

THE SIGNIFICANCE OF DIABETIC NEPHROPATHY IN THE GENESIS OF HYPERURIKEMIA IN PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES¹State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems National Academy of Medical Sciences of Ukraine" (Kharkiv, Ukraine)²Kharkiv National Medical University (Kharkiv, Ukraine)

annakholodnaja2008@gmail.com

The study is devoted to a comprehensive analysis of the state of purine metabolism and determination of the importance of diabetic nephropathy in the genesis of hyperuricemia in patients with type 1 diabetes. The study included 181 patients with type 1 diabetes (94 women and 87 men), average age (42.5±12.1) years. Clinical, laboratory and instrumental research was performed on all of them. In whole blood, the hemoglobin content, the number of erythrocytes and platelets, in venous blood - the level of fasting and 2 hours after eating glycemia, glycosylated hemoglobin, the concentration of creatinine, uric acid, purine bases, fibrinogen, total cholesterol, triglycerides, high-density lipoprotein cholesterol, xanthine oxidase activity. The glomerular filtration rate was calculated according to the CKD-EPI formula (eGFRCKD-EPI) and renal clearance of uric acid. The excretion of albumin and uric acid was studied.

Determining the importance of diabetic nephropathy in the genesis of hyperuricemia made it possible to establish that the decrease in uric acid excretion in patients with type 1 diabetes is due to either a decrease in the rate of glomerular filtration or inhibition of secretion at the level of nephron tubules. It has been proven that the duration of the disease determines hyperuricemia in patients with type 1 diabetes. In 61.7% of patients, the hypoexcretory type of hyperuricemia associated with disorders of renal excretion of uric acid is detected. The formation of hyperuricemia in patients with type 1 diabetes is related to the development of diabetic nephropathy. Patients with a serum concentration of uric acid $\geq 445 \mu\text{mol/l}$ have clinical and laboratory signs of chronic renal failure. Decreased renal excretion of uric acid due to hyperuricemia in patients with type 1 diabetes mellitus is usually realized due to impaired glomerular urate filtration.

Key words: hyperuricemia, type 1 diabetes, diabetic nephropathy.

Connection of the publication with planned research works.

This work is a fragment of SRW "Study of the influence of disorders of purine metabolism in the development and progression of diabetes." State registration number 0116U007261.

Introduction.

The kidneys play a dominant role in the excretion of uric acid (UA) and excrete about 70% of the UA produced in the human body per day [1]. When UA production exceeds its excretion, hyperuricemia (HU) occurs. Previously, it was believed that HU is the cause of the development of gout and gouty arthritis only. In addition, the development of HU in patients with chronic kidney disease (CKD) has been associated with insufficient excretion due to renal failure. The results of basic research have proven the importance of HU in the pathogenesis of CKD and cardiovascular diseases (CVD), namely the ability of UA to induce inflammation and proliferation of vascular smooth muscle cells, cause endothelial dysfunction and activation of the renin-angiotensin-aldosterone system.

Diabetes mellitus (DM) type 1 is the dominant pathology that develops the final stage of CKD [2]. Despite modern solutions in pharmacology regarding the possibility of achieving optimal long-term glycemic and blood pressure (BP) control, the number of patients with end-stage CKD continues to grow steadily [3]. Usually, in patients with DM, several factors have a combined effect on kidney function: hyperglycemia, arterial hypertension (AH), HU, etc.

According to various authors, the prevalence of HU in the population varies from 5 to 8% on the European

continent and up to 25% on the Asian continent [4]. It is known that among people suffering from CKD, this indicator significantly increases from 24% in patients with CKD II-III to 80% in patients after kidney transplantation [5]. The importance of HU in the pathogenesis of CKD and related complications has been proven by epidemiological studies, which have established the association of HU with obesity, DM, endothelial dysfunction, hypertension, and CVD. That is, HU acts as a unifying pathogenetic factor in developing micro- and macrovascular complications in patients with diabetes. Thus, in a prospective observational study (median follow-up of 18 years) involving patients with type 1 de novo diabetes, it was established that the level of uricemia in the early stages of the disease is independently associated with the later development of persistent macroalbuminuria [6]. The authors hypothesize the involvement of HU in the pathogenesis of microvascular complications in patients with type 1 diabetes.

The aim of the study.

To conduct a comprehensive analysis of the state of purine metabolism and determine the significance of diabetic nephropathy in the genesis of hyperuricemia in patients with type 1 diabetes.

Object and research methods.

The study was conducted in the clinic of the State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems National Academy of Medical Sciences of Ukraine" in accordance with the legislation of Ukraine and the principles of the Helsinki Declaration of the World Medical Association "Ethical principles of medical research involving a person as a research object" (2008). The study design, information for the patient

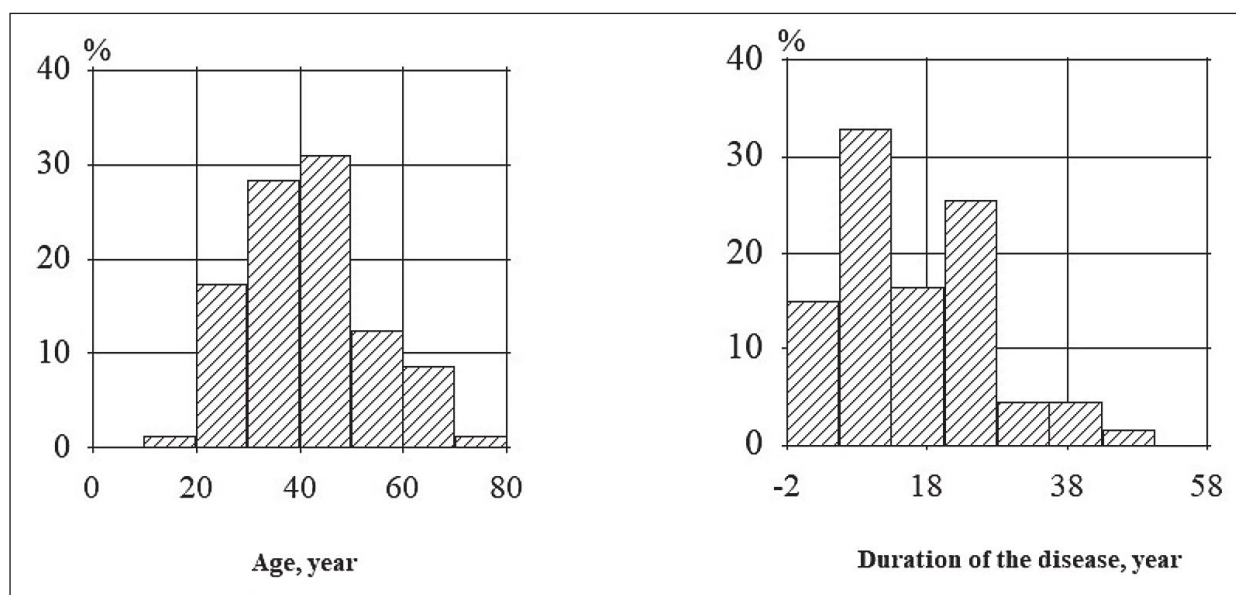


Figure – Distribution of patients with type 1 DM in the total sample by age (A) and DD (B).

and the form of informed consent for his participation in the study were reviewed and approved by the Ethics Committee of the State Institution “V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems National Academy of Medical Sciences of Ukraine”.

One hundred eighty-one patients with type 1 diabetes were examined (94 women and 87 men), average age 42.5 ± 12.1 years. The distribution of the examinees by age and 9Z is presented in histograms A and B, respectively (fig.). All patients underwent a clinical, laboratory and instrumental examination. The duration of the disease (DD), age at the time of disease manifestation (age_{manifest}) was assessed. The average age_{manifest} was 25.2 ± 12.6 years, DD – 17.8 ± 6.6 years old.

Anthropometric studies: patients' height (m) was measured using a Harpenden medical mechanical height meter, body weight (kg) was measured using a Beurer GS 20 Summer Sky electronic scale with a measurement accuracy of up to 100 g (maximum weight 180 kg). Body mass index (BMI) (kg/m^2) was calculated as the ratio of body weight (kg) to height (m^2).

