

## Стан пуринового метаболізму у хворих на цукровий діабет 1 типу

А. О. Черняєва <sup>ID</sup> \*1,2,A,B,C,D, М. Р. Микитюк <sup>ID</sup> 1,A,C,D, Ю. І. Караченцев <sup>ID</sup> 1,2,A,C,D,E,F, О. І. Плехова <sup>ID</sup> 1,B,C, Л. Ю. Сергієнко <sup>ID</sup> 1,B,C

<sup>1</sup>Державна установа «Інститут проблем ендокринної патології імені В. Я. Данилевського Національної академії медичних наук України», м. Харків, <sup>2</sup>Харківський національний медичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

**Мета роботи** – здійснити комплексний аналіз стану пуринового метаболізму (ПМ) й оцінити його особливості у хворих на цукровий діабет 1 типу.

**Матеріали та методи.** Обстежили 181 хворого на цукровий діабет (ЦД) 1 типу (94 жінки і 87 чоловіків) віком  $42,5 \pm 12,1$  року. В венозній крові натще визначили показники стану вуглеводного обміну, концентрацію креатиніну (Кр) методом Поппера, пуринові основи (ПО) – фотометричним методом, сечову кислоту (СК) – колориметричним методом, активність ксантинооксидази (КО) – фотометричним методом. Екскрецію СК визначили колориметричним методом, Кр – ензиматичним.

Розраховували  $PK_{CK}$ , фракційний кліренс СК ( $FK_{CK}$ ), сумарну канальцеву реабсорбцію СК ( $СКР_{CK}$ ) та активність гіпоксантин-гуанін-фосфорибозилтрансферази (ГГФРТ). У групу порівняння, репрезентативну за віком і статтю учасників, увійшли 25 здорових добровольців.

**Результати.** Спрямованість відхилень ПМ у хворих на ЦД 1 типу вказувала на надмірне посилення катаболізму ПО і недостатність їх реутилізації. Структура виявлених порушень: гіперурикемія (ГУ) (13,8%), посилений  $PK_{CK}$  (42,8%), підвищення активності КО (35,6%) та пригнічення активності ГГФРТ (53,3%). У майже 56% обстежених виявили високі концентрації ПО, а ГУ діагностували тільки в кожного сьомого пацієнта. Встановили, що концентрації ПО негативно корелюють із рівнем активності КО.

Найбільш інформативними для оцінювання стану ПМ у хворих на ЦД 1 типу були  $PK_{CK}$  і рівень активності КО.  $PK_{CK}$  значущо асоційований із рівнем екскреції СК та активністю ГГФРТ. Виявили зв'язок  $PK_{CK}$  і  $FK_{CK}$  із рівнем  $HbA_{c1}$ . Чим вищий рівень  $HbA_{c1}$ , тим більше зростає кліренс  $PK_{CK}$ , особливо  $FK_{CK}$ . Це призводить до суттєвого зниження  $СКР_{CK}$ . Рівень  $HbA_{c1}$  в обстежених асоціювався з рівнем активності ГГФРТ.

**Висновки.** Для ПМ при ЦД 1 типу характерна висока інтенсивність, що реалізується шляхом зниження анаболізму, підвищеного окислення та пригнічення реутилізації ПО. Урикемія неадекватно відбиває рівень продукції СК у хворих на ЦД 1 типу. Виразність порушень ПМ у хворих на ЦД 1 типу асоційована зі станом компенсації вуглеводного обміну.

### Ключові слова:

цукровий діабет 1 типу, пуриновий метаболізм, пуринові основи, ксантинооксидаза, гіпоксантин-гуанін-фосфорибозил-трансфераза.

Запорізький медичний журнал. 2023. Т. 25, № 2(137). С. 109-114

\*E-mail: [annakholodnaja2008@gmail.com](mailto:annakholodnaja2008@gmail.com)

## Purine metabolism state in patients with type 1 diabetes mellitus

A. O. Cherniaeva, M. R. Mykytiuk, Yu. I. Karachentsev, O. I. Pliekhova, L. Yu. Serhiienko

**The aim of the study.** To carry out a comprehensive analysis of the purine metabolism (PM) state and assess its features in patients with type 1 diabetes mellitus (DM).

**Materials and methods.** 181 patients with type 1 DM were examined (94 women and 87 men) aged  $42.5 \pm 12.1$  years. Indicators of the carbohydrate metabolism state, creatinine (Cr) concentration by the method of Popper, purine bases (PBs) and the activity of xanthine oxidase (XO) by a photometric method, uric acid (UA) by a colorimetric method were determined in fasting venous blood. UA excretion was detected by the colorimetric method, Cr by an enzymatic method.

Renal UA clearance ( $RC_{UA}$ ), fractional UA clearance ( $FC_{UA}$ ), total UA tubular reabsorption ( $TTR_{UA}$ ) and hypoxanthine-guanine-phosphoribosyltransferase (HGPRT) activity were calculated. The comparison group, representative in terms of age and sex, included 25 healthy volunteers.

