

Ю.Д. Стоянова

Харківський національний  
медичний університет

**Ключові слова:** цукровий діабет 2-го типу, подагричний артрит, інсулінорезистентність, сечова кислота, хемерин, АМРК, інсулін.

## ВИЗНАЧЕННЯ ВПЛИВУ ГІПЕРУРИКЕМІЇ НА РОЗВИТОК ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ У ПАЦІЄНТІВ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ ТА ПОДАГРИЧНИМ АРТРИТОМ

Цукровий діабет (ЦД) 2-го типу — багатофакторне захворювання, основною патофізіологічною ланкою якого визначається метаболічний хронічний розлад, що характеризується резистентністю периферичних клітин організму до інсуліну. Вивчення впливу гіперурикемії на прогресування інсулінорезистентності (ІР) є важливим, у зв'язку з можливістю формування подальшої прогностичної оцінки розвитку ЦД 2-го типу на тлі подагричного артрит (ПА). **Мета:** встановити наявність взаємозв'язків між показником урикемії та рівнями аденозинмонофосфатактивованої протеїнкінази (АМРК), хемерину та маркерів ІР (інсулін крові та індекс НОМА). **Матеріали та методи.** У дослідженні брали участь 100 пацієнтів обох статей, які були розподілені на 2 групи: 1-ша — пацієнти із ПА та ЦД 2-го типу,  $n=70$ ; 2-га — пацієнти із монопереребігом ПА,  $n=30$ , контрольна група (КГ) — відносно здорові особи,  $n=20$ . У всіх тематичних хворих оцінено рівні сироваткового хемерину, АМРК, інсуліну, сечової кислоти за загальноприйнятими методиками; індекс НОМА-ІР був розрахований математично. Для статистичного аналізу використовували коефіцієнт лінійної кореляції Пірсона ( $r$ ) та дисперсійний аналіз. **Результати.** У пацієнтів 1-ї групи отримано найвищі рівні інсуліну та індексу НОМА, а також найнижчий рівень АМРК —  $40,26 \pm 21,29$  мкОд/мл,  $11,04 \pm 6,23$  та  $8,56 \pm 4,01$  нг/мл відповідно ( $p < 0,0001$ ). Рівень хемерину становив  $12,51 \pm 3,92$  та  $9,86 \pm 2,66$  нг/мл,  $p < 0,0012$  у пацієнтів 1-ї та 2-ї групи відповідно. В обох групах виявлено стійку гіперурикемію ( $515,7 \pm 91,59$  та  $496,4 \pm 77,61$  мкмоль/л у 1-й та 2-й групах відповідно), а КГ характеризувалася нормоурикемією ( $299,0 \pm 29,21$  мкмоль/л). При кореляційному аналізі виявлено зв'язки високої та середньої сили між рівнем урикемії та маркерами вуглеводного метаболізму та ІР. **Висновки.** Встановлено наявність прямого взаємозв'язку середньої сили урикемії з рівнем хемерину та сильного зворотного кореляційного зв'язку між рівнем сечової кислоти (СК) та АМРК у пацієнтів обох досліджуваних груп, а також прямий зв'язок середньої сили між показниками СК та інсуліну у пацієнтів з монопереребігом ПА.

### ВСТУП

Цукровий діабет (ЦД) 2-го типу — багатофакторне захворювання, основною патофізіологічною характеристикою якого є метаболічний хронічний розлад, що характеризується резистентністю периферичних клітин організму до інсуліну [1]. Таким чином, саме інсулінорезистентність (ІР) є ключовою патогенетичною ланкою розвитку цієї нозології. Наразі механізм формування ІР залишається недостатньо вивченим, однак вже було запропоновано та доведено де-

кілька надійних теорій. Наприклад, до них можна віднести підвищення концентрації жирних кислот через порушення регуляції циклу Рендла, гуморальні перебудови при ожирінні, ліпотоксичність, або «мітохондріальний перегрів» [2,3].

Іншим фактором, що впливає на розвиток ІР, є хронічна гіперурикемія. Доведено, що стійке підвищення рівня сечової кислоти (СК) в крові знижує інсулін-індукований синтез NO в ендотеліальних клітинах, перешкоджаючи передачі сигналів інсуліну на рецепторному або пострецепторному рівнях [4].