Blood pressure was measured on the brachial part of the left upper limb at the heart level using an automatic sphygmomanometer from OMRON Corporation, Japan with a cuff of the appropriate size. Blood pressure was measured after 5-10 minutes of the patient resting in a sitting position. The systolic (SBP) and diastolic (DBP) level was determined as the average of two consecutive measurements.

In whole blood, hematological parameters were determined: hemoglobin (Hb) content (g/l) – by the acetone cyanohydrin method (reference values for men – 130.0-160.0 g/l , for women – 120-140); the number of erythrocytes ($\times 10^{12}/\text{l}$) (reference values for men – 4.0-5.0, for women – 3.9-4.7) and platelets ($\times 10^9/\text{l}$) (reference values – 150-500) on a hematological analyzer Horiba ABX Micros ES 60 (France).

The analysis of biochemical indicators of venous blood included the determination of the level of fasting blood glucose (FBG) (reference values – 4.11-5.89) and 2 hours after a meal (GAM) (mmol/l) by the glucose oxidase method on the Biosen C-line analyzer (EKF, Ger-

many), levels of glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}) (%) on the Quo-Lab® HbA_{1c} analyzer (reference values <6.5), creatinine concentration (Cr) ($\mu\text{mol}/\text{l}$) by the kinetic method [7, 8] (reference values for women – 44-97; for men – 44-115), UA ($\mu\text{mol}/\text{l}$) – by colorimetric method (reference values: for men <420 , for women <350) on the HTI TS4000 analyzer (USA); of purine bases (PB): guanine (Hn) (norm 128-255), adenine (An) (norm 90-180), xanthine (Kn) (norm 100-188), hypoxanthine (hKn) (norm 104-217) by photometric method [9].

The concentration of PB is presented as an extinction coefficient (ϵ). The reference values of the PB concentrations were determined by examining 25 comparison group subjects by random sampling. Fibrinogen content (g/l) was analyzed using HTI test kits and an HTI TS4000 analyzer (USA). The level of total cholesterol (TC) (mmol/l) (reference values 3.62-6.21), triglycerides (TG) (mmol/l) (reference values 0.45-1.86) was determined by the colorimetric method, high-density lipoprotein cholesterol (HDL) (mmol/l) – by the method of serum precipitation (reference values: for men >1.45 ; for women >1.68). The activity of xanthine oxidase (CO) in the blood ($\text{nmol}/\text{min}/\text{ml}$) was determined by the photometric method using the Xanthine Oxidase Assay Kit (Sigma-aldrich, USA). The reference values of KO activity were determined by examination of 25 subjects of the comparison group by random sampling: for men 1.79-3.4; for women 1.69-3.31.

Clinical urine analysis was performed using a CL-50 Plus urine analyzer (USA) to diagnose chronic kidney disease of other etiologies. According to the recommendations of Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) experts, glomerular filtration rate was calculated using the CKD-EPI ($\text{eGFR}_{\text{CKD-EPI}}$) formulas using the calculator of the National Kidney Foundation of the United States [10].

To verify the diagnosis of diabetic nephropathy (DN), daily urine was tested for albumin. Quantitative determination of albumin in daily urine was performed by the principle of competitive enzyme-linked immunosorbent assay using the reagent kit “Albumin-IEA” (“Granum” LTD). Microalbuminuria was defined as the rate of daily

Table 1 – Comparative analysis of clinical and biochemical indicators in patients with type 1 DM with/without HU

Indicator	Patients with type 1 diabetes		P
	NU (n=148)	HU (n=34)	
Age, year	43,1±11,8	39,4±13,5	<0,33
age _{manifest} , year	25,9±12,8	22,3±11,9	<0,37
DD, years	8,9±4,4	18,0±10,3	<0,001
SBP, mmHg	118,2±3,9	136,7±4,4	<0,05
DBP, mmHg	78,2±1,7	88,4±2,30	<0,05
BMI, kg/m ²	25,44±3,60	27,47±7,36	<0,15
FBG, mmol/l	9,64±3,31	7,89±1,88	<0,07
G _{AM} , mmol/l	8,38±2,98	8,10±2,45	<0,95
HbA _{1c} , %	7,23±1,27	7,19±1,72	<0,93
GH, mmol/l	5,14±0,9	5,31±1,14	<0,56
HDLc, mmol/l	1,24±0,29	1,02±0,31	<0,05
TG, mmol/l	1,34±0,28	2,4±0,70	<0,01
UA in the blood, μmol/l	235,76±53,67	471,64±120,76	<0,00001
An, ε _i	182,1±10,3	267,5±26,3	<0,01
hXn, ε _i	209,1±10,2	316,3±39,8	<0,0001
Xn, ε _i	162,4±11,2	238,0±18,3	<0,01
FBG, ε _i	187,6±10,9	288,0±33,2	<0,02
UA in the blood, μmol/l	217,5±52,3	386,1±72,8	<0,01
blood Cr, μmol/l	85,3±5,2	126,1±7,3	<0,01
Fibrinogen, g/l	3,1±0,1	3,9±0,1	<0,01
KO activity, nmol/min/ml	2,55±0,18	3,98±0,36	<0,01
UA excretion, mmol/l/day	2,28±0,31	6,68±1,06	<0,0001
eGFR _{CKD-EPI} , ml/min/1.73m ²	88,4±7,1	62,8±8,3	<0,05
PC _{UA} , ml/min	12,2±1,1	19,5±1,3	<0,01
Albuminuria, mg/day	182,0±20,0	456,1±54,0	<0,001

Notes: DD – duration of disease; SBP – systolic blood pressure; DBP – diastolic blood pressure; BMI – body mass index; FPG – fasting blood glucose; G_{AM} – blood glucose 2 hours after a meal; HbA_{1c} – glycosylated hemoglobin; GH – total cholesterol; HDLC – high-density lipoprotein cholesterol; TG – triglycerides; UA – uric acid; An – adenine; Gn – guanine; Xn – xanthine; hXn – hypoxanthine; Cr – creatinine; PC_{UA} – renal clearance of uric acid; eGFR_{CKD-EPI} – estimated glomerular filtration rate by the CKD-EPI formula.

albumin excretion in two of three consecutive samples >30-300 mg/day, macroalbuminuria – >300 mg/day, respectively [11]. The colorimetric method studied the daily excretion of SC (mmol/L/day) (reference values for men – 7.1-17.7; for women – 5.3-15.9). Renal clearance of UA (PC_{UA}) (ml/min) (reference values 9.0-12.0) was calculated by the formula:

$PC_{UA} = (\text{daily UA excretion (mmol/L/day)} \cdot \text{urine volume (l)}) / \text{UA in the blood (mmol/L)}$.

Statistical analysis of the data was performed using the "Statgraphics Centurion" 18.0 software package. The normality of the distribution of variables was determined using the Shapiro-Wilk test. The method of non-parametric statistics used was the Kruskal-Wallis test. Statistical hypotheses were tested at a significance level (P) of less than 0.05. The results are presented in the tables in the form $\bar{X} \pm s$, where $\bar{X}$ is the arithmetic mean and s – is the standard deviation.

Results of the study and their discussion.

In the total sample of patients with type 1 DM, HU was diagnosed in 34 patients (19.5%). A comparative analysis of the studied clinical and biochemical parameters in patients with normouricemia (NU) and HU was performed (table 1).

It was found that HU in patients with type 1 diabetes was determined by DD (see table 1). The mean TG in patients with HU was (18.0±10.3) years and was significant-

ly longer than in patients with NIDDM (8.90±4.41) years (P<0.001). In addition, the formation of HU in the subjects is associated with the development of DN, as indicated by a significant increase in blood pressure, Cr concentration in the blood, increased proteinuria, decreased eGFR_{CKD-EPI}, PC_{UA} and concentration function of the kidneys (see table 1). Thus, the specific gravity of urine in patients with NU was significantly higher than in patients with HU (1018±1.0 and (1010±2.0) g/mL, respectively (P<0.05). The above indicates that in the genesis of HU in patients with type 1 diabetes mellitus, the development of DN is of priority importance.