**Results.** PM changes in patients with type 1 DM were orientated towards an excessively increased catabolism and insufficient reutilization of PBs. The structure of the detected disorders was as follows: hyperuricemia (HU) (13.8%), enhanced  $RC_{UA}$  (42.8%), increased XO activity (35.6%) and inhibition of HGPRT activity (53.3%). In about 56% of the subjects, high concentrations of PBs were found, and HU was diagnosed only in every seventh subject.

It was identified that PB concentrations were negatively correlated with the level of XO activity.  $RC_{UA}$  and XO activity levels were revealed to be of the greatest informational value for assessing the PM state in patients with type 1 DM.  $RC_{UA}$  was significantly associated with the level of UA excretion and HGPRT activity. Relationships of  $RC_{UA}$  and  $FC_{UA}$  with  $HbA_{c1}$  levels were established. The higher the level of  $HbA_{c1}$ , the greater the clearance of  $RC_{UA}$  was, especially  $FC_{UA}$ , which led to a significant decrease in  $TTR_{UA}$ .

**Conclusions.** PM in type 1 DM is characterized by a high intensity, which is realized due to a decrease in anabolism, increased oxidation and suppression of PB reutilization. Uricemia inadequately reflects the level of UA production in patients with type 1 DM. The severity of PM disorders in type 1 DM patients is associated with the carbohydrate metabolism compensation state.

### Key words:

type 1 diabetes mellitus, purine metabolism, purine bases, xanthine oxidase, hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase.

Zaporozhye medical journal 2023; 25 (2), 109-114

За даними популяційних досліджень, гіперурикемія (ГУ) – фактор ризику цукрового діабету (ЦД) 2 типу [1–3]. Відомо, що підвищення концентрації сечової кислоти (СК) у крові на 59,48 мкмоль/л вище від референтного значення збільшує ризик виникнення ЦД 2 типу на 6–17 % [4,5]. Встановлено, що з ГУ асоційовані інсулінорезистентність [1] і дисфункція β-клітин підшлункової залози [6]. В осіб із нормоурикемією (НУ) визначили зв'язок між концентрацією СК у крові та рівнем глікемії [7]. Проте наявність прямого зв'язку між порушеннями пуринового метаболізму (ПМ) та ЦД остаточно не з'ясовано [8]. Хоча причинно-наслідковий зв'язок між ГУ та ЦД досі є предметом дискусій, в експерименті доведено можливість ГУ-індукованого пошкодження β-клітин підшлункової залози.

Стан ПМ у хворих на ЦД 1 типу вивчено недостатньо. Аналіз попередніх досліджень показав, що більшість науковців обмежувалися лише вивченням урикемії без визначення вмісту пуринових основ (ПО), урахування добової екскреції СК, ренального кліренсу СК ( $PK_{СК}$ ), активності ключових ферментів окиснення (ксантиноксидаза – КО) та реутилізації пуринових основ (гіпоксантин-гуанін-фосфорибозилтрансфераза – ГГФРТ). Крім того, дослідження стану ПМ у хворих на ЦД 1 типу не враховували особливості клініко-метаболического статусу пацієнтів, що могло впливати на трактування виявлених особливостей ПМ.

## Мета роботи

Здійснити комплексний аналіз стану пуринового метаболізму й оцінити його особливості у хворих на цукровий діабет 1 типу.

## Матеріали і методи дослідження

Дослідження здійснили в клініці ДУ «Інститут проблем ендокринної патології імені В. Я. Данилевського НАМН України» відповідно до законодавства України і принципів Гельсінської Декларації з прав людини. Дизайн дослідження, інформація для хворого та форма інформованої згоди на участь у дослідженні розглянуті й ухвалені Комісією з питань етики інституту.

Обстежили 181 хворого на ЦД 1 типу (94 жінки і 87 чоловіків) віком  $42,5 \pm 12,1$  року. Структура контингенту обстежених за тривалістю захворювання: до 1 року – 15,5 %, від 1 до 5 років – 25,9 %, від 5 до 10 років – 21,0 %, понад 10 років – 37,6 %. Характеристику обстежених наведено в таблиці 1.

Здійснили антропометричні дослідження: вимірювання зросту (м) хворих – за допомогою медичного механічного ростоміра Харпендена, маси тіла (кг) – на електронних вагах Beurer GS 20 Summer Sky з точністю вимірювання до 100 г (максимальна вага – 180 кг). Індекс маси тіла (ІМТ,  $kg/m^2$ ) розраховували як відношення маси тіла (кг) до зросту ( $m^2$ ).

Аналіз біохімічних показників венозної крові передбачав визначення рівня глікемії натще ( $ГК_{н}$ ) і постпрандіальної глікемії ( $ГК_{пп}$ , ммоль/л) глюкозооксидазним методом, рівня глікозильованого гемоглобіну ( $HbA_{1c}$ , %) – колориметричним методом, концентрації креатиніну ( $Kp$ , мкмоль/л) – методом Поппера за ко-

льоровою реакцією Леффе (референтні значення для жінок – 44–97; для чоловіків – 44–115), СК (мкмоль/л) – колориметричним методом (референтні значення: для чоловіків – <420 мкмоль/л, для жінок – <350 мкмоль/л), ПО (гуанін (норма – 128–255), аденін (норма – 90–180), ксантин (норма – 100–188), гіпоксантин (норма – 104–217) у крові – фотометричним методом за Б. Д. Луцик і співавт. (2011 р.) [9,10]. Концентрацію пуринових основ наведено як коефіцієнт екстинції ( $\epsilon$ ). Референтні значення концентрацій пуринових основ встановили під час обстеження 25 осіб групи порівняння методом випадкової вибірки. Активність КО в крові (нмоль/хв/мл) визначили фотометричним методом за допомогою тест-системи Xanthine Oxidase Assay Kit (Sigma-aldrich, USA).

