УДК 616.379-008.64:616-008.9:547.857.5
DOI: http://doi.org/10.30978/CEES-2020-4-50

Показники композиції тіла та обміну сечової кислоти як маркери метаболічного фенотипу у чоловіків з нормоурикемією, хворих на цукровий діабет 2 типу

О. В. Зінич, А. А. Шупрович, Н. М. Кушнарьова, О. В. Прибила, А. В. Ковальчук, Н. М. Гуріна, В. В. Корпачев

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В. П. Комісаренка НАМН України», Київ

Захворювання на цукровий діабет (ЦД) 2 типу розвивається на ґрунті інсулінорезистентності (ІР) периферичних тканин та супроводжується порушенням практично всіх ланок метаболізму. До кластеру метаболічних аномалій, характерних для ЦД 2 типу та метаболічного синдрому (МС), належить гіперурикемія як вияв порушення пуринового обміну. За умов ІР відбувається зниження анаболічної дії інсуліну на периферичні тканини, що спричиняє посилення катаболізму білків, вуглеводів, ліпідів і пуринових сполук. Кінцевим продуктом розпаду останніх є сечова кислота (СК), підвищений рівень якої в крові (гіперурикемія), за даними клінічних та експериментальних досліджень, відіграє патогенетичну роль у розвитку ендотеліальної дисфункції, а отже кардіоваскулярних та ниркових ускладнень, шляхом індукції прозапальних і проліферативних ефектів та порушення вироблення оксиду азоту в ендотелії [1—4].

Сечова кислота за фізіологічної концентрації міститься в плазмі крові в іонізованому стані у вигляді розчинних солей натрію (уратів), які є компонентом системи антиоксидантного захисту, оскільки здатні вловлювати вільні радикали, виявляючи вазо- і нейропротекторні властивості. У людини з нормальною функцією нирок за добу утворюється та виділяється із сечею близько 700 мг сечової кислоти, з них близько 500 мг (3 ммоль) утворюється з ендогенних нуклеозидів, 200 мг (1,2 ммоль) — з пуринів, які надходять з їжею [5, 6]. Гіперпродукція та гіперекскреція СК (> 700 мг/добу) може бути спричинена дефіцитом ферменту гіпоксантин-гуанінфосфорибозилтрансферази (ГГФРТ), який забезпечує анаболічний шлях реутилізації пуринових основ з продуктів часткової деградації нуклеїнових кислот. При повному або частковому дефіциті ГГФРТ у хворих спостерігається висока активність синтезу пуринів *de novo*, що дає змогу підтримувати нормальний ріст і розвиток тканин та органів, при цьому спостерігається підвищена ниркова екскреція уратів [7].

Залежно від добового виділення (елімінації) СК хворих поділяють на «гіперпродукторів» і «гіпоекскреторів». Понад 90 % пацієнтів з первинною подагрою належать до «гіпоекскреторів» з порушеним виведенням сечової кислоти через нирки. Поширеним явищем є прихована («хімічна») подагра, частота якої становить 40 % у загальній популяції та значно перевершує таку типової суглобової

Зінич Олеся Вадимівна, 04114, м. Київ-114, вул. Вишгородська, 69; Шупрович Анжела Анатоліївна, к. біол. наук, ст. наук. співр. відділу вікової ендокринології та клінічної фармакології, 04114, м. Київ-114, вул. Вишгородська, 69. E-mail: angelaanat7070@gmail.com; Кушнарьова Наталія Миколаївна, к. мед. н., ст. наук. співр. відділу вікової ендокринології та клінічної фармакології. 04114, м. Київ-114, вул. Вишгородська, 69; Прибила Ольга Володимирівна, м. н. с. відділу вікової ендокринології та клінічної фармакології, 04114, м. Київ-114, вул. Вишгородська, 69; Ковальчук Алла Володимирівна, пров. н. с. відділу вікової ендокринології та клінічної фармакології, 04114, м. Київ-114, вул. Вишгородська, 69; Корпачев Вадим Валерійович, д. мед. н., проф., гол. н.с. відділу вікової ендокринології та клінічної фармакології, 04114, м. Київ-114, вул. Вишгородська, 69.

форми. У пацієнтів з асимптоматичною гіперурикемією посилюється атерогенез, а підвищений рівень СК у плазмі є чинником ризику серцево-судинної захворюваності, ниркової дисфункції та смертності [8, 9]. Окремим виявом порушення обміну пуринів є гіперекскреція уратів, яка може певний час компенсувати підвищену продукцію СК, забезпечуючи нормальну концентрацію СК у крові, але при цьому створюються високі концентрації СК у ниркових протоках та підвищується ризик уратного ураження нирок [10, 11].

Ниркова канальцева екскреція СК залежить від мембранних транспортерів, одним з яких є GLUT9, який кодується геном SLC2A9. Поліморфізми генів SLC22A12 та SLC2A9 можуть асоціюватись із сприйнятливістю до подагри або зі спадковою гіпоурикемією. До транспорту СК у ниркових канальцях залучені також URAT1, натрій-залежні котранспортери монокарбоксилату та деякі інші молекули, які демонструють статеву диференційованість [12].

Сечова кислота може бути чинником розвитку загального ожиріння і збільшення кількості абдомінального жиру через вплив на центральну та периферичну ланки симпатичної нервової системи. Окільки СК є структурним аналогом ксантиноїдів, вона за рахунок імідазолінової групи може діяти як ендогенний інгібітор фосфодіестерази, що подовжує дію адреналіну. Крім того, припускають вплив СК на імідазолінові рецептори, розташовані у двох найважливіших центрах регуляції артеріального тиску: головному мозку (бічні ретикулярні ядра рострального відділу продовгуватого мозку) та нирках (проксимальні канальці). Ці рецептори не реагують на катехоламіни, але активуються похідними імідазоліну. Підвищення симпатичного тонусу при МС і ЦД 2 типу стимулює опосередковані β-адренорецепторами процеси ліполізу в адипоцитах, особливо в адипоцитах черевної порожнини, тому за цих умов саме абдомінальний жир виявляє посилену ліполітичну активність [11].