Identification of the type of HU showed that the isolated hyperproductive type was found in 5.9% (n=2) of subjects with HU; hyperproductive-hypoexcretory – in 32.4% (n=11), hypoexcretory – in 61.7% (n=21). The hypoexcretory type was associated with impaired renal excretion of UA, while the hyperproductive-hypoexcretory type was associated with high production of UA in the body and decreased renal excretion. Hyperproduction of UA, as assessed by blood PB concentration, was observed in 38.2% of patients with HU, while decreased renal excretion of UA was observed in 94.1% (n=32) (>100% due to mixed types). That is, a decrease in UA's renal excretion occurred in most patients with type 1 diabetes.

In order to determine the value of DN in the pathogenesis of HU in patients with type 1 diabetes, the examinees were divided into groups based on the expressiveness of HU. Marked HU was defined as a serum concentration of UA exceeding the 75th percentile, corresponding to a concentration of UA ≥ 445 μmol/L. A comparative analysis of clinical and biochemical indicators in patients with type 1 DM with HU, taking into account its severity, is presented in table 2.

It was established that subjects with a concentration of UA in the blood ≥445 μmol/l have clinical and laboratory signs of CKH, namely the presence of anemic syndrome, a decrease in the number of platelets, the progression of dyslipidemia, proteinuria (>1g/l), a decrease in the renal excretion of UA, eGFR_{CKD-EPI}, PC_{UA} and concentration function of kidneys. Thus, the specific gravity of urine in patients with a serum concentration of UA≥450 μmol/l was significantly lower than in patients with a concentration of UA<445 μmol/l ((1007±2.0) and (1015±1.0) g/ml), respectively (P<0.01). It was determined that significantly higher concentrations of PB in the blood are observed in patients with pronounced HU against the background of a decrease in PC_{UA} (see table 2). A non-linear association between the level of albuminuria and the serum concentration of UA was established in the subjects (r=-0.47; P=0.0002).

Comparative analysis of eGFR_{CKD-EPI}, PC_{UA}, and FC_{UA} showed that the decrease in UA excretion by HU in patients with type 1 diabetes is primarily due to impaired glomerular urate filtration (see table 2). A decrease in eGFR_{CKD-EPI} was observed in 89.3% of the subjects with low UA excretion, and only 8.1% showed inhibition of its tubular secretion. A decrease in eGFR_{CKD-EPI} in patients with type 1 diabetes with pronounced HU may indicate the development of DN.

Violation of renal excretion of UA can be due to both a decrease in glomerular filtration of UA and an increase in its tubular reabsorption or inhibition of tubular secretion [12]. Almost 90% of UA passing through the filtration barrier is reabsorbed in the S_1 segment of the proximal tubules of the nephron, while the amount of UA excreted is regulated by postglomerular reabsorption and secretion [13]. In humans, only 5-10% of filtered urates are excreted in the urine, most of it is reabsorbed in the proximal tubules of the nephron [14]. Research in the 90s of the last century showed that urates are almost completely reabsorbed and excreted by the kidneys due to tubular secretion. However, it was later revealed that the role of tubular secretion in this process is somewhat exaggerated, and the excreted urates are filtered urates that have escaped reabsorption [15, 16].

The influence factor of increased tubular reabsorption of UA in patients with type 1 diabetes can be rejected entirely since the reabsorption of UA is blocked by glucose found inside the tubules. It was established that glucosuria is associated with increased excretion of UA and decreased serum concentration [17, 18]. It was shown that the induction of acute hyperglycemia during the euglycemic clamp test leads to an increase in urinary glucose excretion, which is associated with an increase in UA excretion. This is consistent with studies showing that induction of hyperglycemia increases glucose and UA excretion in patients with type 1 diabetes [19]. Based on this mechanism, the hypouricemic effect of drugs from the class of sodium-dependent glucose cotransporter type 2 inhibitors is based. It was shown that the basis of the connection between glucose excretion and UA is the competition of glucose and UA molecules for the glucose transporter GLUT 9, which is expressed on the apical and basolateral membranes of the proximal tubules of the nephron [17, 20]. Mechanisms of urate transport have recently been elucidated with the identification of four urate transporter proteins: UAT (urate transporter), two members of the family of organic anion transporters (OAT₁ and OAT₃) associated with tubular secretion of urate, and the core protein responsible for tubular urate reabsorption – URAT₁, localized on the membranes of cells of proximal tubules [21].

That is, the decrease in UA excretion in patients with type 1 diabetes mellitus is due to either a decrease in the glomerular filtration rate or inhibition of secretion at the level of nephron tubules. Thus, the diagnostic value of HU in a patient with type 1 diabetes is that its presence, especially severe HU, indicates the possible development of DN, particularly diabetic glomerulosclerosis. It is the development of diabetic glomerulosclerosis that can explain the decrease in PC_{UA} in patients with type 1 diabetes.

Conclusions.

1. The disease duration determines hyperuricemia in patients with type 1 diabetes (19.5%).
2. In 61.7% of patients, the hypoexcretory type of hyperuricemia associated with renal excretion of uric acid disorders is detected.

Table 2 – Comparative analysis of clinical and biochemical indicators in patients with type 1 diabetes mellitus, taking into account the expressiveness of HU

Indicators	Patients with type 1 diabetes		p
	UA concentration <445 $\mu\text{mol/l}$ (n=15)	UA concentration ≥ 445 $\mu\text{mol/l}$ (n=19)	
UA in blood, $\mu\text{mol/l}$	355,19 $\pm$ 43,21	538,69 $\pm$ 42,62	<0,0001
An, ϵ_i	276,3 $\pm$ 17,1	316,5 $\pm$ 21,2	<0,05
hKn, ϵ_i	322,3 $\pm$ 26,1	356,1 $\pm$ 25,5	<0,05
Kn, ϵ_i	242,0 $\pm$ 16,3	284,0 $\pm$ 15,3	<0,05
FBG, ϵ_i	296,0 $\pm$ 23,0	328,0 $\pm$ 23,1	<0,05
KO activity, nmol/min/ml	3,72 $\pm$ 0,38	4,6 $\pm$ 0,32	<0,001
FBG, mmol/l	8,21 $\pm$ 3,10	8,12 $\pm$ 2,12	NS
G_{AM} , mmol/l	9,08 $\pm$ 2,8	8,40 $\pm$ 2,5	NS
HbA _{1c} , %	7,43 $\pm$ 0,81	7,79 $\pm$ 1,02	NS
GH, mmol/l	5,34 $\pm$ 0,6	6,2 $\pm$ 0,8	<0,05
HDLC, mmol/l	1,22 $\pm$ 0,21	0,98 $\pm$ 0,30	<0,001
TG, mmol/l	1,78 $\pm$ 0,33	3,1 $\pm$ 0,34	<0,001
Fibrinogen, g/l	4,1 $\pm$ 0,1	4,8 $\pm$ 0,1	<0,01
Erythrocytes, $10^{12}/l$	4,2 $\pm$ 0,1	3,7 $\pm$ 0,2	<0,01
Hemoglobin, g/l	128,2 $\pm$ 6,1	108,4 $\pm$ 2,30	<0,01
Platelets, $10^{12}/l$	218,2 $\pm$ 7,8	186,5 $\pm$ 3,4	<0,001
Cr blood, $\mu\text{mol/l}$	108,3 $\pm$ 5,2	136,1 $\pm$ 7,1	<0,01
UA excretion, mmol/l/day	6,88 $\pm$ 1,02	4,60 $\pm$ 1,03	<0,01
eGFR _{CKD-EPI} , ml/min/1.73m ²	63,3 $\pm$ 11,2	48,0 $\pm$ 11,0	<0,05
PC_{UA} , ml/min	10,2 $\pm$ 1,4	7,7 $\pm$ 1,3	<0,01
Albuminuria, mg/day	496,8 $\pm$ 52,0	1080,0 $\pm$ 36,0	<0,001

Notes: An – adenine; Hn – guanine; Kn – xanthine; hKn – hypoxanthine; FBG – fasting blood glucose; G_{AM} – blood glucose 2 hours after a meal; HbA_{1c} – glycosylated hemoglobin; GH – total cholesterol; HDLC – high-density lipoprotein cholesterol; TG – triglycerides; UA – uric acid; Cr – creatinine; PC_{UA} – renal clearance of UA; eGFR_{CKD-EPI} – estimated glomerular filtration rate according to the CKD-EPI formula

3. The formation of hyperuricemia in patients with type 1 diabetes mellitus is associated with the development of diabetic nephropathy, as indicated by the progression of arterial hypertension, an increase in the concentration of creatinine in the blood, an increase in proteinuria, a decrease in the rate of glomerular filtration, renal clearance of uric acid, and the concentration function of the kidneys.