Екскрецію СК (ммоль/л) визначили колориметричним методом,  $Kp$  (мкмоль/добу) – ензиматичним методом (референтні значення для чоловіків – 7,1–17,7; для жінок – 5,3–15,9).

Ренальний кліренс СК ( $PK_{СК}$ , мл/хв) (норма – 9,0–12,0 мл/хв) розраховували за формулою:  $PK_{СК} = (\text{добова екскреція СК} \times \text{об'єм сечі}) / \text{СК у крові}$ .

Швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ) визначили за формулами CKD-EPI за допомогою калькулятора Національного ниркового фонду США [11].

Фракційний кліренс СК ( $FK_{СК}$ , %) (норма – 1–15) розраховували за формулою:  $FK_{СК} = (\text{добова екскреція СК} \times Kp \text{ крові}) / (\text{СК крові} \times Kp \text{ сечі}) \times 100$ .

Сумарну канальцеву реабсорбцію СК ( $СКP_{СК}$ , %) (норма – 85–90) встановили за формулою:  $СКP_{СК} = 100 - FK_{СК}$ .

Активність ГГФРТ у крові визначили як відношення рівня екскреції СК до рівня екскреції  $Kp$  (референтні значення – 0,19–0,50 ммоль СК на 1 ммоль  $Kp$ ) [12]. ГГФРТ >0,51 вказує на частковий дефіцит активності ферменту; <0,19 – на активацію анаболічного шляху депонування ПО.

У групу порівняння, репрезентативну за віком і статтю учасників, увійшли 25 здорових добровольців.

Статистичний аналіз результатів здійснили, використавши програмний комплекс Statgraphics Centurion 18.0. Нормальність розподілу змінних визначили за допомогою тесту Шапіро–Вілка. Для порівняння декількох груп змінних із розподілом, що відрізнявся від нормального, застосували критерій Крускала–Волліса. Для виявлення зв'язку між клінічними та біохімічними показниками з нормальним розподілом змінних використали регресійний аналіз. Зв'язок між кількісними перемінними з розподілом, що відрізнявся від нормального, встановили за допомогою кореляційного аналізу за Спірманом ( $r_s$ ). Перевірку нульових гіпотез здійснили на рівні значущості  $p \leq 0,05$ . Результати наведено в таблицях як  $\bar{X} \pm s$ ;  $\bar{X} \pm s\bar{X}$ , де  $\bar{X}$  – середнє арифметичне,  $s$  – стандартне відхилення.

## Результати

Дослідження ПМ у хворих на ЦД 1 типу показало наявність суттєвих відхилень майже всіх параметрів (табл. 2). Спрямованість цих відхилень свідчила про надмірне посилення пуринового катаболізму у хворих на ЦД 1 типу.

У крові хворих на ЦД 1 типу концентрація ПО та рівень активності КО в крові значущо вищі порівняно з показниками у групі порівняння, а концентрація СК у крові вірогідно не відрізнялася. Істотно вищі значення екскреції СК,  $RK_{СК}$  та  $EK_{СК}$  у хворих на ЦД 1 типу щодо групи порівняння свідчили про підвищення продукції СК та прискорення її виведення нирками (табл. 2). В обстежених виявили значуще зниження активності ГГФРТ щодо показника групи порівняння –  $0,19 \pm 0,03$  та  $0,35 \pm 0,06$  відповідно,  $p < 0,004$ . Це вказувало на пригнічення реутилізації ПО й активацію анаболічного шляху їх депонування.

Структура виявлених порушень ПМ у хворих на ЦД 1 типу: ГУ (13,8%), посилений  $RK_{СК}$  (42,8%), підвищення активності КО (35,6%) та пригнічення активності ГГФРТ (53,3%). У майже 56% обстежених виявили високі концентрації ПО в крові, а ГУ діагностували тільки в кожного сьомого пацієнта. Отже, структура порушень ПМ свідчить про посилений катаболізм ПО і недостатність їх реутилізації в пацієнтів, залучених у дослідження.

Надалі здійснили порівняльний аналіз досліджених показників стану ПМ у хворих на ЦД 1 типу залежно від наявності ГУ (табл. 3).

Встановили, що показники ПМ у хворих із ГУ значущо відрізнялися від таких у пацієнтів із НУ (табл. 3). Так, в обстежених із ГУ виявили вірогідне посилення  $RK_{СК}$ ,  $FK_{СК}$ , підвищення рівня активності КО в крові, зниження  $СКР_{СК}$  і пригнічення рівня активності ГГФРТ у крові. Ці відмінності вказують на суттєвіші порушення ПМ у хворих на ЦД 1 типу з ГУ порівняно з пацієнтами з НУ та свідчать про порушення ПМ, що вже наведені та характерні для хворих на ЦД 1 типу, а саме посилений катаболізм пуринових основ і недостатність їх реутилізації.