Відомо, що підвищення рівня СК у сироватці крові тісно пов'язане з ожирінням та іншими виявами МС, причому вісцеральне ожиріння є чинником, який підвищує ризик гіперурикемії незалежно від індексу маси тіла (ІМТ) та обводу талії (ОТ) [13]. У багатьох дослідженнях фенотипів ожиріння рівень урикемії використовують поряд з іншими характеристиками метаболічного статусу [14—16]. В експериментах з культивованими адипоцитами, виділеними від людей і мишей з ожирінням, показано, що жирова тканина є місцем активного утворення СК. У мишей з ожирінням спостерігали підвищену загальну секрецію СК із жирової тканини [17]. Надлишкове відкладання жиру в різних зонах спричинило утворення кінцевого продукту деградації пуринів — СК за рахунок стимуляції ферменту ксантиноксидоредуктази (КОР) на рівні посттрансляційної регуляції [18].

У поперечному дослідженні (n = 193) за даними реєстру медичних оглядів MedCity21 (Японія) визначали активність КОР у плазмі крові, рівень адипонектину в сироватці крові, площу вісцерального жиру (за допомогою комп'ютерної томографії) та ступінь ІР HOMA-IR. Результати множинного регресійного аналізу виявили асоціацію резистентності до інсуліну з активністю КОР у плазмі крові, цей взаємозв'язок не залежав від таких чинників, як вісцеральне ожиріння, вік, стать, вживання алкоголю та тютюнопаління, активності трансаміназ, рівня HbA1c, ендотеліального фактора росту, адипонектину. Отримані результати дали підставу припустити, що саме розвиток резистентності до інсуліну внаслідок підвищення вісцерального ожиріння та/або зниження вмісту адипонектину в сироватці крові спричинив збільшення вироблення СК шляхом стимуляції активності КОР [19].

Надлишок вісцерального жиру може виникати на основі певного гормонально-метаболічного профілю (метаболічного фенотипу), який визначається як успадкованими генетичними чинниками, так і зовнішніми чинниками [20]. Для оцінки ступеня ожиріння, топографії розподілу жирової тканини та її функціональних властивостей використовують різні методичні підходи, починаючи від антропометричних вимірів (ІМТ, ОТ, ОТ/обвід стегон (ОС)) до комбінованих морфо-функціональних індексів (індекс вісцерального ожиріння тощо) та сучасних інструментальних методів (біоімпеданс, протонна ядерно-магнітна резонансна спектроскопія, мас-спектрометрія, доповнена рідинною та газо-рідинною хроматографією) [21—25]. Установлено, що на рівні популяції ІМТ та загальна кількість жиру (адипозність) прямо пропорційно корелюють з ризиком розвитку кардіометаболічних захворювань, але на індивідуальному рівні кращим предиктором розвитку ІР та пов'язаних з нею ускладнень є кількість вісцеральної жирової тканини (ВЖТ) [26].

Хоча фенотип ожиріння у більшості випадків є незалежним чинником ризику дисметаболічних станів, виявлено низку додаткових фенотипів МС, які

Таблиця 1

Клініко-лабораторна характеристика груп пацієнтів залежно від ступеня ожиріння (M ± m)

Фенотип	n	HbA1c %	Глікемія натще, ммоль/л	С-пептид, нг/л	ТГ, ммоль/л	ЗХС, ммоль/л	ХС ЛПВГ, ммоль/л	ХС ЛПНГ, ммоль/л	Сечова кислота в сироватці крові, мкмоль/л	Добова екскреція сечової кислоти, мкмоль
Без ожиріння	15	7,93 ± 0,49	10,78 ± 2,03	2,13 ± 0,12	2,15 ± 0,38	4,98 ± 0,33	1,13 ± 0,04	3,22 ± 0,37	318,27 ± 19,28	4531,8 ± 408,4
Ожиріння	19	9,05 ± 0,58	11,82 ± 1,04	2,46 ± 1,65	2,62 ± 0,29	4,59 ± 0,25	1,00 ± 0,05	2,81 ± 0,24	317,0 ± 14,0	6266,6 ± 483,6
p		> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05 < 0,10	> 0,05	> 0,05	< 0,02

Примітка. M — середнє значення; m — стандартна помилка; p — статистична значущість різниці між показниками у групах пацієнтів.

відрізняються як за профілем метаболічних порушень, так і за співвідношенням підшкірної жирової тканини та ВЖТ. Запропоновано декілька класифікацій патофізіологічних фенотипів МС, які об'єднують внутрішні та зовнішні ознаки: з одного боку, враховується комплекс біохімічних показників (характеристики вуглеводного, ліпідного обміну, чутливість до інсуліну), з іншого — співвідношення підшкірного і черевного жиру, артеріальний тиск тощо [27].

Нині у багатьох роботах застосовують класифікацію фенотипів, в якій відображено можливі поєднання метаболічного профілю та ступеня ожиріння. Описано такі фенотипи: метаболічно здорові з нормальною масою тіла, метаболічно здорові з ожирінням (МЗО), метаболічно нездорові з ожирінням (МНЗО), метаболічно нездорові з нормальною масою тіла (МНЗ-НМ) [28, 29].

Таким чином, дослідження гормонально-метаболічних порушень при ЦД 2 типу потребує застосування сучасних підходів, до яких належать метаболічне профілювання (якісний та кількісний аналіз метаболітів) та визначення морфометричних параметрів розподілу жирової тканини в організмі. Встановлення конституційно-метаболічного фенотипу пацієнта дасть змогу визначити індивідуальні особливості терапевтичного впливу для призначення найефективнішої терапії. Порушення обміну СК привертає увагу як незалежний чинник, який асоціюється з чинниками кардіометаболічного ризику, тому визначення рівня СК у сироватці крові застосовують як важливий біомаркер ризику атерогенезу.

Мало вивченим є питання щодо взаємозв'язків між порушеннями обміну ліпідів та СК у хворих на ЦД 2 типу з фенотипом МНЗ-НМ, які не мають вираженого ожиріння, але характеризуються високим кардіометаболічним ризиком.