4. Patients with type 1 diabetes with a serum concentration of uric acid ≥ 445 $\mu\text{mol/l}$ have clinical and laboratory signs of chronic renal failure: the presence of anemic syndrome, a decrease in the number of platelets, the progression of dyslipidemia, pronounced proteinuria (>1g/l), a decrease in urinary excretion acid, glomerular filtration rate, renal clearance of uric acid and concentration function of kidneys.

5. It was determined that the decrease in renal excretion of uric acid in patients with type 1 diabetes with hyperuricemia is usually realized due to impaired glomerular urate filtration.

Prospects for further research.

The results indicate the expediency of further study of purine metabolism and the significance of diabetic nephropathy in the genesis of hyperuricemia in patients with type 1 diabetes.

ЗНАЧЕННЯ ДІАБЕТИЧНОЇ НЕФРОПАТІЇ В ГЕНЕЗІ ГІПЕРУРИКЕМІЇ У ПАЦІЄНТІВ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 1 ТИПУ

¹Державна установа «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського Національної академії медичних наук України» (м. Харків, Україна)

²Харківський національний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України (м. Харків, Україна)

annakholodnaja2008@gmail.com

Дослідження присвячено комплексному аналізу стану пуринового метаболізму та визначенню значення діабетичної нефропатії в генезі гіперурикемії у пацієнтів із цукровим діабетом 1 типу. В дослідження було включено 181 пацієнта із ЦД 1 типу (94 жінок і 87 чоловіків), середній вік ($42,5 \pm 12,1$) років. Всім було проведено клінічне, лабораторне і інструментальне дослідження. В цільній крові визначали вміст гемоглобіну, кількість еритроцитів та тромбоцитів, в венозній крові – рівень глікемії натще і через 2 години після їжі, глікозильованого гемоглобіну, концентрацію креатиніну, сечової кислоти, пуринових основ, фібриногену, загального холестеролу, тригліцеридів, холестеролу ліпопротеїнів високої щільності, активність ксантиноксидази. Розраховували швидкість клубочкової фільтрації за формулою CKD-EPI (рШКФСCKD-EPI) і ренальний кліренс сечової кислоти. Досліджували екскрецію альбуміну і сечової кислоти.

Визначення значення діабетичної нефропатії в генезі гіперурикемії дозволило встановити, що зниження екскреції сечової кислоти у пацієнтів із цукровим діабетом 1 типу обумовлене або зменшенням швидкості клубочкової фільтрації, або пригніченням секреції на рівні канальців нефронів. Доведено, що гіперурикемія у пацієнтів із цукровим діабетом 1 типу детермінована тривалістю захворювання. У 61,7 % пацієнтів виявляється гіпоекскреторний тип гіперурикемії, асоційований з порушеннями ренальної екскреції сечової кислоти. Формування гіперурикемії у пацієнтів із цукровим діабетом 1 типу спряжене з розвитком діабетичної нефропатії. Пацієнтам із сироватковою концентрацією сечової кислоти ≥ 445 мкмоль/л притаманні клініко-лабораторні ознаки хронічної ниркової недостатності. Зниження ренальної екскреції сечової кислоти за гіперурикемії у пацієнтів із цукровим діабетом 1 типу в більшості випадків реалізується через порушення гломерулярної фільтрації уратів.

Ключові слова: гіперурикемія, цукровий діабет 1 типу, діабетична нефропатія.

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.

Дана робота є фрагментом НДР «Вивчення впливу порушень пуринового обміну в розвиток і прогресування цукрового діабету». № державної реєстрації 0116U007261.

Вступ.

Нирки відіграють домінуючу роль в екскреції сечової кислоти (СК) і екскретують близько 70% СК, що виробляється в організмі людини за добу [1]. Коли продукція СК перевищує її екскрецію, виникає гіперурикемія (ГУ). Раніше вважали, що ГУ є причиною розвитку виключно подагри і подагричного артриту. Крім того, розвиток ГУ у пацієнтів із хронічною хворобою нирок (ХХН) пов'язували з недостатньою екскрецією внаслідок ниркової недостатності. Результати фундаментальних досліджень довели значення ГУ у патогенезі ХХН та серцево-судинних захворювань (ССЗ), а саме здатність СК індукувати запалення і проліферацію клітин гладких м'язів судин, викликати дисфункцію ендотелію та активацію активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи.

Цукровий діабет (ЦД) 1 типу – домінуюча патологія, за якої розвивається кінцева стадія ХХН [2]. Незважаючи на сучасні рішення в фармакології щодо можливості досягнення оптимального довгострокового контролю глікемії і артеріального тиску (АТ), кількість пацієнтів з кінцевою стадією ХХН продовжує неухильно зростати [3]. Зазвичай у пацієнтів з ЦД відбувається комбінований вплив на функцію

нирок декількох факторів: гіперглікемія, артеріальна гіпертензія (АГ), ГУ тощо.

За даними різних авторів розповсюдженість ГУ в популяції варіює від 5 до 8% на Європейському континенті та до 25% – на Азійському [4]. Відомо що серед осіб, що страждають на ХХН цей показник суттєво зростає з 24% у пацієнтів на ХХН II-III до 80% у пацієнтів після трансплантації нирки [5]. Значення ГУ в патогенезі ХХН і пов'язаних з нею ускладнень доведено епідеміологічними дослідженнями, в результаті яких встановлено зв'язок ГУ з ожирінням, ЦД, дисфункцією ендотелію, АГ та ССЗ. Тобто ГУ виступає об'єднуючим патогенетичним фактором розвитку мікро- та макросудинних ускладнень у пацієнтів з ЦД. Так, у проспективному обсерваційному дослідженні (медіана спостереження 18 років) за участю пацієнтів з ЦД 1 типу *de novo* встановлено, що рівень урикемії на ранніх стадіях захворювання незалежно асоційований з більш пізнім розвитком стійкої макроальбумінурії [6]. Авторами висунуто гіпотезу щодо участі ГУ в патогенезі мікросудинних ускладнень у пацієнтів з ЦД 1 типу.

Мета дослідження.

Провести комплексний аналіз стану пуринового метаболізму та визначити значення діабетичної нефропатії в генезі гіперурикемії у пацієнтів із цукровим діабетом 1 типу.

Об'єкт і методи дослідження.

Дослідження проведено в клініці ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилев-

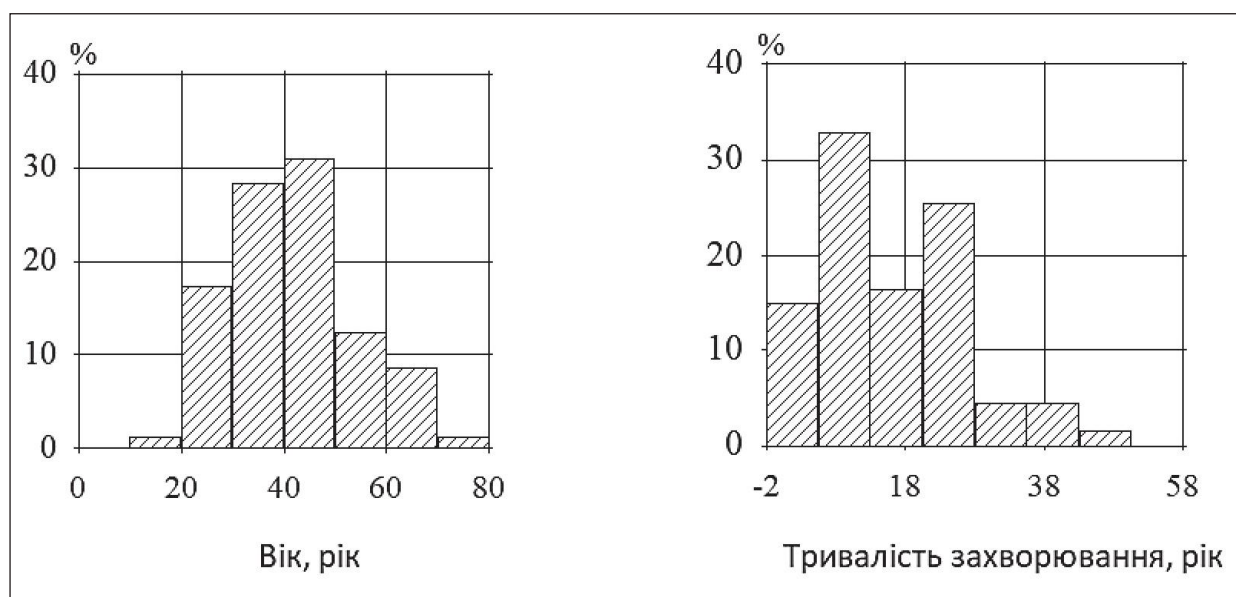


Рисунок – Розподіл пацієнтів з ЦД 1 типу в загальній вибірці за віком (А) і ТЗ (Б).