У той же час основним проявом хронічної гіперурикемії є розвиток подагричного артриту (ПА), що визначається як мультифакторне захворювання, основною характеристикою якого є наявність виражених проявів локального запального процесу у суглобах (біль, гіперемія, набряк, порушення функції) на тлі стійкого підвищення рівня СК. В основі прогресування ПА лежить аутозапальний процес, що провокується активацією лейкоцитів кристалами урату натрію [5].

Патогенез ЦД 2-го типу, як і ПА, базується на метаболічних порушеннях, що частково детермінуються генетично. Це пояснює часту коморбідність двох вказаних нозологій, що доведено експериментально [6]. Одним із факторів, що пояснюють високу поширеність комбінації ПА з ЦД 2-го типу є вищезгадана роль гіперурикемії у процесі розвитку ІР. Також ці нозології пов'язує ряд молекул, що одночасно відіграють важливу роль як у вуглеводному, так і в пуриновому метаболізмі. Серед них можна виділити аденозинмонофосфатактивовану протеїнкіназу (АМПК) та хемерин [7,8].

АМПК — гетеротримерна протеїнкіназа, що відіграє важливу роль у підтриманні внутрішньоклітинного гомеостазу. Одним із багатьох процесів, що реалізуються після активації АМПК, є стимуляція експресії та транслокації гена *GLUT4*, що підвищує поглинання глюкози периферичними клітинами. Окрім цього, показано, що молекулярні шляхи TRPC6-АМПК та Sirt1-АМПК відіграють важливу роль в інсулінозалежному поглинанні глюкози, отже, порушення їх функціонування також може призводити до розвитку ІР [9].

У ряді досліджень виявлено зв'язок між рівнем прозапального адипокіну хемерину та ІР. При штучному підвищенні концентрації хемерину відмічали зниження гіпоглікемічного впливу інсуліну шляхом зниження активності фосфорилування субстрату рецептора інсуліну, протеїнкінази В і мембранної транслокації гена *GLUT4* [10].

Аналіз літературних джерел свідчить, що дослідження рівнів АМПК та хемерину як факторів розвитку ІР та їх взаємозв'язок з рівнем СК у коморбідних хворих (поєднання ЦД 2-го типу та ПА) є поодинокими. Вивчення впливу гіперурикемії на прогресування ІР є важливим у зв'язку з можливістю формування подальшої прогностичної оцінки розвитку ЦД 2-го типу на тлі ПА, що є основою для коректного менеджменту цієї групи хворих.

Враховуючи вищезазначене, нами визначено основну **мету роботи**: встановити наявність взаємозв'язків між показником урикемії та рівнями АМПК, хемерину та маркерів ІР (інсулін крові та індекс НОМА).

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У дослідженні взяли участь 100 пацієнтів, які у період з 2020 до 2022 р. перебували на стаціонарному лікуванні у ревматологічному та ендокринологічному відділеннях Комуналь-

ного некомерційного підприємства Харківської обласної ради «Обласна клінічна лікарня», що є клінічною базою кафедри внутрішньої медицини № 3 та ендокринології Харківського національного медичного університету. Усі хворі були розподілені на 2 групи залежно від наявної патології. Таким чином, до 1-ї групи (n=70) увійшли пацієнти з коморбідним поєднанням ЦД 2-го типу та ПА. У цій групі чоловіки становили 71,4%, жінки — 28,6%, середній вік — 55,9±5,89 року. Середній індекс маси тіла (ІМТ) у пацієнтів 1-ї групи — 32,6±4,93 кг/м<sup>2</sup>. До 2-ї групи (n=30) було залучено пацієнтів з моноперемією ПА (чоловіки — 96,6%, жінки — 3,4%). У представників цієї групи середній вік становив 55,3±6,29 року, а ІМТ — 31,4±4,69 кг/м<sup>2</sup>. У контрольну групу (КГ) включили 20 відносно здорових чоловіків та жінок відповідного віку (чоловіки — 50%, жінки — 50%).