Мета роботи — дослідити взаємозв'язки параметрів композиції тіла з показниками обміну сечової кислоти та ліпідного спектра у хворих на цукровий діабет 2 типу чоловічої статі з фенотипами з ожирінням та без ожиріння.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проаналізовано дані чоловіків (n = 34), хворих на ЦД 2 типу, яких обстежено у відділі вікової ендокринології та клінічної фармакології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В. П. Комісаренка НАМН України». Критерії залучення в дослідження: вік від 45 до 75 років, відсутність порушення ниркової функції (швидкість клубочкової фільтрації > 60 мл/хв/1,73м^2, мікроальбумінурія < 300 мг/добу). Пацієнти отримували пероральну антигіперглікемічну терапію в стабільних дозах протягом 3 міс.

У пацієнтів фіксували антропометричні показники (зріст, масу тіла, ОТ, ОС), систолічний та діастолічний артеріальний тиск (САТ, ДАТ). Обчислювали ІМТ та величину співвідношення ОТ/ОС. Наявність і тип ожиріння визначали згідно з критеріями ВООЗ: ІМТ< 29,9 кг/м^2 — відсутність ожиріння, ІМТ ≥ 30 кг/м^2 — наявність загального ожиріння. Величина співвідношення ОТ/ОС ≥ 0,95 є критерієм ожиріння абдомінального типу для чоловіків.

Методом біоелектричного імпедансу з використанням аналізатора Tanita BC-545N визначали характеристики композиції тіла: відсотковий вміст загаль-

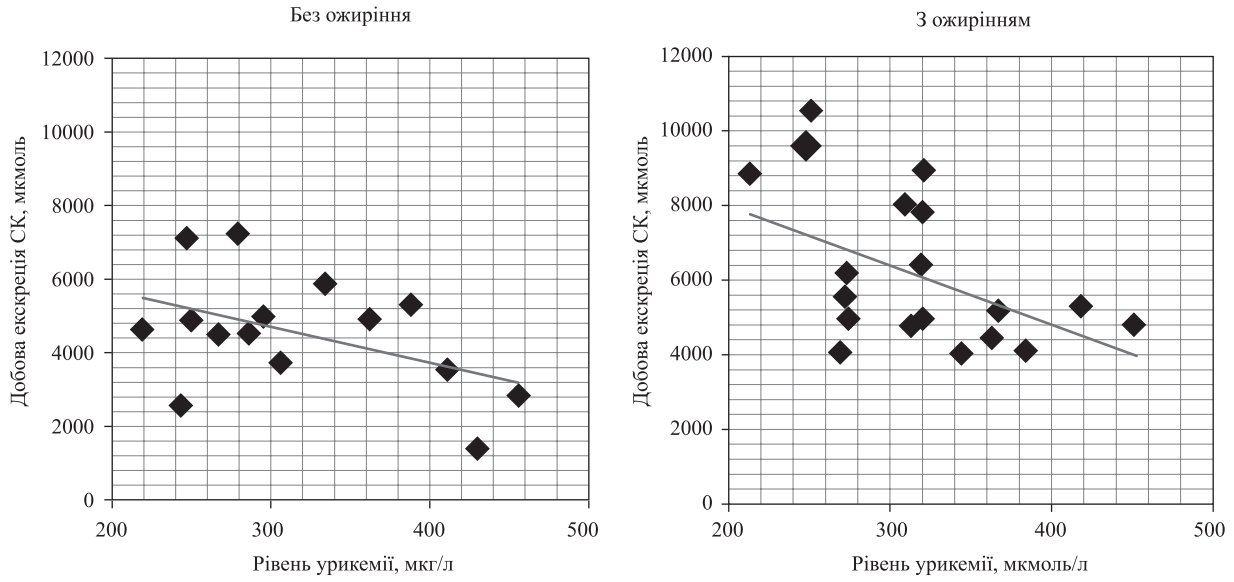

Рис. 1. *Концентрація сечової кислоти у сироватці крові (мкмоль/л) та добова екскреція сечової кислоти із сечею (мкмоль) у чоловіків з цукровим діабетом 2 типу без ожиріння (n = 15) та з ожирінням (n = 19): –––––––– – лінія тренду (r_1 = -0,460, r_2 = -0,548, p < 0,05); — границі норми добової екскреції сечової кислоти (1200—5900 моль).*

ного жиру та води в організмі, абдомінального жиру (від 1 до 59 од.), м'язову та кісткову масу, масу жирових відкладень та м'язову масу по сегментах тіла (тулуб і кінцівки). Фізичний тип (будову тіла) оцінювали за шкалою від 1 до 9 балів: 1 — прихована повнота, 2 — повний, 3 — міцна статура, 4 — тренований, 5 — нормальний, 6 — стандартно-м'язистий, 7 — худий, 8 — худий і м'язистий, 9 — дуже м'язистий). З програми монітора використовували функцію розрахунку метаболічного віку (від 12 до 90 од.).

Рівень HbA1c, інсуліну, СК та показники ліпідного комплексу в сироватці крові визначали в сертифікованих лабораторіях м. Києва. Також досліджували концентрацію в сироватці крові основних ліпідних фракцій — загального холестерину (ЗХС, норма < 4,5 ммоль/л), тригліцеридів (ТГ, норма < 1,7 ммоль/л), холестерину ліпопротеїнів низької густини (ХС ЛПНГ, середній нормальний рівень < 3 ммоль/л; для хворих на ЦД 2 типу норма < 2,5 ммоль/л), холестерину ліпопротеїнів високої густини (ХС ЛПВГ, норма > 1,2 ммоль/л), холестерину ліпопротеїнів дуже низької густини (ХС ЛПДНГ (за формулою Фридвальда), норма — 0,26—1,04 ммоль/л). Критерієм для оцінки рівня урикемії та екскреції СК у хворих були референтні значення концентрації СК у сироватці крові для чоловіків — 240—420 мкмоль/л, добова екскреція СК — 1200—5900 мкмоль/добу.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою стандартного пакета аналізу «Excel» та програми MedStat S.O. Різницю між показниками та коефіцієнт кореляції вважали статистично значущими при p < 0,05. Нормальність розподілу рядів даних перевіряли за тестом Шапіро—Уїлка.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Проведено порівняння груп хворих з фенотипами без ожиріння (група 1, n = 15, ІМТ < 30 кг/м^2) та з ожирінням (група 2, n = 19, ІМТ ≥ 30 кг/м^2) (табл. 1).

