

ОСОБЛИВОСТІ АНАБОЛІЧНО-КАТАБОЛІЧНОГО БАЛАНСУ ПУРИНІВ У ПАЦІЄНТІВ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ З РІЗНИМ МЕТАБОЛІЧНИМ ФЕНОТИПОМ*

Зінич О. В., Шупрович А. А., Прибила О. В., Кушнарєва Н. М.,
Ковальчук А. В., Корпачев В. В., Шишкань-Шишова К. О.

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»,
м. Київ, Україна
o.v.zinych@gmail.com

Порушення обміну сечової кислоти (СК) вважають одним з біомаркерів та одночасно незалежним чинником розвитку метаболічного синдрому (МС), цукрового діабету (ЦД) 2 типу, кардіометаболічного ризику, ураження нирок. У сучасних дослідженнях рівень урикемії використовується поряд з іншими характеристиками метаболічного фенотипу [1, 2]. Показано, що концентрація СК в крові достовірно корелює зі ступенем абдомінального ожиріння і тригліцеридемії. Біохімічною основою цього взаємозв'язку є те, що синтез пуринового ядра *de novo* здійснюється з рибозо-5-фосфату – сполуки, що утворюється в процесі окислення глюкози по пентозному шляху, який, в свою чергу, стимулюється посиленням синтезу жирних кислот [3]. Місцем активного утворення СК в організмі є жирова тканина, де надлишкове відкладення жиру сприяє утворенню СК

за рахунок стимуляції ферменту ксантин-оксидоредуктази на рівні посттрансляційної регуляції. Вважають, що механізми посиленої продукції СК в жировій тканині при ожирінні можуть бути пов'язані з гіпоксією жирової тканини, що викликає її дисфункцію, дисбаланс адипоцитокінів та хронічне низькорівневе запалення [4].

Існує 2 шляхи продукції уратів в організмі: 1) анаболічний — синтез пуринів *de novo* (стимулюється біосинтезом жирних кислот і тригліцеридів під дією інсуліну) та 2) катаболічний — деградація пуринових основ до кінцевого продукту СК. Анаболічні шляхи в обміні СК представлені синтезом пуринів *de novo* та «шляхом зберігання» (salvage pathway), який запобігає втраті пуринів шляхом ресинтезу пуринових основ до нуклеотидів та забезпечується ферментом гіпоксантингуанінін-фосфорибозилтрансферазою (ГГФРТ).

* Роботу виконано в межах планової наукової тематики ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (державний реєстраційний № 0118U002164).

Установою, що фінансує дослідження, є НАМН України.

Автори гарантують колективну відповідальність за все, що опубліковано в статті.

Автори гарантують відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості.

Рукопис надійшов до редакції 20.05.2022.

Рівень СК в сироватці крові визначається рівновагою між поглинанням пуринів, їх продукцією та екскрецією уратів. Відомо, що підвищення рівня СК в сироватці крові тісно пов'язане з ожирінням та іншими проявами МС, при цьому вісцеральне ожиріння є чинником, що підвищує ризик гіперурикемії незалежно від індексу маси тіла (ІМТ) та об'єму талії (ОТ) [5].

Надлишок вісцерального жиру (ВЖ) може розвиватися як за наявності загального ожиріння, так і в худорлявих людей. Кількість депонованого жиру та регіональний розподіл жирової тканини формуються на основі гормонально-метаболического профілю (метаболического фенотипу), який визначається як успадкованими генетичними факторами, так і зовнішніми чинниками [6, 7]. Встановлено, що на рівні популяції показники ІМТ та загальна кількість жиру (адипозність) позитивно корелюють з ризиком кардіометаболических захворювань,

проте на індивідуальному рівні кращим предиктором розвитку інсулінорезистентності (ІР) та пов'язаних з нею ускладнень є кількість вісцеральної жирової тканини [8, 9]. Хоча у більшості випадків ожиріння виступає ключовим чинником розвитку дисметаболических станів, як при фенотипі «метаболическо нездорове ожиріння» (МНЗО), однак було виявлено фенотип без вираженого ожиріння, але з високим кардіометаболическим ризиком. Такий фенотип отримав назву «метаболическо нездоровий з нормальною масою» (МНЗ-НМ) [10–13].