Концентрація ПО в крові негативно корелює з рівнем активності КО в крові:  $r_s = -0,51$ ,  $p < 0,0001$  – для аденіну;  $r_s = -0,31$ ,  $p < 0,001$  – для гуаніну;  $r_s = -0,35$ ,  $p < 0,001$  – для гіпоксантину;  $r_s = -0,41$ ,  $p < 0,001$  – для ксантину. Отже, чим вищий рівень активності КО в крові, тим швидше вони окислюються. Виявили позитивний кореляційний зв'язок між рівнем активності КО та концентрацією СК у крові ( $r_s = 0,32$ ,  $p < 0,01$ ). Встановили, що рівень урикемії в обстежених не корелював із рівнем добової екскреції СК. Це дає підстави вважати, що рівень урикемії у хворих на ЦД 1 типу не відбиває загальну продукцію СК в організмі. За результатами кореляційного аналізу, найбільш інформативними під час оцінювання стану ПМ у хворих на ЦД 1 типу є  $RK_{СК}$  і рівень активності КО в крові. Пояснюємо це тим, що з  $RK_{СК}$  значущо асоційовані рівні екскреції СК ( $r_s = 0,71$ ,  $p < 0,0001$ ) та активності ГГФРТ ( $r_s = -0,40$ ,  $p < 0,001$ ).

Визначили сильніший кореляційний зв'язок між рівнями активності КО в крові й екскреції СК ( $r_s = 0,48$ ,  $p < 0,001$ ) порівняно із силою зв'язку між рівнем активності КО та концентрацією СК в крові ( $r_s = 0,32$ ,  $p < 0,01$ ).

Доведено, що стан ПМ та екскреція СК залежать від стану компенсації вуглеводного обміну в пацієнтів. Визначили, що з рівнем  $HbA_{c1}$  у хворих на ЦД 1 типу асоціюються  $RK_{СК}$  ( $r_s = 0,38$ ,  $p < 0,01$ ) і  $FK_{СК}$  ( $r_s = 0,43$ ,  $p < 0,001$ ). Отже, чим вищий рівень  $HbA_{c1}$ , тим більше зростає кліренс  $RK_{СК}$ , особливо  $FK_{СК}$ . Це призводить до суттєвого зниження  $СКР_{СК}$ ,  $СКР_{СК}$ , як і глюкози, – ак-

Таблиця 1. Характеристика хворих на ЦД 1 типу

Показник, одиниці вимірювання	Хворі на ЦД 1 типу (n = 181)
Вік, роки	42,5 ± 12,4
Вік маніфесту, роки	25,2 ± 12,1
Тривалість захворювання, роки	9,4 ± 0,8
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	25,8 ± 4,6
ГК <sub>натще</sub> , ммоль/л	9,3 ± 3,1
ГК <sub>піп</sub> , ммоль/л	8,3 ± 2,8
HbA <sub>c1</sub> , %	7,2 ± 1,4
Кр крові, мкмоль/л	88,8 ± 11,83
Екскреція Кр, мкмоль/добу	11,1 ± 1,3
рШКФ <sub>СКД-ЕРІ</sub> , мл/хв/м <sup>2</sup>	90,4 ± 17,7

ІМТ: індекс маси тіла; ГК<sub>натще</sub>: глікемія натще; ГК<sub>піп</sub>: післяпрандіальна глікемія; HbA<sub>c1</sub>: глікований гемоглобін; Кр: креатинін; рШКФ: розрахункова швидкість клубочкової фільтрації за формулою СКД-ЕРІ.

Таблиця 2. Аналіз показників ПМ у хворих на ЦД 1 типу

Показник, одиниці вимірювання	Група порівняння (n = 20)	Хворі на ЦД 1 типу (n = 181)	p
Аденін, ε <sub>1</sub>	160,3 ± 12,2	267,5 ± 26,3	<0,001
Гуанін, ε <sub>1</sub>	193,8 ± 10,2	316,3 ± 29,8	<0,0001
Ксантин, ε <sub>1</sub>	142,5 ± 12,8	238,0 ± 18,3	<0,001
Гіпоксантин, ε <sub>1</sub>	165,1 ± 11,9	288,0 ± 23,2	<0,0001
СК у крові, мкмоль/л	237,5 ± 82,6	278,2 ± 112,9	NS
Екскреція СК, ммоль/л/добу	3,16 ± 0,65	5,91 ± 1,07	<0,001
Активність КО, нмоль/хв/мл	2,51 ± 0,24	4,41 ± 0,34	<0,002
$RK_{СК}$ , мл/хв	10,56 ± 1,43	15,56 ± 1,36	<0,03
$FK_{СК}$ , %	14,34 ± 2,6	26,34 ± 1,2	<0,0001
$СКР_{СК}$ , %	85,7 ± 11,3	73,7 ± 9,6	<0,01
Активність ГГФРТ, ммоль СК/1 ммоль Кр	0,35 ± 0,06	0,19 ± 0,03	<0,004

СК: сечова кислота; КО: ксантиноксидаза;  $RK_{СК}$ : ренальний кліренс сечової кислоти;  $FK_{СК}$ : ефективний (фракційний) кліренс сечової кислоти;  $СКР_{СК}$ : сумарна канальцева реабсорбція сечової кислоти; ГГФРТ: гіпоксантин-гуанін-фосфорибозилтрансфераза.