Досліджувані групи пацієнтів не відрізнялися за станом компенсації вуглеводного обміну (середніми рівнями HbA1c та глікемії натще) і концентрацією С-пептиду.

Практично всі чоловіки перебували в стані нормоурикемії. Концентрація СК незначно перевищувала статеву норму в 2 осіб 1-ї групи та в 1 особи 2-ї групи (відповідно 456, 430 та 450 мкмоль/л) (рис. 1). Між групами пацієнтів з ожирінням та без ожиріння не зафіксовано статистично значущої різниці за рівнем урикемії (p < 0,05).

Добова екскреція СК перевищувала верхню межу норми (5900 ммоль/добу) в 2 (13 %) пацієнтів 1-ї групи та у 8 (42 %) 2-ї групи. З рис. 1 видно, що індивідуальні показники добової урикозурії перевищували 3550 мкмоль у більшості пацієнтів 1-ї групи (8 з 15) та в усіх пацієнтів 2-ї групи. Відносно висока екскреція уратів (верхні квартилі — в межах норми) у цих пацієнтів може бути виявом компенсаторного

Таблиця 2

Антропометричні параметри та показники композиції тіла чоловіків, хворих на цукровий діабет 2 типу, з фенотипами без ожиріння та з ожирінням

Параметр	Статистичні показники	Фенотип		p
		Без ожиріння (n = 15)	З ожирінням (n = 19)	
ІМТ, кг/м^2	M	28,39	34,82	< 0,05
m		0,33	0,90	
	Медіана	28,90	33,5	
	SD	1,17	3,93	
ОТ, см	M	96,57	115,39	< 0,05
	m	2,05	2,74	
	Медіана	98,50	115,50	
	SD	7,66	11,63	
Відсоток жиру в організмі загальний	M	25,15	31,74	< 0,05
	m	1,27	1,10	
	Медіана	26,10	30,0	
	SD	4,91	4,81	
Рівень вісцерального жиру, ум. од.	M	11,53	16,68	< 0,05
	m	0,89	0,80	
	Медіана	12,00	16,50	
	SD	3,22	3,50	
Відсоток води в організмі загальний	M	54,43	49,33	< 0,05
	m	0,89	0,71	
	Медіана	55,1	50,70	
	SD	3,68	3,07	
М'язова маса загальна, кг	M	63,57	70,37	< 0,05
	m	1,82	1,50	
	Медіана	63,30	69,40	
	SD	7,05	6,53	
Оцінка тілобудови, бали	M	3,47	2,68	> 0,05
	m	0,46	0,11	
	Медіана	2,00	3,00	
	SD	1,77	0,48	
Кісткова маса, кг	M	3,32	3,65	> 0,05
	m	0,09	0,07	
	Медіана	3,30	3,60	
	SD	0,33	0,32	
Метаболічний вік, роки	M	52,40	63,95	< 0,05
	m	2,81	1,72	
	Медіана	49,00	65,00	
	SD	10,89	7,48	

Примітка. M — середнє значення; m — стандартна помилка; SD — стандартне відхилення; ; p — статистична значущість різниці між показниками груп.

процесу, який дає змогу підтримувати рівень СК у крові в межах норми за рахунок виведення надлишку уратів із сечею, що можливо на тлі збереженої ниркової фільтрації.

У групі хворих з ожирінням середній рівень добової екскреції СК був статистично значущо вищий, ніж в осіб без ожиріння, що може свідчити про збільшену продукцію СК протягом доби ($p < 0,05$). У загальній вибірці обстежених виявлено помірної сили обернено пропорційний зв'язок між концентрацією СК у сироватці крові та добовою екскрецією СК ($r = –0,456$, $p < 0,05$), що відображує роль процесів елімінації уратів у регуляції рівня урикемії.

Показники ліпідного спектра в окремих пацієнтів демонстрували відхилення від норми в обох групах. Концентрація ЗХС була підвищена у 54 % випадків у 1-й групі та у 50 % — у 2-й; гіпертригліцеридемію зафіксовано відповідно у 54 та 78 % випадків, підвищення рівня ХС ЛПНГ — у 40 і 44 %, зниження ХС ЛПВГ — у 45 та 89 %. Не виявлено статистично значущої різниці за зазначеними показниками між групами, що може пояснюватися недостатньою величиною вибірки.

Аналіз показників антропометрії та композиції тіла виявив значні відмінності між групами (табл. 2).

Відповідно до норм, зазначених в інструкції приладу, загальний відсотковий вміст жиру в організмі у нормі для чоловіків віком 40—59 років становить 11—21 %, значення від 22 до 28 % розцінюють як підвищення (надлишок) вмісту жиру, > 28 % — як високий вміст жиру (ожиріння).

У групі пацієнтів без ожиріння відзначено нормальний загальний рівень жиру в 4 осіб, підвищений — у 8, високий — у 3. У групі пацієнтів із загальним ожирінням не виявлено осіб з нормальним вмістом жиру, підвищений рівень зафіксовано у 4, високий — у 15. У цій групі був більшим середній відсоток загального жиру ($p < 0,05$).

Вміст вісцерального жиру (ВЖ) вимірюють в умовних одиницях від 1 до 59, де кожна одиниця відповідає 10 см^2 жиру на поверхні внутрішніх органів. Як відомо, надлишок вісцерального жиру є чинником ризику серцево-судинних захворювань. Вміст ВЖ у межах норми (від 1 до 12 од.) зафіксовано у 9 пацієнтів з групи без ожиріння, підвищений рівень жиру (> 13 од.) — у 6. У всіх осіб групи з ожирінням виявлено підвищений вміст ВЖ, зокрема дуже високий (> 19 од.) — у 6. У групі пацієнтів із загальним ожирінням середній рівень вісцерального жиру був значно вищим, ніж у групі без ожиріння ($p < 0,05$).

Між групами не виявлено статистично значущої різниці за середньою оцінкою тілобудови (фізичний тип), тобто співвідношенням жиру та м'язів. У більшості пацієнтів оцінка становила 2 або 3 бали (повний або міцна статура), лише в 6 осіб (усі з групи без ожиріння) була нормальна або стандартно-м'язиста статура (5 і 6 балів).