Метою даної роботи було дослідити особливості порушень обміну сечової кислоти (показників продукції та екскреції сечової кислоти) у взаємозв'язку з показниками композиції тіла та ліпідного спектру у хворих на цукровий діабет 2 типу чоловічої та жіночої статі з фенотипами ожиріння та без ожиріння.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

До дослідження включено 150 хворих на ЦД 2 типу (88 чоловіків, 62 жінки) віком від 31 до 83 років. Пацієнти проходили клінічне обстеження у відділі вікової ендокринології та клінічної фармакології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України». Тривалість захворювання на ЦД 2 типу становила від 1 до 22 років, всі пацієнти мали збережену ниркову функцію (рівень креатиніну > 115 ммоль/л, швидкість клубочкової фільтрації > 60 мл/хв/1,7 м²), отримували стабільну антигіпертензивну, гіполіпідемічну, пероральну цукрознижувальну терапію впродовж мінімум 6 місяців. Усі хворі підписували «Інформовану добровільну згоду пацієнта на проведення діагностики, лікування та на проведення операції та знеболювання» відповідно до Наказу Міністерства охорони здоров'я від 14 лютого 2012 року, розробленого на основі Гельсінської декларації 1975 р. та її зміненого та доповненого варіанту 2000 р.

Визначали антропометричні параметри (масу тіла, зріст, об'єм талії — ОТ, індекс маси тіла — ІМТ, кг/м²). Композицію тіла оцінювали методом біоелектричного

імпедансу (аналізатором Tanita BC-545N, Японія), фіксували відсотковий вміст загального жиру та води в організмі, рівень абдомінального жиру (в інтервалі від 1 до 59, нормальний рівень 1-12 од.), м'язову та кісткову масу (кг). В сертифікованих лабораторіях м. Києва визначали: рівень HbA1c (%), концентрацію сечової кислоти та креатиніну в сироватці крові та в добовій сечі, рівень С-пептиду, тестостерону, ліпідний профіль сироватки крові (рівень загального холестерину — ЗХС, тригліцеридів — ТГ, холестерину ліпопротеїнів низької щільності — ХС-ЛПНЩ, дуже низької щільності — ХС-ЛПДНЩ, високої щільності — ХС-ЛПВЩ, ммоль/л).

Критерієм для оцінки рівнів урикемії та екскреції СК і креатиніну у хворих служили референтні значення концентрації СК в сироватці крові (для жінок і чоловіків, відповідно 240–500 та 160–440 мкмоль/л); креатиніну в сироватці крові (61–108 мкмоль/л); добової екскреції СК з сечею (1,2–5,9 ммоль/24 год). За відношенням величин добової екскреції СК та креатиніну та їх концентрації в сироватці крові / 1440 хв розраховували кліренс СК (нормальні величини —

від 5 до 7 мл/хв) та кліренс ендogenous креатиніну (70–200 мл/хв).

Фракційну екскрецію СК (ФЕ%) визначали за відношенням кліренсів СК і креатиніну $\times 100\%$ (оскільки креатинін не підлягає реабсорбції у ниркових каналцях); в нормі ФЕ становить 8,3%, при подагрі знижується до 6,4%. Зниження значення ІЕУ відповідає підвищенню каналцевої реабсорбції розчинних солей СК, тобто посиленню повернення уратів з первинного ниркового фільтрату до крові та зменшенню їх елімінації, тому цей показник розглядають як характеристику реабсорбції уратів.

За відношенням вмісту СК (ммоль/24 год) до креатиніну (ммоль/24 год) в добовій порції сечі оцінювали активність ферменту реутилізації пуринів — гіпоксантингуанінфосфорибозилтрансферази (ГГФРТ) [14]. В нормі це відношення становить 0,19–0,50 ммоль СК на 1 ммоль креатиніну; за умов дефіциту активності ГГФРТ показник наближається або перевищує 1. Величини більше 0,51 розглядають як частковий дефіцит активності ГГФРТ. Зниження розрахункової величини ГГФРТ відповідає більшій активності анаболічно-го шляху зберігання пуринів.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

На першому етапі роботи всіх обстежених пацієнтів, окремо чоловіків і жінок, було розділено на 2 групи за рівнем ІМТ: група 1 — пацієнти без ожиріння, тобто з нормальною або помірно збільшеною масою тіла (ІМТ < 30 кг/м²; n = 61, ч/ж = 33/28); група 2 — пацієнти з ожирінням різного ступеня (ІМТ \geq 30 кг/м²; n = 89, ч/ж = 55/34). Утворені групи не відрізнялись за середнім віком пацієнтів, тривалістю захворювання, станом компенсації діабету (P > 0,05).

Показники маси тіла, ІМТ, об'єму талії були вищими в групах пацієнтів з ожирінням (P < 0,05). Підвищена маса тіла супроводжувалась достовірним збільшенням у порівнянні з групами без ожиріння показників відсотка загального жиру (в жінок 43,31 \pm 0,66% проти 33,99 \pm 1,11%, P < 0,05; в чоловіків 32,69 \pm 0,67% проти 23,95 \pm 0,96%, P < 0,05), рівня вісцерального жиру (в жі-

Наявність і тип ожиріння визначали згідно з критеріями ВООЗ: при ІМТ < 29,9 кг/м² — вважали, що хворі не мають ожиріння. Наявність загального ожиріння фіксували при ІМТ \geq 30 кг/м².