Таблиця 3. Порівняльний аналіз показників ПМ у хворих на ЦД 1 типу з ГУ чи без неї

Показник, одиниці вимірювання	Хворі на ЦД 1 типу, НУ (n = 156)	Хворі на ЦД 1 типу, ГУ (n = 25)	p
Аденін, ε <sub>1</sub>	182,1 ± 10,3	267,5 ± 26,3	<0,01
Гуанін, ε <sub>1</sub>	209,1 ± 10,2	316,3 ± 29,8	<0,0001
Ксантин, ε <sub>1</sub>	162,4 ± 11,2	238,0 ± 18,3	<0,01
Гіпоксантин, ε <sub>1</sub>	187,6 ± 10,9	288,0 ± 23,2	<0,02
СК в крові, мкмоль/л	217,5 ± 52,3	386,1 ± 72,8	<0,01
Екскреція СК, ммоль/л/добу	2,28 ± 0,31	6,68 ± 1,06	<0,0001
Активність КО, нмоль/хв/мл	2,78 ± 0,44	5,31 ± 0,54	<0,001
$RK_{СК}$ , мл/хв	12,2 ± 1,1	19,5 ± 1,3	<0,01
$FK_{СК}$ , %	18,4 ± 1,6	30,3 ± 1,2	<0,001
$СКР_{СК}$ , %	81,6 ± 8,3	69,7 ± 6,7	<0,02
Активність ГГФРТ, ммоль СК/1 ммоль Кр	0,25 ± 0,02	0,15 ± 0,01	<0,001

СК: сечова кислота; КО: ксантиноксидаза;  $RK_{СК}$ : ренальний кліренс сечової кислоти;  $FK_{СК}$ : ефективний (фракційний) кліренс сечової кислоти;  $СКР_{СК}$ : сумарна канальцева реабсорбція сечової кислоти; ГГФРТ: гіпоксантин-гуанін-фосфорибозилтрансфераза.

тивний процес, що потребує енергетичних субстратів і відповідної системи транспортерів. Крім того, рівень  $HbA_{c1}$  в обстежених асоціювався з рівнем активності ГГФРТ ( $r_s = 0,46$ ,  $p < 0,01$ ).

Отже, порушення ПМ при ЦД цього типу зумовлені прискореним катаболізмом ПО та зниженням їх реутилізації. Ступінь виразності порушень ПМ у хворих на ЦД 1 типу асоційований зі станом віддаленої компенсації вуглеводного обміну. Враховуючи це, припускаємо,

що швидкість виникнення порушень ПМ у хворих на ЦД залежить від тривалості періоду декомпенсації вуглеводного обміну. Порушення ПМ у хворих на ЦД 1 типу є доволі інертними з погляду їхньої зворотності, а успіх харчової та медикаментозної корекції залежить від досягнення віддаленої компенсації вуглеводного обміну (цільового рівня  $HbA_{c1}$ ).

## Обговорення

Під час комплексного аналізу стану пуринового метаболізму й оцінювання його особливостей саме у хворих на ЦД 1 типу, що й досі залишається недостатньо вивченим, виявили суттєві відхилення майже всіх параметрів. Це свідчить про надмірне посилення пуринового катаболізму. У попередніх дослідженнях [13–15] показано відхилення лише окремих параметрів.

У фаховій літературі наведено доволі неоднозначні відомості щодо значень екскреції СК,  $PK_{СК}$  і  $EK_{СК}$  у хворих на ЦД 1 типу [12,14,15]. В дослідженні, що здійснили, встановлено значущо вищі їхні рівні щодо групи порівняння. Це вказує на підвищення продукції СК і прискорення виведення її нирками.

Здійснивши порівняльний аналіз показників стану ПМ у хворих на ЦД 1 типу залежно від наявності ГУ, встановили: ці показники у хворих із ГУ значущо відрізнялися від таких у пацієнтів із НУ. У хворих із ГУ спостерігали значущо посилення  $PK_{СК}$ ,  $FK_{СК}$ , підвищення рівня активності КО в крові, зниження  $СКP_{СК}$  та пригнічення рівня активності ГГФРТ у крові. Це свідчить про істотніші порушення ПМ у хворих на ЦД 1 типу з ГУ порівняно з пацієнтами з НУ та відбиває зміни ПМ, що характерні для хворих на ЦД 1 типу та вже описані (посилений катаболізм пуринових основ і недостатність їх реутилізації). Ці висновки зіставні з результатами попередніх досліджень [5,7,12,15].