Метаболічний вік (біологічний вік) — це вік, який відповідає рівню основного обміну. Розрахункові показники метаболічного віку в групі з ожирінням були статистично значущо більшими за такі в групі без ожиріння ($p < 0,05$).

М'язова маса — маса всієї м'язової тканини, зокрема серцевого м'яза і м'язів внутрішніх органів разом з рідиною, яка входить до їх складу. В групі з ожирінням відзначено деяке збільшення середньої загальної м'язової маси порівняно з особами без ожиріння.

Більший вміст загального та вісцерального жиру і маси м'язів супроводжувався зменшенням вмісту води — важливого чинника для нормального перебігу фізіологічних процесів в організмі. Нормальним для чоловіків старшого віку вважають вміст води 50—65 %. У групі чоловіків без ожиріння низький відсотковий вміст води відзначено лише у двох осіб, тоді як при ожирінні відносне зневоднення зафіксовано у 8 (42 %) випадках.

Зафіксовано статистично значущу різницю між групами за сегментарним вмістом жиру. В чоловіків групи з ожирінням виявлено більший відсоток жирової тканини на верхніх та нижніх кінцівках і тулубі (табл. 3). Відзначено також статистично значущо більшу масу м'язової тканини, особливо на нижніх кінцівках ($p < 0,05$).

Діаграми (рис. 2 і 3) дають уявлення щодо сегментарного розподілу жиру та м'язової маси. На рис. 2 добре помітно рівномірне сегментарне накопичення жиру в групі хворих з ожирінням, підвищене порівняно з пацієнтами без ожиріння. На рис. 3 можна бачити дещо більшу м'язову масу на нижніх кінцівках у хворих групи з ожирінням.

Таким чином, отримані результати вказують на те, що обидва досліджувані варіанти метаболічно нездорових фенотипів у хворих на ЦД 2 типу супроводжуються центральним накопиченням жиру та вираженими порушеннями метаболізму ліпідів і пуринів.

Зв'язок між порушенням балансу процесів утворення, депонування та утилізації ліпідів і пуринових основ на метаболічному рівні пов'язують з тим, що за умов ІР та ЦД 2 типу посилюються альтернативні шляхи метаболізму глюкози, насамперед пентозо-

Таблиця 3

Показники композиції тіла в окремих сегментах тіла у хворих на цукровий діабет 2 типу з фенотипами без ожиріння та з ожирінням

Параметр		Статистичні показники	Фенотип		p
			Без ожиріння (n = 15)	З ожирінням (n = 19)	
Відсотковий вміст жиру по сегментах тіла, %	Права рука	M	21,19	26,01	< 0,05
		m	1,29	1,58	
		Медіана	20,5	23,9	
		SD	4,9	6,9	
	Ліва рука	M	21,91	27,74	< 0,05
		m	1,292	1,663	
		Медіана	21,1	24,8	
		SD	5,006	7,248	
	Тулуб	M	26,59	33,06	< 0,05
		m	1,296	1,009	
		Медіана	27,3	32,2	
		SD	5,017	4,399	
	Права нога	M	23,89	30,67	< 0,05
		m	1,699	1,639	
		Медіана	21,9	28,8	
		SD	6,581	7,146	
	Ліва нога	M	23,59	30,05	< 0,05
		m	1,748	1,547	
		Медіана	22	29	
		SD	6,77	6,742	
М'язова маса по сегментах тіла, кг	Права рука	M	3,78	4,39	< 0,05
		m	0,132	0,108	
		Медіана	3,7	4,4	
		SD	0,513	0,471	
	Ліва рука	M	3,84	4,43	< 0,05
		m	0,121	0,101	
		Медіана	3,9	4,4	
		SD	0,47	0,438	
	Тулуб	M	35,25	38,03	> 0,05
		m	0,959	0,791	
		Медіана	36,1	37,6	
		SD	3,713	3,447	
	Права нога	M	10,41	11,75	< 0,05
		m	0,35	0,28	
		Медіана	10,3	11,6	
		SD	1,359	1,229	
	Ліва нога	M	10,29	11,76	< 0,05
		m	0,337	0,296	
		Медіана	10,1	11,6	
		SD	1,305	1,289	

Примітка. M — середнє значення; m — стандартна помилка; SD — стандартне відхилення.

фосфатний цикл, в якому утворюєтся рибозо-5-фосфат та відновлений НАДФ. Останні стимулюють процеси синтезу *de novo* жирних кислот (ліпогенез з утворенням надлишку ТГ), а також пуринових основ

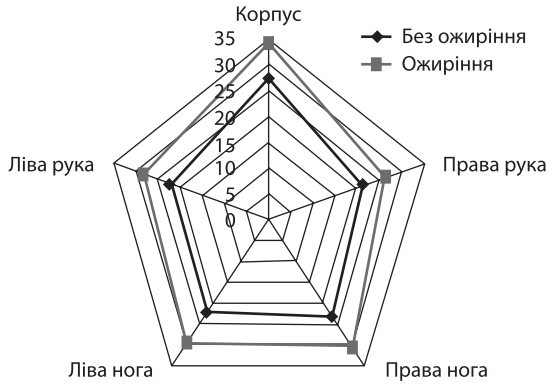

Рис. 2. *Сегментарний розподіл жиру (%) у чоловіків, хворих на цукровий діабет 2 типу, в групі без ожиріння (ІМТ < 29,9 кг/м², n = 15) порівнянні з групою з ожирінням (ІМТ ≥ 30 кг/м², n = 19)*

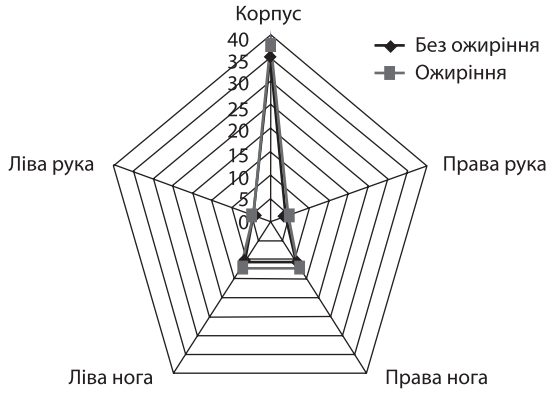

Рис. 3. *Сегментарний розподіл м'язової маси (%) у чоловіків, хворих на цукровий діабет 2 типу, в групі без ожиріння (ІМТ < 29,9 кг/м², n = 15) порівняно з групою з ожирінням (ІМТ ≥ 30 кг/м², n = 19)*

