipogenesis to increase triglyceride, and has antiuricosuric effect. In non-obese patients, increased UA production can be attributed to augmented desintegration of purines, which was not be related to increased insulinemia, but may be due to the activation of the catabolism of purines, simultaneously with violation of their reutilization (due to the lack HGRT) that it is possible under the influence of stress hormones.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, uric acid metabolism, obesity, men, phenotype.