Розраховували індекси атерогенності та вісцерального ожиріння (ІВО) за загальноприйнятими формулами [15].

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою стандартних пакетів статистичних розрахунків MedStat v. 5.2 (Copyright 2002–2019) та Excell. Нормальність розподілу ознаки у виборці визначали за допомогою критерію Шапіро-Уїлка (W). Результати представлені у вигляді середнього арифметичного та його стандартної похибки (M \pm m). Для оцінки взаємозв'язків між досліджуваними показниками застосовували кореляційний аналіз (коефіцієнт кореляції Пірсона r). Статистичну достовірність різниці показників, які характеризуються нормальним розподілом, а також коефіцієнтів кореляції, оцінювали з застосуванням критерію Ст'юдента, критичний рівень значущості приймали рівним P \leq 0,05.

нок 13,05 \pm 0,49 од. проти 8,70 \pm 0,52 од., P < 0,05; в чоловіків 17,28 \pm 0,46 од. проти 11,53 \pm 0,50 од., P < 0,05), а також збільшенням м'язової маси (в жінок 51,93 \pm 0,83 кг проти 45,39 \pm 1,06 кг, P < 0,05; в чоловіків 32,69 \pm 0,67 кг проти 2,61 \pm 0,30 ммоль/л, P < 0,05). Паралельно до збільшення вмісту жиру спостерігалось зниження відсотку води (в жінок з ожирінням 42,31 \pm 0,93% проти 48,14 \pm 0,76% в жінок без ожиріння, P < 0,05; в чоловіків відповідно 48,42 \pm 0,50% проти 54,63 \pm 0,67%, P < 0,05), це підтверджує висока негативна кореляція між % жиру та % води (в обох групах чоловіків і жінок r складає від -0,80 до -0,96; P < 0,05).

В групах пацієнтів з ожирінням, на відміну від груп без ожиріння, спостерігались вищі рівні С-пептиду (в жінок 2,73 \pm 0,23 проти 2,01 \pm 0,15 нмоль/л, P < 0,05; в чоловіків 2,48 \pm 0,16 проти 1,84 \pm 0,14 нмоль/л,

$P < 0,05$), що відповідає даним літератури про вищий рівень секреції інсуліну при ожирінні [16].

Наявність загального ожиріння також супроводжувалась підвищенням рівня ТГ у порівнянні з відповідними групами пацієнтів без ожиріння (в жінок $2,62 \pm 0,20$ проти $2,03 \pm 0,15$ ммоль/л, $P < 0,05$; в чоловіків $3,41 \pm 0,16$ проти $2,61 \pm 0,30$ ммоль/л, $P < 0,05$) та вищими значеннями ІВО (в жінок $3,41 \pm 0,30$ проти $2,08 \pm 0,27$, $P < 0,05$; в чоловіків $4,32 \pm 0,32$ проти $2,90 \pm 0,32$ ммоль/л, $P < 0,05$), що свідчить про порушення функціонального стану жирової тканини як у жінок, так і у чоловіків [15]. Не виявлено достовірної різниці між рівнями ЗХС та інших ліпідних фракцій в залежності від ІМТ.

Серед обстежених пацієнтів було 120 осіб з нормоурикемією (НУ, 72ч/48ж) та 30 осіб з гіперурикемією (ГУ, 17ч/13ж), з різним ступенем ожиріння. ГУ, тобто концентрація СК в сироватці крові вище за статеву норму, спостерігалась у відносно невеликій частці обстежених пацієнтів (19% чоловіків і 21% жінок). У решти пацієнтів відзначена НУ, при цьому середній рівень продукції СК, оцінюваний за величиною добової екскре-

ції уратів з сечею, в обох групах був наближений до верхньої межі норми, що свідчить про відносно високу продукцію СК (табл. 1).

В групах чоловіків та жінок з ожирінням рівень урикемії був достовірно вищим за такий в осіб без ожиріння ($P < 0,05$). Збільшення рівня урикемії при ожирінні, очевидно, відбувалось за рахунок того, що в обох групах з ожирінням, порівняно з особами без ожиріння, зафіксована достовірно нижча фракційна екскреція уратів ($P < 0,05$), тобто більша каналцева реабсорбція, що сприяє підвищенню рівня урикемії. Це може частково пояснюватись більш високою активністю анаболічного шляху зберігання пуринів, на що вказує виявлене нами зниження показника ГГРФТ при ожирінні.