ського НАМН України» (ДУ «ІПЕП НАМНУ») відповідно до законодавства України і принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження» (2008). Дизайн дослідження, інформація для пацієнта і форма інформованої згоди на його участь у дослідженні були розглянуті та ухвалені Комісією з питань етики ДУ «ІПЕП НАМНУ».

Обстежено 181 пацієнта на ЦД 1 типу (94 жінок і 87 чоловіків), середній вік ($42,5 \pm 12,1$) років. Розподіл обстежених за віком і ТЗ представлено на гістограмах А і Б, відповідно (рис.). Всім пацієнтам було проведено клінічне, лабораторне і інструментальне дослідження. Оцінювали тривалість захворювання (ТЗ), вік на момент маніфестації захворювання (вік_{маніфест.}). Середній вік_{маніфест.} становив ($25,2 \pm 12,6$) років, ТЗ – ($17,8 \pm 6,6$) років.

Антропометричні дослідження: вимірювання зросту (м) хворих проводили 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) ($\text{кг}/\text{м}^2$) розраховували як відношення маси тіла (кг) до зросту (м^2).

Рівень АТ вимірювали на плечовій частині лівої верхньої кінцівки на рівні серця за допомогою автоматичного сфігмоманометра OMRON Corporation, Japan з манжетою відповідного розміру. Вимірювання АТ проводили після 5-10 хв перебування пацієнта в стані спокою в положенні сидячи. Рівень систолічного (САТ) і діастолічного (ДАТ) визначали як середнє двох послідовних вимірювань.

У цільній крові визначали гематологічні показники: вміст гемоглобіну (Hb) ($\text{г}/\text{л}$) – ацетонціангідриновим методом (референтні значення для чоловіків – $130,0-160,0$ $\text{г}/\text{л}$, для жінок – $120-140$); кількість еритроцитів ($\times 10^{12}/\text{л}$) (референтні значення для чоловіків – $4,0-5,0$, для жінок – $3,9-4,7$) та тромбоцитів ($\times 10^9/\text{л}$) (референтні значення – $150-500$) на гематологічному аналізаторі Horiba ABX Micros ES 60 (Франція).

Аналіз біохімічних показників венозної крові включав визначення рівня глікемії натще ($\text{ГК}_\text{н}$) (референтні значення – $4,11-5,89$) і через 2 години після їжі ($\text{ГК}_\text{п}$) ($\text{ммоль}/\text{л}$) глюкозооксидазним методом на аналізаторі Biosen C-line (EKF, Німеччина), рівня глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}) (%) на аналізаторі Quo-Lab® HbA_{1c} (референтні значення $< 6,5$), концентрації креатиніну (Кр) ($\text{мкмоль}/\text{л}$) кінетичним методом [7, 8] (референтні значення для жінок – $44-97$; для чоловіків – $44-115$), СК ($\text{мкмоль}/\text{л}$) – колориметричним методом (референтні значення: для чоловіків < 420 , для жінок < 350) на аналізаторі НТІ TS4000 (США); пуринових основ (ПО): гуанін (Гн) (норма $128-255$), аденін (Ан) (норма $90-180$), ксантин (Кн) (норма $100-188$), гіпоксантин (гКн) (норма $104-217$) фотометричним методом [9]. Концентрацію ПО представлено як коефіцієнт екстинції (ϵ_r). Референтні значення концентрацій ПО були визначені при обстеженні 25 осіб групи порівняння методом випадкової вибірки. Аналіз вмісту фібриногену ($\text{г}/\text{л}$) проводили з використанням тест-наборів фірми «НТІ» та на аналізаторі НТІ TS4000 (США). Рівень загального холестеролу (ЗХС) ($\text{ммоль}/\text{л}$) (референтні значення $3,62-6,21$), тригліцеридів (ТГ) ($\text{ммоль}/\text{л}$) (референтні значення $0,45-1,86$) визначали колориметричним методом, холестеролу ліпопротеїнів високої щільності (ХС-ЛПВЩ) ($\text{ммоль}/\text{л}$) – методом осадження в сироватці (референтні значення: для чоловіків $> 1,45$; для жінок $> 1,68$). Активність ксантинооксидази (КО) в крові ($\text{нмоль}/\text{хв}/\text{мл}$) визначали фотометричним методом за допомогою тест-системи Xanthine Oxidase Assay Kit (Sigma-aldrich, USA). Референтні значення активності КО були визначені при обстеженні 25 осіб групи порівняння методом випадкової вибірки – для чоловіків $1,79-3,4$; для жінок $1,69-3,31$.

Для діагностики хронічних захворювань нирок іншої етіології проводили клінічний аналіз сечі на аналізаторі сечі CL-50 Plus (США). Згідно рекомендацій експертів Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) швидкість клубочкової фільтрації розраховували за формулами СКД-EPI ($\text{рШКФ}_{\text{СКД-EPI}}$) за

Таблиця 1 – Порівняльний аналіз клініко-біохімічних показників у пацієнтів з ЦД 1 типу з/без ГУ

Показник	Пацієнти з ЦД 1 типу		Р
	НУ (n=148)	ГУ (n=34)	
Вік, рік	43,1±11,8	39,4±13,5	<0,33
Вік _{manifest} , рік	25,9±12,8	22,3±11,9	<0,37
ТЗ, роки	8,9±4,4	18,0±10,3	<0,001
САТ, мм.рт.ст.	118,2±3,9	136,7±4,4	<0,05
ДАТ, мм.рт.ст.	78,2±1,7	88,4±2,30	<0,05
ІМТ, кг/м ²	25,44±3,60	27,47±7,36	<0,15
ГК _н , ммоль/л	9,64±3,31	7,89±1,88	<0,07
ГК _{пп} , ммоль/л	8,38±2,98	8,10±2,45	<0,95
HbA _{1c} , %	7,23±1,27	7,19±1,72	<0,93
ЗХС, ммоль/л	5,14±0,9	5,31±1,14	<0,56
ХС-ЛПВЩ, ммоль/л	1,24±0,29	1,02±0,31	<0,05
ТГ, ммоль/л	1,34±0,28	2,4±0,70	<0,01
СК в крові, мкмоль/л	235,76±53,67	471,64±120,76	<0,00001
Ан, є	182,1±10,3	267,5±26,3	<0,01
гКн, є	209,1±10,2	316,3±39,8	<0,0001
Кн, є	162,4±11,2	238,0±18,3	<0,01
Гкн, є	187,6±10,9	288,0±33,2	<0,02
СК в крові, мкмоль/л	217,5±52,3	386,1±72,8	<0,01
Кр крові, мкмоль/л	85,3±5,2	126,1±7,3	<0,01
Фібриноген, г/л	3,1±0,1	3,9±0,1	<0,01
Активність КО, нмоль/хв/мл	2,55±0,18	3,98±0,36	<0,01
Екскреція СК, ммоль/л/добу	2,28±0,31	6,68±1,06	<0,0001
рШКФ _{СКД-ЕРІ} , мл/хв/1,73м ²	88,4±7,1	62,8±8,3	<0,05
РК _{СК} , мл/хв	12,2±1,1	19,5±1,3	<0,01
Альбумінурія, мг/доба	182,0±20,0	456,1±54,0	<0,001

Примітки: ТЗ – тривалість захворювання; САТ – систолічний АТ; ДАТ – діастолічний АТ; ІМТ – індекс маси тіла; ГК_н – глюкоза крові натще; ГК_{пп} – глюкоза крові через 2 години після їжі; HbA_{1c} – глікозильований гемоглобін; ЗХС – загальний холестерин; ХС-ЛПВЩ – холестерин ліпопротеїнів високої щільності; ТГ – тригліцериди; СК – сечова кислота; Ан – аденін; Гн – гуанін; Кн – ксантин; гКн – гіпоксантин; Кр – креатинін; РК_{СК} – ренальний кліренс сечової кислоти; рШКФ_{СКД-ЕРІ} – розрахункова швидкість клубочкової фільтрації за формулою СКД-ЕРІ.