Від усіх хворих отримана інформована згода на залучення їх у дослідження відповідно до Кодексу етики Всесвітньої медичної асоціації (Гельсінська декларація). Проведення дослідження схвалено рішенням комісії з питань етики та біоетики Харківського національного медичного університету (від 7 жовтня 2020 р.).

Діагноз ПА встановлений згідно із затвердженим наказом МОЗ України «Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим із подагрю» від 12.10.2006 р. № 676. Діагноз ЦД 2-го типу встановлений відповідно до загальноприйнятих критеріїв у клінічній практиці та наказу МОЗ України від 21.12.2012 р. № 1118.

Для визначення рівнів АМПК та хемерину у крові застосовували варіант непрямого некомерційного гетерогенного імуноферментного аналізу на аналізаторі «Labline-90» (Австрія) з використанням комерційної тест-системи виробництва фірми «Elabscience» (Китай). Для дослідження рівня СК використовувався колориметричний метод, що ґрунтується на здатності відновлення фосфорновольфрамної СК.

Концентрацію імунореактивного інсуліну (ІРІ) натще визначали імуноферментним методом. Індекс НОМА розраховувався математично за формулою:

$$\text{НОМА} - \text{IR} = \text{глюкоза натще, } \left( \frac{\text{ММОЛЬ}}{\text{Л}} \right) \cdot \text{інсулін натще, } \left( \frac{\text{МКОД}}{\text{МЛ}} \right) : 22,5.$$

**Статистична обробка.** Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням пакета програм обробки статистичних даних версії 8.0 STATISTICA (StatSoft Inc). Взаємозв'язок між отриманими характеристиками визначено за допомогою коефіцієнту лінійної кореляції Пірсона (r). Якщо r знаходився у межах від 0 до -1,0, кореляцію вважали зворотною; якщо від 0 до 1,0 — прямою. r-коефіцієнти від 0 до 0,3 (від 0 до -0,3) відповідали наявності слабого зв'язку між досліджуваними ознаками; від 0,4 до 0,7 (від -0,4 до -0,7) — помірної сили та від 0,7 до 1,0 (від -0,7 до -1,0) — високої

сили. Результат представляли у вигляді значення коефіцієнта  $r$  та відповідного рівня достовірності  $p$ . Для оцінки відмінностей між результатами в незалежних групах використано дисперсійний аналіз ANOVA.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Для визначення впливу урикемії на розвиток ІР було обрано такі прогностично важливі маркери метаболізму вуглеводів, як АМРК та хемерин, а також рівень інсуліну в сироватці крові та розрахований індекс НОМА як показники вираженості ІР.

У результаті проведеного аналізу виявлено статистично значущу відмінність між рівнями хемерину та АМРК у представників 1-ї, 2-ї груп та КГ. Так, у пацієнтів 1-ї та 2-ї групи рівень АМРК становив  $8,56 \pm 4,01$  та  $21,93 \pm 4,87$  нг/мл,  $p < 0,0001$ , відповідно. При дослідженні рівня АМРК у КГ зафіксовано найвищий показник —  $26,37 \pm 5,56$  нг/мл,  $p < 0,0001$ . У хворих 1-ї та 2-ї групи рівень хемерину становив  $12,51 \pm 3,92$  та  $9,86 \pm 2,66$  нг/мл,  $p < 0,0012$ , відповідно. У той же час у КГ було визначено найнижчий показник хемерину серед досліджуваних груп —  $3,41 \pm 1,42$  нг/мл,  $p < 0,0001$ .

Статистично значущу відмінність виявлено також між показниками ІР (рівень інсуліну та індекс НОМА) у пацієнтів 1-ї, 2-ї групи та КГ. Найвищий рівень індексу НОМА відмічено у пацієнтів з поєднаним перебігом ЦД 2-го типу та ПА —  $11,04 \pm 6,23$ ,  $p < 0,0001$ , тоді як у хворих з моноперебігом ПА та у учасників КГ цей показник становив відповідно  $3,5 \pm 1,04$  та  $0,08 \pm 0,04$ ,  $p < 0,0001$ . Аналогічні результати отримано й при дослідженні рівня інсуліну в крові. Найвищий показник зафіксовано у пацієнтів 1-ї групи —  $40,26 \pm 21,29$  мкОд/мл,  $p < 0,0001$ . В учасників 2-ї групи та КГ рівень інсуліну в сироватці крові становив відповідно  $13,56 \pm 3,83$  та  $3,38 \pm 0,39$  мкОд/мл,  $p < 0,0001$ .