[12]. Подібні порушення обміну пуринів відбуваються на тлі гіпертригліцеридемії та можуть призвести до підвищеної продукції СК. В обстежених нами пацієнтів на тлі нормальної фільтраційної функції нирок спостерігався стан нормоурикемії завдяки помірному збільшенню екскреції СК. Гіперпродукція СК (виявлена у 42 % хворих у групі з ожирінням та у 13 % — у групі без ожиріння) може бути зумовлена різними механізмами залежно від фенотипу.

При ожирінні провідну роль у накопиченні жиру в різних компартментах (підшкірному та вісцеральному) і підвищенні рівня урикемії можуть відігравати ІР та супутня гіперінсулінемія. Остання чинить анаболічну дію здебільшого на підшкірні адипоцити і стимулює реабсорбцію уратів у нирках. При цьому підвищена продукція СК може бути спричинена процесами синтезу пуринових нуклеотидів *de novo* у жировій тканині, стимульованими утворенням субстрату — фосфорибозилпірофосфату за умов посилення ліпогенезу. Катаболізм «зайвих» пуринів призводить до утворення надлишку СК і зрештою до таких серйозних наслідків, як гіперурикемія («безсимптомна» або з виявом подагри), прооксидантний та прозапальний статус, ураження ендотелію судин з підвищенням кардіометаболічного ризику, ураження нирок, активація симпатоадреналової системи [25].

Імовірно, за відсутності ожиріння можуть переважати катаболічні процеси (зокрема деградація пуринових нуклеотидів), пов'язані з контрінсуліновими (стресовими) гормонами, такими як кортизол і катехоламіни. В цьому випадку на тлі меншого ступеня ІР та нижчої секреції інсуліну спостерігається менше накопичення периферичного жиру, але кількість ВЖ так само зростає. Збільшення продукції СК у хворих без ожиріння може бути пов'язане зі зниженням активності катаболічного шляху «зберігання», тобто ферменту ГГФРТ, що потребує додаткового дослідження. Нормальний рівень урикемії у хворих без ожиріння може бути пов'язаний з високою елімінацією СК, зафіксованою нами в частини пацієнтів, завдяки посиленій нирковій екскреції уратів.

ВИСНОВКИ

У чоловіків, хворих на ЦД 2 типу з нормоурикемією, спостерігали підвищені індивідуальні значення добової екскреції СК у 42 % пацієнтів у групі з ожирінням та у 13 % — у групі без ожиріння. Середній рівень добової урикозурії був статистично значущо більшим у групі чоловіків з ожирінням. Не виявлено статистично значущої різниці за концентрацією СК у сироватці крові між групами пацієнтів.

У пацієнтів з ЦД 2 типу з фенотипами з ожирінням та без ожиріння у більшості випадків виявлено відхилення від норми показників ліпідного комплексу, що свідчить про порушення метаболізму ліпідів на тлі значно вищих рівнів відсоткового вмісту загального та вісцерального жиру, зафіксованих в осіб з ожирінням. У пацієнтів без ожиріння спостерігали менше накопичення периферичного жиру.

Надлишкова жирова тканина при ожирінні рівномірно розподілялася між сегментами тіла. У хворих з ожирінням спостерігали статистично значуще збільшення м'язової маси, особливо на нижніх кінцівках, на тлі деякого зневоднення (зменшення відсоткового вмісту води).

Конфлікт інтересів. *Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

Етичні аспекти: *всі процедури, проведені в дослідженнях із залученням пацієнтів, відповідали етичним стандартам настанов з клінічної практики та Гельсінкській декларації 1964 року з поправками. Пацієнти підписали форми інформованої згоди, в яких вони погодилися на лікування та всі необхідні діагностичні процедури.*

Участь авторів: *дизайн дослідження, редагування статті — О. В. Зінич, В. В. Корпачев; пошук літератури, аналіз, статистичне опрацювання, написання — А. А. Шупрович, Н. М. Гуріна; збір матеріалу, інтерпретація даних — Н. М. Кушнарьова, О. В. Прибила, А. В. Ковальчук.*