Відомо, що підвищений вміст загального і вісцерального жиру при фенотипі ожиріння сприяє утворенню СК, причому синтез пуринів *de novo* активізується за умов посиленого ліпогенезу, який стимулюється інсуліном та сприяє утворенню та депонуванню ТГ в жировій тканині [3, 17]. Саме переважний вплив анаболічних процесів може бути механізмом формування виявлених нами морфо-метаболічних особливос-

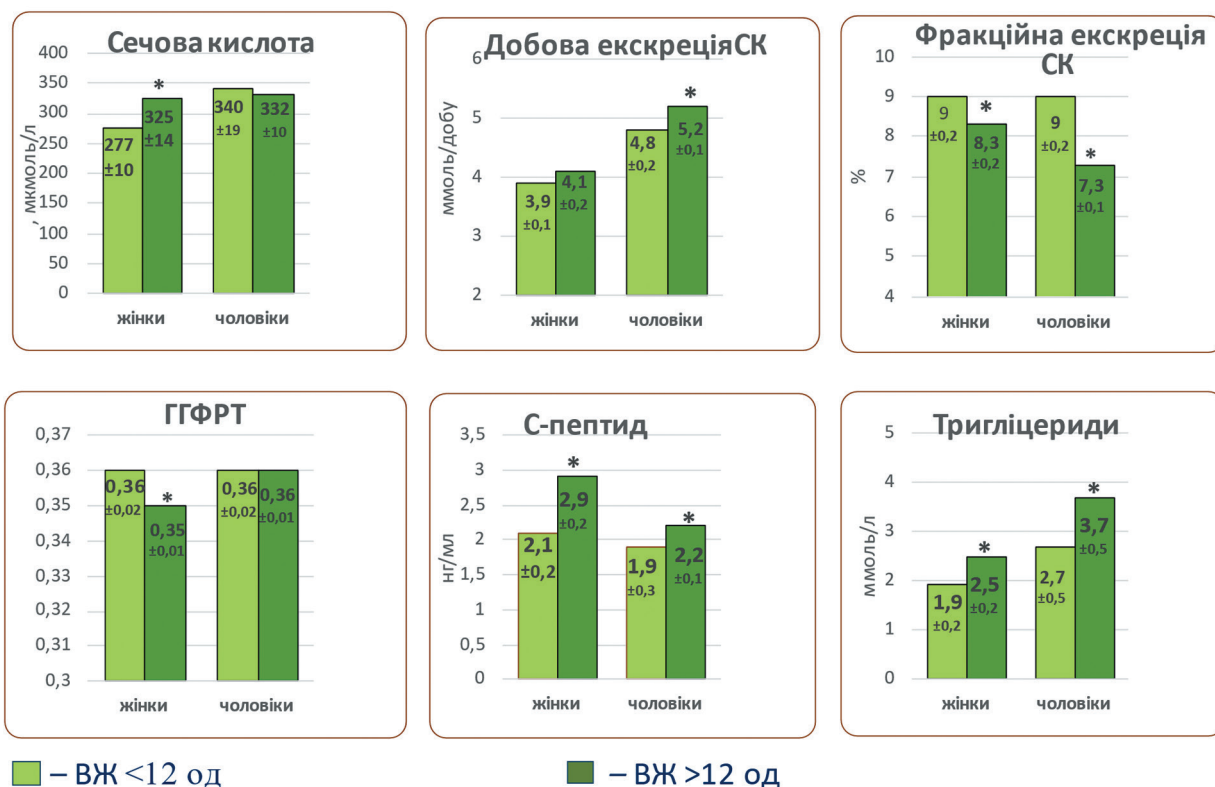
Таблиця 1

Характеристики продукції та екскреції сечової кислоти в групах пацієнтів в залежності від ступеня ожиріння (М \pm m)

Показник	Група пацієнтів			
	Жінки (n = 62)		Чоловіки (n = 88)	
	Без ожиріння n = 28	З ожирінням n = 34	Без ожиріння n = 33	З ожирінням n = 55
Сечова кислота сироватки крові, мкмоль/л	284,40 \pm 11,58	322,80 \pm 12,17*	308,39 \pm 9,00	336,09 \pm 10,27*
Добова екскреція сечової кислоти, мкмоль/24 год	3958,84 \pm 116,7	4034,1 \pm 166,54	4852,57 \pm 134,49	5116,09 \pm 152,5
Креатинін сироватки крові, мкмоль/л	68,48 \pm 2,30	68,14 \pm 2,31	76,63 \pm 3,99	79,71 \pm 2,20
Кліренс сечової кислоти, мл/хв	10,09 \pm 0,42	9,10 \pm 0,38	11,30 \pm 0,69	10,98 \pm 0,39
Кліренс креатиніну, мл/хв	114,08 \pm 4,43	123,7 \pm 5,32	124,78 \pm 6,07	136,28 \pm 3,53
Фракційна екскреція уратів, %	9,63 \pm 0,49	7,61 \pm 0,37*	9,35 \pm 0,50	8,20 \pm 0,28*
Активність ГГРФТ, од.	0,37 \pm 0,01	0,34 \pm 0,01*	0,36 \pm 0,01	0,33 \pm 0,01*