СК як кінцевий продукт ПМ (на відміну від її попередників) видаляється з крові через нирки. Питома вага ПУ, що виводяться нирками, порівняно невисока. Гуанін у нормі взагалі не надходить у сечу. За звичайних умов попередники СК через кров транспортуються в органи і тканини організму, особливо в ті, що їх потребують, оскільки самі вони їх не синтезують або синтезують у малих кількостях (периферичні лімфоцити, головний мозок тощо). Отже, СК, що виводиться нирками, вже не пов'язана з концентрацією своїх попередників у крові та рівнем активності КО в крові. В окремих дослідженнях показано, що рівень СК у сироватці крові хворих на ЦД вищий, ніж у здорових, супроводжується тяжкою альбумінурією та високим рівнем креатиніну сироватки [6,15]. Якщо у здорової людини концентрація СК у крові асоційована з її продукцією, то у хворих на ЦД 1 типу, коли створюються додаткові умови для прискорення ренального транзиту уратів, стан ПМ більше відбиває рівень урикурії, а не урикемії.

В осіб із нормоурикемією встановили зв'язок між концентрацією СК у крові та рівнем глікемії [7]. Проте наявність прямого зв'язку між порушеннями пуринового метаболізму та ЦД остаточно не доведено [8]. У нашому дослідженні показано, що стан ПМ та екскреція СК залежать від стану компенсації вуглеводного обміну. Припустили, що надлишок глюкози в каналцях нефрону

конкурентно пригнічує реабсорбцію СК, оскільки глюкоза та СК мають однакові локуси для реабсорбції. Навіть якщо рівень глікемії не перевищує «нирковий» поріг (8,8–10,0 ммоль/л), глюкоза починає конкурувати із СК за локуси реабсорбції та транспортери.

## Висновки

1. Для пуринового метаболізму у хворих на цукровий діабет 1 типу характерна висока інтенсивність, що реалізується шляхом зниження анаболізму, підвищеного окиснення та пригнічення реутилізації пуринових основ.

2. У структурі порушень пуринового метаболізму у хворих на ЦД 1 типу домінують гіперурикемія (13,8 %), посилення ренального кліренсу сечової кислоти (42,8 %), підвищення рівня активності ксантинооксидази (35,6 %) та пригнічення активності гіпоксантин-гуанін-фосфорибозилтрансферази (53,3 %) крові.

3. Рівень урикемії у хворих на цукровий діабет 1 типу неадекватно відбиває рівень продукції сечової кислоти в організмі: високі концентрації пуринових основ у крові виявили у 56 % хворих, а гіперурикемію діагностували тільки у кожного сьомого пацієнта.

4. Виразність порушень пуринового метаболізму у хворих на цукровий діабет 1 типу асоційована зі станом компенсації вуглеводного обміну.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у поглибленому вивченні стану порушень пуринового метаболізму у хворих на цукровий діабет, враховуючи особливості їхнього клініко-метаболического статусу.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 19.01.2023

Після доопрацювання / Revised: 30.01.2023

Прийнято до друку / Accepted: 16.02.2023

## Відомості про авторів:

Черняєва А. О., канд. мед. наук, доцент каф. ендокринології та дитячої ендокринології, Харківський національний медичний університет; зав. поліклініки, ДУ «Інститут проблеми ендокринної патології імені В. Я. Данилевського НАМН України», м. Харків, лікар-ендокринолог вищої категорії.

ORCID ID: [0000-0002-2812-3323](https://orcid.org/0000-0002-2812-3323)

Микитюк М. Р., д-р мед. наук, професор, заступник директора з наукової роботи, ДУ «Інститут проблем ендокринної патології імені В. Я. Данилевського НАМН України», м. Харків.

ORCID ID: [0000-0002-6169-7628](https://orcid.org/0000-0002-6169-7628)

Караченцев Ю. І., д-р мед. наук, професор, директор ДУ «Інститут проблем ендокринної патології імені В. Я. Данилевського НАМН України», зав. кафедр ендокринології та дитячої ендокринології, Харківський національний медичний університет, академік НАМН України, лікар-хірург вищої категорії.

ORCID ID: [0000-0003-1317-6999](https://orcid.org/0000-0003-1317-6999)

Плехова О. І., д-р мед. наук, професор, провідний науковий співробітник відділу патоморфології та генетики ендокринних захворювань, ДУ «Інститут проблем ендокринної патології імені В. Я. Данилевського НАМН України», м. Харків.

ORCID ID: [0000-0002-3158-506X](https://orcid.org/0000-0002-3158-506X)

Сергієнко Л. Ю., д-р мед. наук, професор, провідний науковий співробітник відділу патоморфології та генетики ендокринних захворювань, ДУ «Інститут проблем ендокринної патології імені В. Я. Данилевського НАМН України», м. Харків.

ORCID ID: [0000-0002-1474-222X](https://orcid.org/0000-0002-1474-222X)

**Information about the authors:**

Cherniaieva A. O., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Endocrinology and Pediatric Endocrinology, Kharkiv National Medical University; Head of the Polyclinic of the State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", doctor-endocrinologist of the highest category.

Mykytiuk M. R., MD, PhD, DSc, Professor, Deputy Director for Scientific Work, State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv.