В обох групах виявлено стійку гіперурикемію — рівні СК становили  $515,7 \pm 91,59$  та  $496,4 \pm 77,61$  мкмоль/л у 1-ї та 2-ї групах відповідно. КГ характеризувалася нормоурикемією —  $299,0 \pm 29,21$  мкмоль/л.

Враховуючи отримані показники, було досліджено взаємозв'язок між показником пуринового обміну (рівень СК в крові) та визначеними маркерами вуглеводного метаболізму та ІР (хемерин, АМРК, інсулін у крові, індекс НОМА) у пацієнтів з поєднаним перебігом ЦД 2-го типу та ПА, а також у представників групи з моноперебігом ПА. Результати представлені на рис. 1, 2.

У пацієнтів з коморбідним поєднанням ЦД 2-го типу та ПА виявлено вірогідні кореляційні зв'язки високої та середньої сили між рівнем СК та прогностичними маркерами вуглеводного обміну. Таким чином, рівень СК мав зворотний кореляційний зв'язок високої сили з показником АМРК ( $r = -0,792$ ,  $p < 0,005$ ) та прямий взаємозв'язок середньої сили з рівнем хемерину

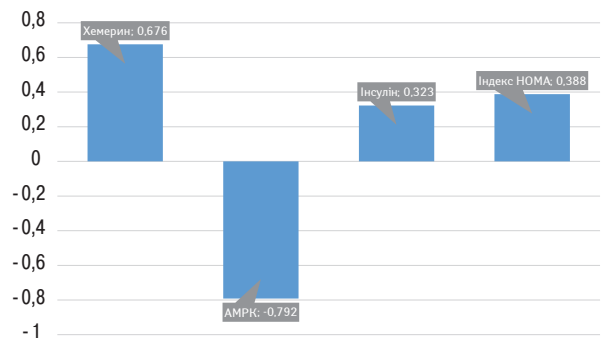


Рис. 1. Кореляційні взаємозв'язки рівня СК з рівнями АМРК, хемерину, інсуліну та індексу НОМА у пацієнтів з поєднаним перебігом ЦД 2-го типу та ПА (n=70)

Примітка:  $p < 0,05$ .

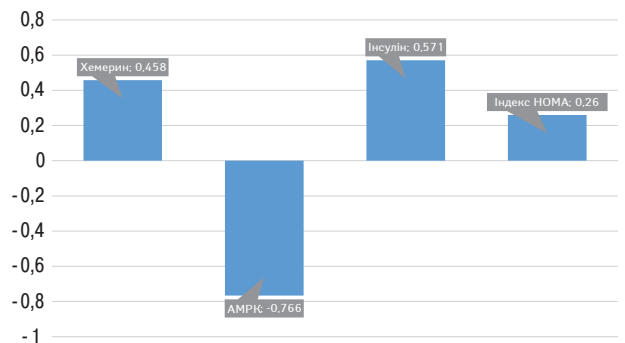


Рис. 2. Кореляційні взаємозв'язки рівня СК з рівнями АМРК, хемерину, інсуліну та індексу НОМА у пацієнтів з моноперебігом ПА (n=30)

Примітка:  $p < 0,05$ .

( $r = 0,676$ ,  $p < 0,005$ ). При дослідженні сили кореляційних зв'язків між рівнем СК та показниками рівня інсуліну в крові та індексу НОМА не виявлено сильних та середньої сили взаємозв'язків.