Примітка:

* достовірність різниці показників між групами пацієнтів без ожиріння та з ожирінням ($P < 0,05$).



■ – ВЖ < 12 од

■ – ВЖ > 12 од

* - достовірна різниця показників між групами з низьким і високим рівнем ВЖ ($p < 0,05$)

Рис. 1. Показники обміну сечової кислоти (СК) у групах хворих на ЦД 2 типу, в залежності від статі та рівня вісцерального жиру (ВЖ)

тей у пацієнтів з ожирінням, на відміну від осіб без ожиріння.

Наступним завданням роботи був аналіз взаємозв'язків кількості вісцерального жиру з метаболічними та гормональними показниками в пацієнтів з ЦД 2 типу різної статі. Для цього ми розділили обстежених чоловіків і жінок на групи в залежності від кількості вісцерального жиру (ВЖ). Були утворені групи чоловіків з ВЖ < 12 од. ($n = 19$) та з ВЖ > 12 од. ($n = 69$). Групи жінок: ВЖ < 12 од. ($n = 35$) та ВЖ > 12 од. ($n = 27$). Дані групи також були співставними за основними характеристиками пацієнтів. Результати представлені на рис. 1.

У жінок з високим рівнем ВЖ виявлено вищий рівень урикемії, ніж у жінок з низьким ВЖ. Це не супроводжувалось достовірними змінами добової екскреції СК, що відображає продукцію СК за 24 години.

У чоловіків, на відміну від жінок, не виявлено помітної різниці рівнів урикемії між групами з різним рівнем ВЖ ($P > 0,05$). Зважаючи на відомий факт, що нормальна концентрація сечової кислоти вища у чоло-

віків, ніж у жінок [18], природними є отримані нами результати щодо підвищеної добової екскреції (тобто більшої продукції) СК в обох групах чоловіків у порівнянні з такими у групах жінок ($P < 0,05$). Показник добової екскреції СК в чоловіків з високим ВЖ був достовірно вищим, ніж у чоловіків з нормальним ВЖ ($P < 0,05$), при цьому відзначена знижена фракційна екскреція СК у групі з високим ВЖ ($P < 0,05$) (див. рис. 1). Існують дані, що підвищена кількість ВЖ сприяє продукції СК, а каналцева реабсорбція уратів може стимулюватись тестостероном, незалежно від вмісту вісцерального жиру [19]. Проте нами не виявлено достовірної різниці концентрації загального тестостерону між групами чоловіків з різним рівнем ВЖ (відповідно $13,96 \pm 0,86$ нмоль/л в групі 2 та $12,26 \pm 0,56$ нмоль/л в групі 1; $P > 0,05$). Це можна пояснити тим, що для прояву метаболічної активності тестостерону має значення рівень тестостерон-естрадіол-зв'язуючого глобуліну (ТЕЗГ), для якого відома негативна кореляція з кількістю абдомі-

нального жиру та розвитком ГУ, тому концентрація загального тестостерону може не бути показовою у плані впливу на реабсорбцію уратів [20].

У групі жінок з високим ВЖ мала місце підвищена активність реутилізації пуринів (відповідає зменшенню показника ГГФРТ), що може робити свій внесок до підвищення рівня урикемії. Це можна пов'язати з тим, що продукція СК та її екскреція у жінок, як відомо, залежна від регуляторного впливу естрогенів, а також від дії активних продуктів ВЖ на експресію уратних транспортерів в ниркових каналцях [21, 22].

У той же час, в чоловіків не спостерігалось достовірної відмінності показника ГГФРТ між двома групами, що дає змогу припустити незалежний від шляху реутилізації механізм підвищення рівня урикемії, посилення продукції та зниження екскреції СК. Можливим механізмом стимулювання утворення СК в підгрупі з високим ВЖ може бути вплив інсуліну, вірогідно, опосередкований через посилення ліпогенезу. Про виразний зв'язок між підвищеним рівнем ВЖ та анаболічним ефектом свідчать відносно високі концентрації в сироватці крові С-пептиду (тобто вища секреція інсуліну) та підвищені рівні ТГ у підгрупах чоловіків і жінок з ВЖ > 12 од.