Karachentsev Yu. I., MD, PhD, DSc, Professor, Director of the State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Head of the Surgical Department; Head of the Department of Endocrinology and Pediatric Endocrinology, Kharkiv National Medical University, Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, doctor-surgeon of the highest category.

Pliekhova O. I., MD, PhD, DSc, Professor, Leading Researcher of the Department of Pathomorphology and Genetics of Endocrine Diseases, State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv.

Serhienko L. Yu., MD, PhD, DSc, Professor, Leading Researcher of the Department of Pathomorphology and Genetics of Endocrine Diseases, State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv.

**Список літератури**

- [1] Serum Uric Acid Levels are Associated with Cardiometabolic Risk Factors in Healthy Young and Middle-Aged Adults / T. D. S. Ferreira et al. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2018. Vol. 111, Iss. 6. P. 833-840. <https://doi.org/10.5935/abc.20180197>
- [2] Diabetes Distress and Care Registry at Tenri Study Group. Serum uric acid levels are associated with increased risk of newly developed diabetic retinopathy among Japanese male patients with type 2 diabetes: A prospective cohort study (diabetes distress and care registry at Tenri [DDCRT 13]) / H. Kuwata et al. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2017. Vol. 33, Iss. 7. <https://doi.org/10.1002/dmrr.2905>
- [3] Serum Uric Acid concentration is associated with insulin resistance and impaired insulin secretion in adults at risk for Type 2 Diabetes / F. D. Martínez-Sánchez et al. *Primary care diabetes*. 2021. Vol. 15, Iss. 2. P. 293-299. <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2021.06.010>
- [4] Serum uric acid and its change with the risk of type 2 diabetes: A prospective study in China / H. Su et al. *Primary care diabetes*. 2021. Vol. 15, Iss. 6. P. 1002-1006. <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2021.06.010>
- [5] Elevation of serum uric acid and incidence of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis / Y. L. Xu et al. *Chronic diseases and translational medicine*. 2016. Vol. 2, Iss. 2. P. 81-91. <https://doi.org/10.1016/j.cdtm.2016.09.003>
- [6] Hyperuricemia Predisposes to the Onset of Diabetes via Promoting Pancreatic  $\beta$ -Cell Death in Uricase-Deficient Male Mice / J. Lu et al. 2020. Vol. 69, Iss. 6. P. 1149-1163. <https://doi.org/10.2337/db19-0704>
- [7] Relationship between resistance to insulin-mediated glucose uptake, urinary uric acid clearance, and plasma uric acid concentration / F. Facchini, Y. D. Chen, C. B. Hollenbeck, G. M. Reaven. *JAMA*. 1991. Vol. 266, Iss. 21. P. 3008-3011.
- [8] Changes Over Time in Uric Acid in Relation to Changes in Insulin Sensitivity, Beta-Cell Function, and Glycemia / A. Volpe et al. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2020. Vol. 105, Iss. 3. P. e651-9. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgz199>
- [9] Клінічна лабораторна діагностика : навч. посіб. / за ред. Б. Д. Луцка. Київ : Медицина, 2011. 288 с.
- [10] Serum uric acid and high-risk pregnancy: an intriguing correlation in advanced pregnant women / Y. F. Peng et al. *Annals of translational medicine*. 2018. Vol. 6. P. 451. <https://doi.org/10.21037/atm.2018.11.03>
- [11] Weingart C., Wirnsberger G. H. Klinische Implikationen der geschätzten glomerulären Filtrationsrate [Clinical implications of the estimated glomerular filtration rate]. *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie*. 2021. Vol. 54, Iss. 3. P. 205-210. [in German]. <https://doi.org/10.1007/s00391-021-01839-1>
- [12] Ueda S., Hirata T., Sakasegawa S. I. Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase is activated via positive cooperativity between guanine and IMP. *FEBS letters*. 2022. Vol. 596, Iss. 8. P. 1072-1080. <https://doi.org/10.1002/1873-3468.14306>
- [13] Uric acid participating in female reproductive disorders: a review / J. Hu, W. Xu, H. Yang, L. Mu. *Reproductive biology and endocrinology : RB&E*. 2021. Vol. 19, Iss. 1. P. 65. <https://doi.org/10.1186/s12958-021-00748-7>
- [14] Molecular Biological and Clinical Understanding of the Pathophysiology and Treatments of Hyperuricemia and Its Association with Metabolic Syndrome, Cardiovascular Diseases and Chronic Kidney Disease / H. Yanai, H. Adachi, M. Hakoshima, H. Katsuyama. *International journal of molecular sciences*. 2021. Vol. 22, Iss. 17. P. 9221. <https://doi.org/10.3390/ijms22179221>
- [15] Effects of allopurinol on renal function in patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis / Q. Luo et al. *Renal failure*. 2022. Vol. 44, Iss. 1. P. 806-814. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2022.2068443>