На основі аналізу отриманих даних зафіксовано кореляційні зв'язки середньої та високої сили між показником пуринового обміну і визначеними маркерами вуглеводного метаболізму та ІР. Таким чином, має місце прямий взаємозв'язок середньої сили між рівнями СК та хемерину ( $r = 0,458$ ,  $p < 0,05$ ), інсуліну ( $r = 0,571$ ,  $p < 0,05$ ). Також виявлено зворотний взаємозв'язок високої сили між показниками СК та АМРК ( $r = -0,766$ ,  $p < 0,005$ ). Не відмічено сильних та помірної сили кореляційних зв'язків між рівнем СК та індексом НОМА.

## ОБГОВОРЕННЯ

Отримані результати узгоджуються з наявними дослідженнями на тему взаємозв'язку рівня СК з розвитком порушень вуглеводного метаболізму.

У дослідженні асоціації між показниками індексів ІР та гіперурикемією у пацієнтів з артеріальною гіпертензією отримано дані, які свідчать, що у групі пацієнтів з гіперурикемією більша частка чоловіків, які вживають алкоголь, курять, мають ЦД, старший вік, вищі діастолічний артеріальний тиск, ІМТ, рівні показників ліпідного обміну та метаболічних індексів (METS-IR, TyG,

TyG-BMI, TyG-WC, TG/HDL-C і LAP), а також нижчі рівні систолічного артеріального тиску порівняно з групою з рівнем СК в межах референтної норми ( $p < 0,05$ ) [11].

У іншому дослідженні було підкреслено взаємозв'язок між IP жирової тканини з гіперурикемією. Визначено, що Adipo-IR мав прямий кореляційний зв'язок з рівнем сироваткової СК незалежно від класифікації за показником IMT. У чоловіків з нормальним IMT Adipo-IR, на відміну від показника HOMA-IR, був тісно пов'язаний з гіперурикемією [12]. У нашому дослідженні також продемонстровані кореляційні зв'язки високої та середньої сили між рівнем урикемії та маркерами вуглеводного метаболізму та IP (AMPK, хемерин, інсулін).

## ВИСНОВКИ

За результатами статистичного аналізу кореляційних взаємозв'язків показника пуринового обміну (рівень СК) та маркерів вуглеводного метаболізму та IP у пацієнтів з ЦД 2-го типу та ПА та моноперевігом ПА було визначено наступне:

1. У пацієнтів групи із коморбідним поєднанням ЦД 2-го типу та ПА виявлено найвищий рівень хемерину та найнижчий рівень AMPK.

2. У пацієнтів з поєднанням ЦД 2-го типу та ПА відзначено наявність сильного зворотного кореляційного зв'язку між рівнями СК та показником AMPK, а також прямого взаємозв'язку середньої сили урикемії з рівнем хемерину.

3. Встановлено наявність прямого взаємозв'язку середньої сили між рівнями СК та хемерину, інсуліну, а також сильного зворотного зв'язку між показниками СК та AMPK у пацієнтів обох досліджуваних груп.

Автори підтверджують відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при виконанні роботи та написанні статті.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Demir S., Nawroth P.P., Herzig S. et al. (2021) Emerging Targets in Type 2 Diabetes and Diabetic Complications. Adv. Sci. (Weinh). Sep; 8(18): e2100275.
2. Ye J. (2021) Mechanism of insulin resistance in obesity: a role of ATP. Front Med. Jun; 15(3): 372–382.
3. Papachristoforou E., Lambadiari V., Maratou E. et al. (2020) Association of Glycemic Indices (Hyperglycemia, Glucose Variability, and Hypoglycemia) with Oxidative Stress and Diabetic Complications. J. Diabetes Res., Oct 12: 7489795.
4. Bahadoran Z., Mirmiran P., Kashfi K. et al. (2022) Hyperuricemia-induced endothelial insulin resistance: the nitric oxide connection. Pflugers Arch. Jan; 474(1): 83–98.
5. So A.K., Martinon F. (2017) Inflammation in gout: Mechanisms and therapeutic targets. Nat. Rev. Rheumatol.; 13: 639–647.
6. Bardin T. (2017) Impact of Comorbidities on Gout and Hyperuricemia: An Update on Prevalence and Treatment Options. Bardin Thomas, Richette Pascal. BMC Medicine; 15: 123. doi: 10.1186/s12916-017-0890-9.
7. Steinberg G.R., Carling D. (2019) AMP-activated protein kinase: the current landscape for drug development. Nat. Rev. Drug Discov.; 18: 527–551.