Зазначимо, що дослідження рівнів сечової кислоти у більшості випадків проводиться лише за наявності вираженої ГУ або подагри, яка супроводжується артикулярним відкладенням кристалів уратів (тофуси) та аутозапальним синдромом, або при ниркових ускладненнях [23]. В низці вітчизняних і зарубіжних робіт розглядаються метаболічні взаємозв'язки між ожирінням та ГУ, аналізуються їх генетичні та епігенетичні причини, роль запалення жирової тканини та окисного стресу, патофізіологія основних ускладнень даних патологій, включаючи резистентність до інсуліну та ЦД 2 типу, кардіоренальні захворювання, аутоімунні та хронічні запальні стани, рак [16, 23–27]. Встановлено, що фенотип МНЗО частіше супроводжується ГУ, ніж МНЗ-НМ: відповідно OR = 4,56 (P < 0,001) проти OR = 3,32 (P < 0,001) [20]. Підкреслюється значення поєднаної корек-

ції порушень вуглеводного та пуринового метаболізму серед методів терапевтичного впливу на ступінь ожиріння та рівень урикемії при МС, цукровому діабеті, подагрі, подагрічному артриті, гіпертонічній хворобі з ГУ, гіпотиреозі, хронічному кишковому дисбіозі [22, 28, 29].

Разом з тим, в літературі приділяється значно менше уваги дисметаболізму пуринів у випадку відсутності ГУ, хоча гіперпродукція / гіпоекскреція СК або гіперекскреція СК, за нашими даними, досить часто мають місце при ЦД 2 типу на різних стадіях цього захворювання, як за наявності, так і за відсутності ожиріння [30].

Рівень урикемії суттєвим чином залежить від ниркової екскреції уратів, зокрема від процесу каналцевої реабсорбції, який стимулюється андрогенами та гальмується естрогенами через вплив на експресію генів уратних транспортерів, що зумовлює вищий нормальний рівень урикемії в чоловіків, ніж у жінок [30, 31].

Таким чином, проведене нами дослідження показників обміну СК дозволило виявити відмінності анаболічно-катаболічного балансу пуринів у хворих на ЦД 2 типу з різним фенотипом. Гіперпродукція СК, яка спостерігається в осіб з різним фенотипом, може мати різне підґрунтя. При фенотипі ожиріння в організмі домінують анаболічні процеси зі стимульованим інсуліном накопиченням загального та вісцерального жиру, що пов'язано з посиленням ліпогенезу *de novo*, стимулює утворення *de novo* пуринів, надлишок яких перетворюється на СК. При фенотипі без ожиріння — навпаки, превалюють катаболічні шляхи, що зумовлюють ліполіз із вивільненням жирних кислот, розпад білків та деградацію пуринів з утворенням СК. В результаті в обох випадках розвивається інсулінорезистентність, дислікемія та дисліпідемія, гіперпродукція уратів, які характерні для ЦД 2 типу, але пов'язані з різними механізмами.

В цілому, визначення комплексу показників обміну СК може бути додатковим біомаркером анаболічно-катаболічного балансу у хворих на ЦД 2 типу з різним фенотипом [32].

ВИСНОВКИ

1. Виявлено, що у чоловіків і жінок, хворих на цукровий діабет 2 типу, з фенотипом ожиріння (ІМТ > 30 кг/м²) вищий рівень урикемії у порівнянні з особами без ожиріння асоціювався з меншою фракційною екскрецією (тобто більшою реабсорбцією) уратів за умов вищої активності шляху зберігання пуринів (ферменту ГГФРТ).
2. У чоловіків з ожирінням виявлено більш високий, ніж у групі без ожиріння, рівень анаболічних чинників (інсуліну та ферменту реутилізації пуринів ГГФРТ), що на тлі зниження екскреції сечової кислоти сприяло вищому рівню урикемії.
3. Показано, що підвищений вміст як загального, так і вісцерального жиру (за даними біоімпедансу) та секреції інсуліну (оцінений за рівнем С-пептиду) сприяли підвищенню рівня сечової кислоти у жінок з високим рівнем ВЖ та в обох групах чоловіків, що може пояснювати виявлене підвищення рівня ТГ та посилену продукцію сечової кислоти, а також зниження фракційної екскреції уратів у чоловіків і жінок.