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCE

1. Benn CL, Dua P, Gurrell R et al. Physiology of hyperuricemia and urate-lowering treatments. Front Med (Lausanne). 2018;5:160.
2. Chiang KM, Tsay YC, Ng TC et al. Is hyperuricemia, an early-onset metabolic disorder, causally associated with cardiovascular disease events in Han Chinese? J. Clin. Med. 2019;8(8):1202.
3. Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Comorbidities of gout and hyperuricemia in the US general population: NHANES 2007-2008. Am. J. Med. 2012;125(7):679-87.
4. Kuwabara M, Hisatome I, Niwa K et al. Uric acid is a strong risk marker for developing hypertension from prehypertension: A 5-year Japanese cohort study. Hypertension. 2018;71(1):78-86.
5. Руяткина Л.А. Современные представления о роли нарушения пуринового обмена у больных с артериальной гипертензией и возможности лозартана. Кардиология. 2006;4:89-94.
6. Wei CY, Sun C, Wei J et al. Association between hyperuricemia and metabolic syndrome: An epidemiological study of a labor force population in Taiwan. Spine and Rheumatic Diseases. 2015;2015 (Article ID 369179):7.
7. Fu R, Chen C-J, Jinnah. Genotypic and phenotypic spectrum in attenuated variants of Lesch-Nyhan disease. Mol Genet Metab. 2014;112(4):280-5.
8. Lin B, Shao L, Luo Q et al. Prevalence of chronic kidney disease and its association with metabolic diseases: a cross-sectional survey in Zhejiang province, Eastern China. BMC Nephrol. 2014;15:ID 36.
9. Jing J, Kielstein JT, Schultheiss UT et al. Prevalence and correlates of gout in a large cohort of patients with chronic kidney disease: the German Chronic Kidney Disease (GCKD) study. Nephrol. Dial. Transplant. 2015;30(4):613-21.
10. Han Y, Zhang M, Lu J et al. Hyperuricemia and overexcretion of uric acid increase the risk of simple renal cysts in type 2 diabetes. Scientific Reports. 2017;7:3802.
11. Елисеева МЕ, Елисеев МС. Гиперурикемия как фактор риска развития патологии почек и перспективы уратснижающей терапии. Эффективная фармакотерапия. 2019;15(23):26-30.
12. Maiuolo J, Oppedisano F, Gratteri S, Muscoli C, Mollace V. Regulation of uric acid metabolism and excretion. Int J Cardiol. 2016;213:8-14.
13. Huang X, Jiang X, Wang L et al. Visceral adipose accumulation increased the risk of hyperuricemia among middle-aged and elderly adults: a population-based study. J. Transl. Med. 2019;17:341.
14. Rocha EP, Vogel M, Stanik J et al. Serum uric acid levels as an indicator for metabolically unhealthy obesity in children and adolescents. Horm Res Paediatr. 2018;90:19-27.
15. Hashimoto Y, Tanaka M, Okada H et al. Metabolically healthy obesity and risk of incident CKD. CJASN. 2015;10(4):578-83.
16. Antonini-Canterin F, Di Nora C, Pellegrinet M et al. Effect of uric acid serum levels on carotid arterial stiffness and intima-media thickness: A high resolution Echo-Tracking Study [Internet]. Monaldi Arch Chest Dis. 2019;89(1). Available from:https://www.monaldi archives.org/index.php/macd/article/view/monaldi.
17. Tsushima Yu, Nishizawa H, Toch Y et al. Uric acid secretion from adipose tissue and its increase in obesity. J Biol Chem. 2013;288(38):27138-49.
18. Kim TH, Lee SS, Yoo JH et al. The relationship between the regional abdominal adipose tissue distribution and the serum uric acid levels in people with type 2 diabetes mellitus. Diabetol. Metab. Syndr. 2012;4(1):3.
19. Kurajoh M, Fukumoto S, Murase T et al. Insulin resistance associated with plasma xanthine oxidoreductase activity independent of visceral adiposity and adiponectin level: MedCity21 Health Examination Registry. Int J Endocrinol. 2019;2019:1762161.
20. Корпачев ВВ, Прибила ОВ, Корпачева-Зиныч ОВ и др. Антропометрические, гормональные и биохимические маркеры метаболических фенотипов у больных сахарным диабетом 2-го типа. Universum: медицина и фармакология. 2016;1-2:24.
21. Liu XZ, Li HH, Huang S, Zhao DB. Association between hyperuricemia and nontraditional adiposity indices. Clin Rheumatol. 2019;38(4):1055-62.
22. Xie X, Li Q, Zhang L, Ren W. Lipid accumulation product, visceral adiposity index, and chinese visceral adiposity index as markers of cardiometabolic risk in adult growth hormone deficiency patients: a cross-sectional study. Endocr Pract. 2018;24(1):33-9.
23. Canning KL, Brown RE, Wharton S, Sharma A, Kuk J. Edmonton Obesity Staging System prevalence and

association with weight loss in a publicly funded referral-based obesity clinic. J. Obes. 2015;2015:619734.
24. Amato MC, Giordano C, Galia M, Criscimanna A, Vitabile S, Midiri M, Galluzzo A; AlkaMeSy Study Group. Visceral Adiposity Index. A reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. Diabetes Care. 2010;33(4):920-2.
25. Goossens GH. The metabolic phenotype in obesity: fat mass, body fat distribution, and adipose tissue function. Obes Facts. 2017;10(3):207-15.
26. Dong H, Xu Y, Zhang X, Tian S. Visceral adiposity index is strongly associated with hyperuricemia independently of metabolic health and obesity phenotypes. Sci Rep. 2017;7(1):882.
27. Alizadeh S, Esmaeili H, Alizadeh M et al. Metabolic phenotypes of obese, overweight, and normal weight individuals and risk of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. Arch Endocrinol Metab. 2019;63(4):427-37.
28. Karelis AD, Faraj M, Bastard JP et al. The metabolically healthy but obese individual presents a favorable inflammation profile. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90:4145-50.
29. Liu C, Wang C, Guan S et al. The prevalence of metabolically healthy and unhealthy obesity according to different criteria. Obes Facts. 2019;12:78-90.

РЕЗЮМЕ

Показники композиції тіла та обміну сечової кислоти як маркери метаболічного фенотипу у чоловіків з нормоурикемією, хворих на цукровий діабет 2 типу

О. В. Зінич, А. А. Шупрович, Н. М. Кушнарьова, О. В. Прибила, А. В. Ковальчук, Н. М. Гуріна, В. В. Корпачев

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В. П. Комісаренка НАМН України», Київ

Мета роботи — дослідити взаємозв'язки параметрів композиції тіла з показниками обміну сечової кислоти та ліпідного спектра у хворих на цукровий діабет (ЦД) 2 типу чоловічої статі без ожиріння порівняно з пацієнтами з фенотипом ожиріння.

Матеріали та методи. У 34 пацієнтів віком від 45 до 75 років з ЦД 2 типу з незадовільним контролем глікемії (HbA1c — 7,1—12,6 %), переважно з абдомінальним типом ожиріння (обвід талії/обвід стегон > 1,0) визначили антропометричні показники, характеристики композиції тіла (частку загального та абдомінального жиру, сегментарний розподіл жирової та м'язової тканини методом біоімпедансу), рівень HbA1c, С-пептиду, концентрацію сечової кислоти (СК) та добову екскрецію СК, ліпідний спектр сироватки крові. Пацієнтів розподілили на дві групи залежно від ступеня ожиріння: 1-ша (n = 15) — із надлишковою масою тіла та без ожиріння (індекс маси тіла — 25,0—29,9 кг/м^2), 2-га (n = 19) — з ожирінням (індекс маси тіла ≥ 30,0 кг/м^2). Групи не відрізнялися за середнім віком і тривалістю захворювання.