**References**

- [1] Ferreira, T. D. S., Fernandes, J. F. R., Araújo, L. D. S., Nogueira, L. P., Leal, P. M., Antunes, V. P., Rodrigues, M. L. G., Valença, D. C. T., Kaiser, S. E., & Klein, M. R. S. T. (2018). Serum Uric Acid Levels are Associated with Cardiometabolic Risk Factors in Healthy Young and Middle-Aged Adults. *Arquivos brasileiros de cardiologia*, 111(6), 833-840. <https://doi.org/10.5935/abc.20180197>
- [2] Kuwata, H., Okamura, S., Hayashino, Y., Tsujii, S., Ishii, H., & Diabetes Distress and Care Registry at Tenri Study Group (2017). Serum uric acid levels are associated with increased risk of newly developed diabetic retinopathy among Japanese male patients with type 2 diabetes: A prospective cohort study (diabetes distress and care registry at Tenri [DDCRT 13]). *Diabetes/metabolism research and reviews*, 33(7), 10.1002/dmrr.2905. <https://doi.org/10.1002/dmrr.2905>
- [3] Martínez-Sánchez, F. D., Vargas-Abonce, V. P., Guerrero-Castillo, A. P., Santos-Villavicencio, M. L., Ezeiza-Acevedo, J., Meza-Arana, C. E., Gulias-Herrero, A., & Gómez-Sámamo, M. Á. (2021). Serum Uric Acid concentration is associated with insulin resistance and impaired insulin secretion in adults at risk for Type 2 Diabetes. *Primary care diabetes*, 15(2), 293-299. <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2020.10.006>
- [4] Su, H., Liu, T., Li, Y., Fan, Y., Wang, B., Liu, M., Hu, G., Meng, Z., & Zhang, Q. (2021). Serum uric acid and its change with the risk of type 2 diabetes: A prospective study in China. *Primary care diabetes*, 15(6), 1002-1006. <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2021.06.010>
- [5] Xu, Y. L., Xu, K. F., Bai, J. L., Liu, Y., Yu, R. B., Liu, C. L., Shen, C., & Wu, X. H. (2016). Elevation of serum uric acid and incidence of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Chronic diseases and translational medicine*, 2(2), 81-91. <https://doi.org/10.1016/j.cdtm.2016.09.003>
- [6] Lu, J., He, Y., Cui, L., Xing, X., Liu, Z., Li, X., Zhang, H., Li, H., Sun, W., Ji, A., Wang, Y., Yin, H., & Li, C. (2020). Hyperuricemia Predisposes to the Onset of Diabetes via Promoting Pancreatic  $\beta$ -Cell Death in Uricase-Deficient Male Mice. *Diabetes*, 69(6), 1149-1163. <https://doi.org/10.2337/db19-0704>
- [7] Facchini, F., Chen, Y. D., Hollenbeck, C. B., & Reaven, G. M. (1991). Relationship between resistance to insulin-mediated glucose uptake, urinary uric acid clearance, and plasma uric acid concentration. *JAMA*, 266(21), 3008-3011.
- [8] Volpe, A., Ye, C., Hanley, A. J., Connelly, P. W., Zinman, B., & Retnakaran, R. (2020). Changes Over Time in Uric Acid in Relation to Changes in Insulin Sensitivity, Beta-Cell Function, and Glycemia. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 105(3), e651-e659. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgz199>
- [9] Lutsyk, B. D. (Ed.). (2011). *Klinichna laboratorna diahnozyka* [Clinical laboratory diagnostics]. Medytyna. [in Ukrainian].
- [10] Peng, Y. F., Su, X. H., Han, M. M., Zhu, X. Y., & Li, L. (2018). Serum uric acid and high-risk pregnancy: an intriguing correlation in advanced pregnant women. *Annals of translational medicine*, 6(23), 451. <https://doi.org/10.21037/atm.2018.11.03>
- [11] Weingart, C., & Wirnsberger, G. H. (2021). Klinische Implikationen der geschätzten glomerulären Filtrationsrate [Clinical implications of the estimated glomerular filtration rate]. *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie*, 54(3), 205-210. <https://doi.org/10.1007/s00391-021-01839-1>
- [12] Ueda, S., Hirata, T., & Sakasegawa, S. I. (2022). Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase is activated via positive cooperativity between guanine and IMP. *FEBS letters*, 596(8), 1072-1080. <https://doi.org/10.1002/1873-3468.14306>
- [13] Hu, J., Xu, W., Yang, H., & Mu, L. (2021). Uric acid participating in female reproductive disorders: a review. *Reproductive biology and endocrinology : RB&E*, 19(1), 65. <https://doi.org/10.1186/s12958-021-00748-7>

- [14] Yanai, H., Adachi, H., Hakoshima, M., & Katsuyama, H. (2021). Molecular Biological and Clinical Understanding of the Pathophysiology and Treatments of Hyperuricemia and Its Association with Metabolic Syndrome, Cardiovascular Diseases and Chronic Kidney Disease. *International journal of molecular sciences*, 22(17), 9221. <https://doi.org/10.3390/ijms22179221>
- [15] Luo, Q., Cai, Y., Zhao, Q., Tian, L., Liu, Y., & Liu, W. J. (2022). Effects of allopurinol on renal function in patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Renal failure*, 44(1), 806-814. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2022.2068443>