ЛІТЕРАТУРА
(REFERENCES)

1. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, et al. *Diabetologia* 2020;63: 221-228. <https://doi.org/10.2337/dci19-0066>
2. Alizadeh S. *Endocrinol Metab* 2019;63(4): 427-437. <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000149>.
3. Muriel P, López-Sánchez P, Ramos-Tovar E. *Int J Mol Sci* 2021;22(6969): 1-22. <https://doi.org/10.3390/ijms22136969>.
4. Tsushima Y, Nishizawa H, Tochino Y, et al. *J Biol Chem* 2013;288(38): 27138-27149. <https://doi.org/10.1074/jbc.M113.485094>.
5. Chiang KM, Tsay YC, Ng TC, et al. *J Clin Med* 2019; 8(8): 1202. <https://doi.org/10.3390/jcm8081202>.
6. Pujia R, Tarsitano M, Arturi F, et al. *Front Nutr* 2022;9: 804719. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.804719>
7. Xu Z, Liu Y, Yan C, et al. *BMJ Open* 2021;11(10): e048221. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-048221>.
8. Abolhasani M, Maghbouli N, Szagara F, et al. *Diab Metab Syndr Obes* 2020;13: 2327-2336. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S254741>
9. Czezelewski M, Czezelewski J, Galczak-Kondraciuk A. *Obes Medic* 2020;17: 100171. <https://doi.org/10.1016/j.ymed.2014.07.001>.
10. Wildman R, Muntner P, Reynolds K, et al. *Arch Intern Med* 2008;168: 1617-1624. <https://doi.org/10.1001/archinte.168.15.1617>.
11. Alizadeh S. *Arch Endocrinol Metab* 2019;63(4): 427-437. <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000149>.
12. Eckel N, Mühlenthaler, Meidner K, et al. *Metabolism* 2015;64(8): 862-871. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644>.
13. Ding C, Chan Z, Magkos F. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2016;19(6): 408-417. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000317>.
14. Sculley DG, Dawson PA, Emmerson BT, Gordon RB. *Human Genetics* 1992;90(3): 195-207. <https://doi.org/10.1007/BF00220062>.
15. Amato M, Giordano C, Galia M, Criscimanna A. *Diab Care* 2010;33(4): 920-922. <https://doi.org/https://doi.org/10.2337/dc09-1825>.
16. Lee S, Lacy M, Jankowich M, et al. *J Clin Transl Endocrinol* 2019;19: 100210. <https://doi.org/10.1016/j.jcte.2019.100210>.
17. Chiang K, Tsay Y, Ng T, et al. *J Clin Med* 2019;8(8): 1202. <https://doi.org/10.3390/jcm8081202>
18. Wang Y, Charchar FJ. *Sci Rep* 2021;11: 17323. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-96959-4>
19. Han Y, Zhang Y, Cao Y, et al. *Transl Androl Urol* 2021; 10(1): 272-282. <https://doi.org/10.21037/tau-20-1114>.
20. Yu J, Sun H, Zhu J, et al. *Diab Metab Syndr Obes* 2021; 14: 1367-1374. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S301363>
21. Eun Y, Kim IY, Han K, et al. *Arthritis Res Ther* 2021;23: 304. <https://doi.org/10.1186/s13075-021-02701-w>
22. Gong M, Wen S, Nguyen T, et al. *Diab Metab Syndr Obes* 2020 13: 943-962. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S232377>.
23. Ragab G, Elshahaly M, Bardin T. *J Adv Res* 2017;8(5): 495-511. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2017.04.008>
24. Pribyla OV, Zinich OV, Korpachev VV, et al. *Ukr Med J* 2020;137(VI): 31-37. <https://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.137.182448>.
25. Yatsyshyn RI, Migovich VV. *Ukr Rheumatologist J* 2010; 4(42): 50-54, available at: <https://www.rheumatology.kiev.ua>
26. Sinyachenko OV, Bryzhataya YuO, Yakubenko ED. *Ukr Rheumatologist J* 2014;58(4): 80-84, available at: <https://www.rheumatology.kiev.ua>
27. Dudko OV. *Cur Iss Pharm Med Sci Pract* 2022;15(1). <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2022.1.246775>
28. Tovchyga OV. Antidiabetic and organotropic action of comfrey (*Aegopodium podagraria* L.) and their combinations with antihyperglycemic, diuretic and hypouricemic drugs, *Kharkiv*, 2019: 44 p.