Результати та обговорення. В усіх пацієнтів спостерігали нормоурикемію без статистично значущої різниці за рівнем урикемії між групами. У 42 % пацієнтів з ожирінням виявлено підвищену екскрецію СК, статистично значущо вищу, ніж у групі без ожиріння, що може свідчити про підвищену продукцію СК протягом доби та посилену елімінацію уратів, яка зумовлює нормальний рівень урикемії. Порівняння показників композиції тіла показало, що у хворих з ожирінням був значно більшим відсотковий вміст загального та вісцерального жиру порівняно з особами без ожиріння. Жирова тканина в обох групах рівномірно розподілялася між сегментами тіла. У хворих з ожирінням спостерігали статистично значуще збільшення м'язової маси, особливо на нижніх кінцівках, на тлі деякого зневоднення, про що свідчило зменшення відсоткового вмісту води.

Висновки. Обидва варіанти метаболічних фенотипів у пацієнтів з ЦД 2 типу (з/без ожиріння) за умов центрального накопичення жиру та нормоурикемії в багатьох випадках супроводжувалися гіперекскрецією СК, що забезпечувало збереження нормального рівня урикемії.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, обмін сечової кислоти, фенотип ожиріння, композиція тіла

РЕЗЮМЕ

Показатели композиции тела и обмена мочевой кислоты как маркеры метаболического фенотипа у мужчин с нормоурикемией, больных сахарным диабетом 2 типа

Л. В. Зиныч, А. А. Шупрович, Н. Н. Кушнарева, О. В. Прибила, А. В. Ковальчук, Н. М. Гурина, В. В. Корпачев

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ имени В. П. Комиссаренко НАМН Украины», Киев

Цель работы — исследовать взаимосвязи параметров композиции тела с показателями обмена мочевой кислоты и липидного спектра у больных с сахарным диабетом 2 типа мужского пола без ожирения по сравнению с пациентами с фенотипом ожирения.

Материалы и методы. У 34 пациентов в возрасте от 45 до 75 лет с СД 2 типа с неудовлетворительным конт-

ролем гликемии (HbA1c — 7,1—12,6 %), преимущественно с абдоминальным типом ожирения (окружность талии/окружность бедер > 1,0) определили антропометрические показатели, характеристики композиции тела (долю общего и абдоминального жира, сегментарное распределение жировой и мышечной ткани методом биоимпеданса), уровень HbA1c, С-пептида, концентрацию мочевой кислоты (МК) и суточную экскрецию МК, липидный спектр сыворотки крови. Пациентов разделили на две группы в зависимости от степени ожирения: 1-я (n = 15) — с избыточной массой тела и без ожирения (индекс массы тела — 25,0—29,9 кг/м^2), 2-я (n = 19) — с ожирением (индекс массы тела ≥ 30,0 кг/м^2). Группы не отличались по среднему возрасту и продолжительности заболевания.

Результаты и обсуждение. У всех пациентов наблюдали нормоурикемию без статистически значимой разницы по уровню урикемии между группами. У 42 % пациентов с ожирением обнаружено повышенное выведение МК, статистически значимо выше, чем в группе без ожирения, что может свидетельствовать о повышенной продукции МК в течение суток и усиленной элиминации уратов, обуславливающей нормальный уровень урикемии. Сравнение показателей композиции тела показало, что у больных с ожирением была значительно больше доля общего и висцерального жира по сравнению с лицами без ожирения. Жировая ткань в обеих группах равномерно распределялась между сегментами тела. У больных с ожирением наблюдали статистически значимое увеличение мышечной массы, особенно на нижних конечностях, на фоне некоторого обезвоживания, о чем свидетельствовало уменьшение процентного содержания воды.

Выводы. Оба варианта метаболических фенотипов у пациентов с СД 2 типа (с/без ожирения) в условиях центрального накопления жира и нормоурикемии во многих случаях сопровождались гиперэкскрецией МК, что обеспечивало сохранение нормального уровня урикемии.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, обмен мочевой кислоты, фенотип ожирения, композиция тела.

SUMMARY

Indicies of body composition and uric acid metabolism as markers of metabolic phenotype in normouricemic type 2 diabetic man

O. V. Zinych, A. A. Shuprovich, N. M. Kushnaryova, O. V. Prybyla, A. V. Kovalchuk, N. M. Gurina, V. V. Korpachev

State Institution «V. P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of Ukraine NAMS», Kyiv

The purpose of the workisto investigate the relationship between body composition parameters and uric acid metabolism and lipid spectrum in obese type 2 diabetic male compared with non-obese patients.

Materials and methods. In 34 patients with type 2 diabetes, aged 45 to 75 years, with unsatisfactory glycemic control (HbA1c from 7.1 to 12.6 %), mainly with abdominal obesity, anthropometric parameters, characteristics of body composition (percentage of total and abdominal fat, segmental distribution of adipose and muscle tissue, by bioimpedance method), level of HbA1c, C-peptide, concentration of uric acid (UA), 24 h UA excretion, and serum lipid fractions were measured. Patients were divided into 2 groups depending on the degree of obesity: group 1—15 men with overweight without obesity (BMI 25.0—29.9 kg/m^2); group2—19 obese men (BMI ≥ 30.0 kg/m^2). The groups did not differ in age and disease duration.

Results and discussion. Normouricemia was observed in almost all examined patients, without a significant difference in uricemia levels between two groups. In 42 % of obese patients, elevated UA excretion was significantly higher than in the non-obese group, which may reflect increased UA production during the day and increased urate elimination, which leads to normal uricemia. Comparison of body composition between groups with different phenotypes showed that obese patients had significantly higher percentages of total fat and visceral fat than non-obese individuals. Adipose tissue in both groups was evenly distributed between body segments. In obese patients, there was a significant increase in muscle mass, especially in the lower extremities, with some dehydration, as indicated by a decrease in the % water content.

Conclusions. It has been shown that both variants of metabolic phenotypes in patients with type 2 diabetes (with and without obesity), under conditions of central fat accumulation and normouricemia, in many cases were accompanied by hyperexcretion of UA, which ensured the preservation of normal uricemia.

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

Дата надходження до редакції 16.09.2020 р.