допомогою калькулятора Національного ниркового фонду США [10].

Для верифікації діагнозу діабетичної нефропатії (ДН) досліджували добову сечу на альбумін. Кількісне визначення альбуміну в добовій сечі проводили за принципом конкурентного імуноферментного аналізу з використанням набору реагентів «Альбумін-ІФА» (ОО НПЛ «Гранум»). Мікроальбумінурію визначали як швидкість добової екскреції альбуміну у двох з трьох послідовних зразків >30–300 мг/добу, макроальбумінурію – > 300 мг/добу, відповідно [11]. Добову екскрецію СК (ммоль/л/добу) досліджували колориметричним методом (референтні значення для чоловіків – 7,1-17,7; для жінок – 5,3-15,9). Ренальний кліренс СК (РК_{СК}) (мл/хв) (референтні значення 9,0-12,0) розраховували за формулою:

$$РК_{СК} = (\text{добова екскреція СК (ммоль/л/добу)} \cdot \text{об'єм сечі (л)}) / \text{СК в крові (ммоль/л)}$$

Статистичний аналіз отриманих даних проведено за програмним комплексом "Statgraphics Centurion 18.0". Нормальність розподілу змінних визначали за допомогою тесту Шапіро-Уїлка. Використовували метод непараметричної статистики тест Краскала-Уолліса. Перевірку статистичних гіпотез проводили на рівні значущості (Р) менше 0,05. Отримані результати представлено в таблицях у вигляді $\bar{X} \pm s$, де $\bar{X}$

– середнє арифметичне, s – стандартне відхилення.

Результати дослідження та їх обговорення.

В загальній вибірці пацієнтів з ЦД 1 типу ГУ діагностовано у 34 пацієнтів (19,5%). Проводили порівняльний аналіз досліджуваних клініко-біохімічних показників в групах пацієнтів з нормоурікемією (НУ) і ГУ (**табл. 1**).

Встановлено, що ГУ у пацієнтів з ЦД 1 типу детермінована ТЗ (**див. табл. 1**). Середня ТЗ у пацієнтів з ГУ становила (18,0±10,3) років і була значуще більшою ніж у пацієнтів з НУ (8,90±4,41) років (P<0,001). Крім цього, формування ГУ у досліджуваних спряжене з розвитком ДН, на що вказує значуще підвищення рівня АТ, концентрації Кр в крові, наростання протеїнурії, зниження рШКФ_{СКД-ЕРІ}, РК_{СК} та концентраційної функції нирок (**див. табл. 1**). Так, питома вага сечі пацієнтів з НУ була значуще вище ніж у пацієнтів з ГУ (1018±1,0) і (1010±2,0) г/мл, відповідно (P<0,05). Вищезначене вказує на те, що в генезі ГУ у пацієнтів з ЦД 1 типу пріоритетне значення має розвиток ДН.

Ідентифікація типу ГУ показала, що ізольований гіперпродуктивний тип виявляється у 5,9% (n=2) обстежених з ГУ; гіперпродуктивно-гіпоекскреторний – у 32,4% (n=11), гіпоекскреторний – у 61,7% (n=21). Гіпоекскреторний тип асоціювався з порушеннями ренальної екскреції СК, в той час як гіперпродуктивно-гіпоекскреторний з високою продукцією СК в організмі і зниженням її ренальної екскреції. Гіперпродукція СК, що оцінювалася за концентрацією ПО в крові, спостерігався у 38,2% пацієнтів з ГУ, в той час як зниження ренальної екскреції СК – у 94,1% (n=32) (>100% за рахунок змішаних типів).

Тобто зниження ренальної екскреції СК відбувалося у переважної більшості пацієнтів з ЦД 1 типу.

З метою встановлення значення ДН в патогенезі ГУ у пацієнтів з ЦД 1 типу обстежені були поділені на групи з урахування виразності ГУ. Під виразною ГУ розуміли сироваткову концентрацію СК, що перевищує 75 перцентиль, якому відповідає концентрація СК ≥ 445 мкмоль/л. Порівняльний аналіз клініко-біохімічних показників у пацієнтів з ЦД 1 типу з ГУ з урахуванням її виразності представлено в **таблиці 2**.

Встановлено, що досліджуваним з концентрацією СК в крові ≥445 мкмоль/л притаманні клініко-лабораторні ознаки ХНН, а саме наявність анемічного синдрому, зниження кількості тромбоцитів, прогресування дисліпідемії, протеїнурії (>1г/л), зниження ренальної екскреції СК, рШКФ_{СКД-ЕРІ}, РК_{СК} і концентраційної функції нирок. Так, питома вага сечі у пацієнтів з сироватковою концентрацією СК≥450 мкмоль/л була значуще нижча ніж у пацієнтів з концентрацією СК<445 мкмоль/л ((1007±2,0) і (1015±1,0) г/мл), відповідно (P<0,01). Визначено, що у пацієнтів з виразною ГУ на тлі зниження РК_{СК} спостерігаються значуще вищі концентрації ПО в крові (**див. табл. 2**). У досліджуваних встановлено нелінійну асоціацію між рів-

нем альбумінурії і сироватковою концентрацією СК ($r=-0,47$; $P=0,0002$).

Порівняльний аналіз рШКФ_{СКД-ЕРІ} Р_{СК} та Ф_{СК} показав, що зниження екскреції СК за ГУ у пацієнтів з ЦД 1 типу в більшості випадків реалізується через порушення гломерулярної фільтрації уратів (див. табл. 2). У 89,3% досліджуваних з низькою екскрецією СК спостерігається зниження рШКФ_{СКД-ЕРІ} та лише у 8,1% пригнічення її канальцевої секреції. Тобто, зниження рШКФ_{СКД-ЕРІ} у пацієнтів з ЦД 1 типу з виразною ГУ може вказувати на розвиток ДН.

Порушення ренальної екскреції СК може бути обумовлено як зниженням гломерулярної фільтрації СК, так і посиленням її канальцевої реабсорбції або пригніченням канальцевої секреції [12]. Практично 90 % СК, що проходить через фільтраційний бар'єр реабсорбується в S₁ сегменті проксимальних канальцях нефрону, в той час як кількість СК, що екскретується, регулюється постгломерулярною реабсорбцією і секрецією [13]. У людини тільки 5-10% відфільтрованих уратів виводиться з сечею, більша частина реабсорбується в проксимальних канальцях нефрону [14]. Дослідження 90-х років минулого сторіччя показали, що урати майже повністю реабсорбуються і екскретуються нирками в результаті канальцевої секреції. Проте пізніше було показано, що роль канальцевої секреції в цьому процесі дещо перебільшена, а екскретовані урати, представляють собою відфільтровані урати, які уникнули реабсорбції [15, 16].

Фактор впливу підвищеної канальцевої реабсорбції СК у пацієнтів з ЦД 1 типу можна повністю відкинути, оскільки реабсорбція СК блокується глюкозою, що знаходить всередині канальців. Встановлено, що глюкозурія асоційована з підвищеною екскрецією СК і зниженням її сироваткової концентрації [17, 18]. Показано, що індукція гострої гіперглікемії під час еуглікемічного клемп-тесту призводить до підвищення екскреції глюкози з сечею, яка асоційована з підвищенням екскреції СК. Це узгоджується з дослідженнями, в яких показано, що індукція гіперглікемії підвищує екскрецію глюкози і СК у пацієнтів з ЦД 1 типу [19]. Саме на цьому механізмі ґрунтується гіпоурикемічний ефект лікарських засобів з класу інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу. Показано, що в основі зв'язку між екскрецією глюкози і СК є конкуренція молекул глюкози і СК за транспортер глюкози GLUT 9, який експресується на апікальній і базолатеральній мембранах проксимальних канальців нефрону [17, 20]. Нещодавно були з'ясовані механізми транспорту уратів з ідентифікацією чотирьох білків-транспортів уратів: UAT (уратний транспортер), два представника родини органічних транспортерів-аніонів (OAT₁ і OAT₃), пов'язаних із канальцевою секрецією уратів, і основний білок, відповідальний за канальцеву реабсорбцію уратів – URAT₁, локалізований на мембранах клітин проксимальних канальців [21].