29. Doholich OI, Voloshin OI. *Bukovyn Med Bull* 2014;18(3): 64-68, available at: http://nbuv.gov.ua/UJRN/bumv_2014_18_3_19
30. Chung S, Kim GH. *Electrolyte Blood Press* 2021;19(1): 1-9. <https://doi.org/10.5049/EBP.2021.19.1.1>
31. Takiue Y, Hosoyamada M, Kimura M, Saito H. *Nucleos Nucleot Nucl Acids* 2011;30(2): 113-119. <https://doi.org/10.1080/15257770.2010.551645>
32. Gus E, Shahrokhi S, Jeschke M. *Burns* 2020;46(1): 19-23. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2018.03.009>

ОСОБЛИВОСТІ АНАБОЛІЧНО-КАТАБОЛІЧНОГО БАЛАНСУ ПУРИНІВ У ПАЦІЄНТІВ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ З РІЗНИМ МЕТАБОЛІЧНИМ ФЕНОТИПОМ

Зінич О. В., Шупрович А. А., Прибила О. В., Кушнарєва Н. М.,
Ковальчук А. В., Корпачев В. В., Шишкань-Шишова К. О.

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»,
м. Київ, Україна
o.v.zinych@gmail.com

Мета роботи: дослідження особливостей продукції та екскреції сечової кислоти (СК) у взаємозв'язку з показниками композиції тіла та ліпідного спектру у хворих на цукровий діабет 2 типу чоловічої та жіночої статі з фенотипами ожиріння та без ожиріння.

Результати. Обстежених 150 пацієнтів з ЦД 2 типу (88 чоловіків, 62 жінки), окремо чоловіків і жінок, розділено на 2 групи за ступенем ожиріння: 1) без ожиріння (ІМТ < 30 кг/м²; n = 61); 2) з ожирінням різного ступеня (ІМТ ≥ 30 кг/м²; n = 89). У пацієнтів з фенотипом ожиріння зафіксовано вищий рівень урикемії, меншу фракційну екскрецію уратів, вищу активність ферменту реутилізації пуринів — гіпоксантингуанінофосфорибозилтрансферази (ГГФРТ), вищі рівні секреції інсуліну, на тлі зниження екскреції СК. Розподіл пацієнтів на групи за рівнем вісцерального жиру (ВЖ) показав, що фенотип абдомінального ожиріння (ВЖ > 12 од.) сприяв підвищенню рівня СК у жінок з високим рівнем ВЖ та в обох групах чоловіків, вірогідно, під впливом вищих рівнів інсуліну та зниження фракційної екскреції уратів.

Висновки. Гіперпродукція сечової кислоти у осіб з різним фенотипом може мати різне підґрунтя: якщо при ожирінні переважають анаболічні процеси з накопиченням загального та вісцерального жиру, посиленням ліпогенезу та синтезу пуринів, то при фенотипі без ожиріння превалюють катаболічні шляхи, що зумовлюють ліполіз, деградацію пуринів з утворенням кінцевого продукту — сечової кислоти.

Ключові слова: діабет 2 типу, обмін сечової кислоти, композиція тіла, анаболічно-катаболічний баланс.

PECULIARITIES OF ANABOLIC-CATABOLIC BALANCE IN TYPE 2 DIABETIC PATIENTS WITH DIFFERENT METABOLIC PHENOTYPES

O. V. Zinich, A. A. Shuprovich, O. V. Prybyla, N. M. Kushnareva,
A. V. Kovalchuk, V. V. Korpachev, K. A. Shyshcan-Shyshova

SI "V. P. Komissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism,
National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine
o.v.zinych@gmail.com

Objective: to study the characteristics of uric acid (UA) production and excretion in relation to body composition and lipid spectrum in type 2 diabetic men and women with obesity and non-obese phenotypes.

Results. The examined 150 patients with type 2 diabetes (88 men, 62 women), separately men and women, were divided into 2 groups according to the degree of obesity: 1) non-obese (BMI < 30 kg/m²; n = 61); 2) obesity of varying degrees (BMI ≥ 30 kg/m²; n = 89). Patients with the obese phenotype have higher uricemia, lower fraction urate excretion, higher activity of purine reutilization enzyme, hypoxanthine guanine phosphoribosyl transferase (HGPRT), higher levels of insulin secretion, and decreased urates excretion. The division of patients into the groups according to visceral fat (VF) level, showed that the abdominal obesity phenotype (VF > 12 units) increased the UA level in women with high VF and in both groups of men, probably under the influence of higher insulin levels and reduced fractional excretion of urates.

Conclusions. Hyperproduction of uric acid in type 2 diabetic patients with different phenotypes may have different basis: while in obese subjects, the anabolic processes dominate, accompanied by accumulation of total and visceral fat, increased lipogenesis and purine synthesis, the non-obese phenotype is characterized by dominating of catabolic pathways that cause lipolysis, purine degradation and production of the end product, uric acid.

Key words: type 2 diabetes, uric acid metabolism, body composition, anabolic-catabolic balance.