8. Zdanowicz K., Bobrus-Chociej A., Lebensztejn D.M. (2022) Chemerin as Potential Biomarker in Pediatric Diseases: A PRISMA-Compliant Study. Biomedicines. Mar 3; 10(3): 591.

9. Behl T., Gupta A., Sehgal A. et al. (2021) A spotlight on underlying the mechanism of AMPK in diabetes complications. Inflamm. Res. Sep; 70(9): 939–957.

10. Yue G., An Q., Xu X. et al. (2023) The role of Chemerin in human diseases. Cytokine. Feb; 162: 156089.

11. Xiong F., Yu C., Zhu L.J. et al. (2023) Associations Between Insulin Resistance Indexes and Hyperuricemia in Hypertensive Population. Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao. Jun; 45(3): 390–398.

12. Sun H., Chang X., Bian N. et al. (2022) Adipose Tissue Insulin Resistance Is Positively Associated With Serum Uric Acid Levels and Hyperuricemia in Northern Chinese Adults. Front. Endocrinol. (Lausanne). Jun 10; 13: 835154.

## DETERMINATION OF THE EFFECT OF HYPERURICEMIA ON THE DEVELOPMENT OF INSULIN RESISTANCE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND GOUT

Yu.D. Stoianova

Kharkiv National Medical University

**Abstract.** Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a multifactorial disease, the main pathophysiological link of which is determined by a chronic metabolic disorder characterized by resistance of the body's peripheral cells to insulin. Researching the influence of hyperuricemia on the progression of insulin resistance (IR) is important, due to the possibility of forming a further prognostic assessment of the development of T2DM on the background of gout. **The purpose:** to establish the presence of relationships between the uricemia and the levels of AMPK, chemerin and IR markers (blood insulin and HOMA index). **Materials and methods.** 100 patients participated in the study, who were divided into 2 groups: 1 group – patients with gout and T2DM,  $n=70$ ; 2 group – patients with a moncourse of gout,  $n=30$ , control group (CG) – relatively healthy individuals,  $n=20$ . All patients were estimated for the levels of serum chemerin, AMPK, insulin, and uric acid according to generally accepted methods; the HOMA-IR index was calculated mathematically. Pearson's linear correlation coefficient ( $r$ ) and variance analysis were used for statistical analysis. **The results.** Patients of group 1 had the highest levels of insulin and the HOMA index, as well as the lowest level of AMPK –  $40.26 \pm 21.29 \mu\text{U/ml}$ ,  $11.04 \pm 6.23$  and  $8.56 \pm 4.01 \text{ ng/ml}$ , appropriately ( $p < 0.0001$ ). The level of chemerin was  $12.51 \pm 3.92 \text{ ng/ml}$  and  $9.86 \pm 2.66 \text{ ng/ml}$  ( $p < 0.0012$ ) among patients of group 1 and 2, appropriately. Both groups showed persistent hyperuricemia ( $515.7 \pm 91.59 \mu\text{mol/l}$  and  $496.4 \pm 77.61 \mu\text{mol/l}$  in groups 1 and 2, appropriately), and CG was characterized by normouricemia ( $299.0 \pm 29.21 \mu\text{mol/l}$ ). Correlation analysis

revealed high and medium strength relationships between the level of uricemia and markers of carbohydrate metabolism and IR. **Conclusions.** The presence of a direct relationship between the average strength of uricemia and the level of chemerin and a strong inverse correlation between the level of uric acid and AMPK among

patients of both studied groups was established, as well as a direct relationship of average strength between indicators of uric acid and insulin in patients with a moncourse of gout.

**Key words:** type 2 diabetes mellitus, gout, insulin resistance, uric acid, chemerin, AMPK, insulin.

**Відомості про авторів:**

**Стоянова Ю.Д.** — аспірантка кафедри внутрішньої медицини № 3 та ендокринології Харківського національного медичного університету

E-mail: yuliia.stoianova@gmail.com

ORCID ID: 0000-0001-9244-3105