Тобто зниження екскреції СК у пацієнтів з ЦД 1 типу обумовлене або зниженням швидкості клубоч-

Таблиця 2 – Порівняльний аналіз клініко-біохімічних показників у пацієнтів з ЦД 1 типу з урахуванням виразності ГУ

Показник	Пацієнти з ЦД 1 типу		р
	концентрація СК <445 мкмоль/л (n=15)	концентрація СК ≥445 мкмоль/л (n=19)	
СК в крові, мкмоль/л	355,19±43,21	538,69±42,62	<0,0001
Ан, ε _i	276,3±17,1	316,5±21,2	<0,05
гКн, ε _i	322,3±26,1	356,1±25,5	<0,05
Кн, ε _i	242,0±16,3	284,0±15,3	<0,05
Гкн, ε _i	296,0±23,0	328,0±23,1	<0,05
Активність КО, нмоль/хв/мл	3,72±0,38	4,6±0,32	<0,001
ГК _н , ммоль/л	8,21±3,10	8,12±2,12	NS
ГК _п , ммоль/л	9,08±2,8	8,40±2,5	NS
HbA _{1c} , %	7,43±0,81	7,79±1,02	NS
ЗХС, ммоль/л	5,34±0,6	6,2±0,8	<0,05
ХС-ЛПВЩ, ммоль/л	1,22±0,21	0,98±0,30	<0,001
ТГ, ммоль/л	1,78±0,33	3,1±0,34	<0,001
Фібриноген, г/л	4,1±0,1	4,8±0,1	<0,01
Еритроцити, 10 ¹² /л	4,2±0,1	3,7±0,2	<0,01
Гемоглобін, г/л	128,2±6,1	108,4±2,30	<0,01
Тромбоцити, 10 ¹² /л	218,2±7,8	186,5±3,4	<0,001
Кр крові, мкмоль/л	108,3±5,2	136,1±7,1	<0,01
Екскреція СК, ммоль/л/добу	6,88±1,02	4,60±1,03	<0,01
ШКФ _{СКД-ЕРІ} , мл/хв/1,73м ²	63,3±11,2	48,0±11,0	<0,05
РК _{СК} , мл/хв	10,2±1,4	7,7±1,3	<0,01
Альбумінурія, мг/доба	496,8±52,0	1080,0±36,0	<0,001

Примітки: Ан – аденін; Гн – гуанін; Кн – ксантин; гКн – гіпоксантин; ГК_н – глюкоза крові натще; ГК_п – глюкоза крові через 2 години після їжі; HbA_{1c} – глікозильований гемоглобін; ЗХС – загальний холестерол; ХС-ЛПВЩ – холестерол ліпопротеїнів високої щільності; ТГ – тригліцериди; СК – сечова кислота; Кр – креатинін; РК_{СК} – ренальний кліренс СК; рШКФ_{СКД-ЕРІ} – розрахункова швидкість клубочкової фільтрації за формулою CKD-EPI

кової фільтрації або пригніченням секреції на рівні канальців нефронів. Таким чином, діагностичне значення ГУ у пацієнта з ЦД 1 типу полягає в тому, що її наявність, особливо важкої ГУ, вказує на можливий розвиток ДН, зокрема діабетичного гломерулосклерозу. Саме розвитком діабетичного гломерулосклерозу можна пояснити зниження РК_{СК} у пацієнтів з ЦД 1 типу.

Висновки.

Гіперурикемія у пацієнтів з цукровим діабетом 1 типу (19,5 %) детермінована тривалістю захворювання.

У 61,7% пацієнтів виявляється гіпоекскреторний тип гіперурикемії, асоційований з порушеннями ренальної екскреції сечової кислоти.

Формування гіперурикемії у пацієнтів з цукровим діабетом 1 типу спряжене з розвитком діабетичної нефропатії, на що вказує прогресування артеріальної гіпертензії, підвищення концентрації креатиніну в крові, наростання протеїнурії, зниження швидкості клубочкової фільтрації, ренального кліренсу сечової кислоти та концентраційної функції нирок.

Пацієнтам з цукровим діабетом 1 типу з сироватковою концентрацією сечової кислоти ≥445 мкмоль/л притаманні клініко-лабораторні ознаки хронічної ниркової недостатності: наявність анемічного синдрому, зниження кількості тромбоцитів, прогресування дисліпідемії, виразна протеїнурія (>1г/л), зниження екскреції сечової кислоти, швидко-

сті клубочкової фільтрації, ренального кліренсу сечової кислоти і концентраційної функції нирок.

Визначено, що зниження ренальної екскреції сечової кислоти у пацієнтів з цукровим діабетом 1 типу з гіперурикемією в більшості випадків реалізується через порушення гломерулярної фільтрації уратів.

Перспективи подальших досліджень.

Отримані результати свідчать про доцільність подальшого вивчення стану пуринового метаболізму та значення діабетичної нефропатії в генезі гіперурикемії у пацієнтів із цукровим діабетом 1 типу.

References / Література

- Kielstein JT, Pontremoli R, Burnier M. Management of Hyperuricemia in Patients with Chronic Kidney Disease: a Focus on Renal Protection. *Curr Hypertens Rep.* 2020;22(12):102. DOI: [10.1007/s11906-020-01116-3](https://doi.org/10.1007/s11906-020-01116-3).
- Bello AK, Levin A, Lunney M, Osman MA, Ye F, Ashuntantang GE, et al. Status of care for end stage kidney disease in countries and regions worldwide: international cross sectional survey. *BMJ.* 2019;367:l5873. DOI: [10.1136/bmj.l5873](https://doi.org/10.1136/bmj.l5873).
- Johnson RJ, Bakris GL, Borghi C, Chonchol MB, Feldman D, Lanasa MA, et al. Hyperuricemia, Acute and Chronic Kidney Disease, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Report of a Scientific Workshop Organized by the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis.* 2018;71(6):851-865. DOI: [10.1053/j.ajkd.2017.12.009](https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2017.12.009).
- Butler F, Alghubayshi A, Roman Y. The Epidemiology and Genetics of Hyperuricemia and Gout across Major Racial Groups: A Literature Review and Population Genetics Secondary Database Analysis. *J Pers Med.* 2021;11(3):231. DOI: [10.3390/jpm11030231](https://doi.org/10.3390/jpm11030231).
- Huang Y, Li YL, Huang H, Wang L, Yuan WM, Li J. Effects of hyperuricemia on renal function of renal transplant recipients: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *PLoS One.* 2012;7(6):e39457. DOI: [10.1371/journal.pone.0039457](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0039457).
- Hovind P, Rossing P, Tarnow L, Johnson RJ, Parving HH. Serum uric acid as a predictor for development of diabetic nephropathy in type 1 diabetes: an inception cohort study. *Diabetes.* 2009;58(7):1668-71. DOI: [10.2337/db09-0014](https://doi.org/10.2337/db09-0014).
- Bayot ML, Lopes JE, Naidoo P. Clinical Laboratory [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535358/>.
- Kozarich JW. Welcome to Biochemistry Volume 1: No Hyphen Required. *Biochemistry.* 2021;60(46):3427-3428. DOI: [10.1021/acs.biochem.1c00569](https://doi.org/10.1021/acs.biochem.1c00569).
- Hricovini M, Owens RJ, Bak A, Kozik V, Musial W, Pierattelli R, et al. Chemistry towards Biology-Instruct: Snapshot. *Int J Mol Sci.* 2022;23(23):14815. DOI: [10.3390/ijms232314815](https://doi.org/10.3390/ijms232314815).
- Bello AK, Levin A, Tonelli M, Okpechi IG, Feehally J, Harris D, et al. Assessment of Global Kidney Health Care Status. *JAMA.* 2017;317(18):1864-1881. DOI: [10.1001/jama.2017.4046](https://doi.org/10.1001/jama.2017.4046).
- Hovind P, Tarnow L, Rossing P, Jensen BR, Graae M, Torp I, et al. Predictors for the development of microalbuminuria and macroalbuminuria in patients with type 1 diabetes: inception cohort study. *BMJ.* 2004 May 8;328(7448):1105. DOI: [10.1136/bmj.38070.450891.FE](https://doi.org/10.1136/bmj.38070.450891.FE).
- Wu X, You C. The biomarkers discovery of hyperuricemia and gout: proteomics and metabolomics. *Peer J.* 2023;11:e14554. DOI: [10.7717/peerj.14554](https://doi.org/10.7717/peerj.14554).
- Marinho Y, Marques-da-Silva C, Santana PT, Chaves MM, Tamura AS, Rangel TP, et al. MSU Crystals induce sterile IL-1 β secretion via P2X7 receptor activation and HMGB1 release. *Biochim Biophys Acta Gen Subj.* 2020;1864(1):129461. DOI: [10.1016/j.bbagen.2019.129461](https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2019.129461).
- Maesaka JK, Fishbane S. Regulation of renal urate excretion: a critical review. *Am J Kidney Dis.* 1998;32(6):917-33. DOI: [10.1016/s0272-6386\(98\)70067-8](https://doi.org/10.1016/s0272-6386(98)70067-8).
- Roch-Ramel F, Guisan B. Renal Transport of Urate in Humans. *News Physiol Sci.* 1999;14:80-84. DOI: [10.1152/physiologyonline.1999.14.2.80](https://doi.org/10.1152/physiologyonline.1999.14.2.80).
- Chaudhary K, Malhotra K, Sowers J, Aroor A. Uric Acid - key ingredient in the recipe for cardiorenal metabolic syndrome. *Cardiorenal Med.* 2013;3(3):208-220. DOI: [10.1159/000355405](https://doi.org/10.1159/000355405).
- Chen J, Qiu SH, Guo HJ, Li W, Sun ZL. Increased urinary glucose excretion is associated with a reduced risk of hyperuricaemia. *Diabet Med.* 2019;36(7):902-907. DOI: [10.1111/dme.13956](https://doi.org/10.1111/dme.13956).
- Padova J, Patchefsky A, Onesti G, Faludi G, Bendersky G. The effect of glucose loads on renal uric acid excretion in diabetic patients. *Metabolism.* 1964;13:507-12. DOI: [10.1016/0026-0495\(64\)90137-4](https://doi.org/10.1016/0026-0495(64)90137-4).
- Lytvyn Y, Škrtić M, Yang GK, Yip PM, Perkins BA, Cherney DZ. Glycosuria-mediated urinary uric acid excretion in patients with uncomplicated type 1 diabetes mellitus. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2015;308(2):F77-83. DOI: [10.1152/ajprenal.00555.2014](https://doi.org/10.1152/ajprenal.00555.2014).
- Bobulescu IA, Moe OW. Renal transport of uric acid: evolving concepts and uncertainties. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2012;19(6):358-71. DOI: [10.1053/j.ackd.2012.07.009](https://doi.org/10.1053/j.ackd.2012.07.009).
- Alghamdi YS, Soliman MM, Nassan MA. Impact of Lesinurad and allopurinol on experimental Hyperuricemia in mice: biochemical, molecular and Immunohistochemical study. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2020;21(1):10. DOI: [10.1186/s40360-020-0386-7](https://doi.org/10.1186/s40360-020-0386-7).

ЗНАЧЕННЯ ДІАБЕТИЧНОЇ НЕФРОПАТІЇ В ГЕНЕЗІ ГІПЕРУРИКЕМІЇ У ПАЦІЄНТІВ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 1 ТИПУ Черняєва А. О., Микитюк М. Р.

Резюме. Цукровий діабет 1 типу – домінуюча патологія, за якої розвивається кінцева стадія хронічної ниркової недостатності. Зазвичай у пацієнтів із цукровим діабетом 1 типу відбувається комбінований вплив на функцію нирок декількох факторів: гіперглікемія, артеріальна гіпертензія, гіперурикемія тощо.

Метою дослідження було проведення комплексного аналізу стану пуринового метаболізму та визначення значення діабетичної нефропатії в генезі гіперурикемії у пацієнтів із цукровим діабетом 1 типу.

Об'єкт і методи дослідження. Обстежено 181 пацієнта із цукровим діабетом 1 типу (94 жінок і 87 чоловіків), середній вік становив (42,5 $\pm$ 12,1) років, тривалість захворювання – (17,8 $\pm$ 6,6) років. В цільній крові визначали вміст гемоглобіну, кількість еритроцитів та тромбоцитів, в венозній крові – рівень глікемії натще і через 2 години після їжі, глікозильованого гемоглобіну, концентрацію креатиніну, сечової кислоти, пуринових основ, фібриногену, загального холестеролу, тригліцеридів, холестеролу ліпопротеїнів високої щільності, активність ксантиноксидази. Розраховували швидкість клубочкової фільтрації за формулою CKD-EPI і ренальний кліренс сечової кислоти. Досліджували екскрецію альбуміну і сечової кислоти.

Результати. В загальній вибірці пацієнтів із цукровим діабетом 1 типу гіперурикемію діагностовано у 19,5% пацієнтів. Встановлено, що гіперурикемія у пацієнтів із цукровим діабетом 1 типу детермінована тривалістю захворювання. Визначено, що ізольований гіперпродуктивний тип гіперурикемії зустрічається у 5,9% пацієнтів, гіперпродуктивно-гіпоекскреторний – у 32,4%, гіпоекскреторний – у 61,7%. Гіперпродукція сечової кислоти спостерігалася у 38,2% пацієнтів з гіперурикемією, в той час як знижена екскреція – у 94,1%. Досліджувані із концентрацією сечової кислоти в крові ≥ 445 мкмоль/л притаманні клініко-лабораторні ознаки хронічної ниркової недостатності: наявність анемічного синдрому, зниження кількості тромбоцитів, прогресування дисліпідемії і протеїнурії, зниження добової екскреції сечової кислоти, розрахункової швидкості клубочкової фільтрації, ренального кліренсу сечової кислоти і концентраційної функції нирок.

Висновки. Гіперурикемія у пацієнтів із цукровим діабетом 1 типу (19,5%) детермінована тривалістю захворювання. У 61,7% пацієнтів виявляється гіпоекскреторний тип гіперурикемії, асоційований з порушеннями ренальної екскреції сечової кислоти. Формування гіперурикемії у пацієнтів з цукровим діабетом 1 типу спряжене з розвитком діабетичної нефропатії, на що вказує прогресування артеріальної гіпертензії, підвищення концентрації креатиніну в крові, наростання протеїнурії, зниження розрахункової швидкості клубочкової фільтрації, ренального кліренсу сечової кислоти та концентраційної функції нирок. Пацієнтам із сироватковою концентрацією сечової кислоти ≥ 445 мкмоль/л притаманні клініко-лабораторні ознаки хронічної ниркової недостатності: наявність анемічного синдрому, зниження кількості тромбоцитів, прогресування дисліпідемії, виразна протеїнурія, зниження екскреції сечової кислоти, розрахункової швидкості клубочкової фільтрації, ренального кліренсу сечової кислоти і концентраційної функції нирок. Зниження ренальної екскреції сечової кислоти за гіперурикемії у пацієнтів із цукровим діабетом 1 типу в більшості випадків реалізується через порушення гломерулярної фільтрації уратів.

Ключові слова: гіперурикемія, цукровий діабет 1 типу, діабетична нефропатія

THE SIGNIFICANCE OF DIABETIC NEPHROPATHY IN THE GENESIS OF HYPERURICEMIA IN PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES

Chernyaeva A. O., Mykytyuk M. R.

Abstract. Type 1 diabetes mellitus is a dominant pathology that develops into end-stage chronic renal failure. Usually, patients with type 1 diabetes have a combined effect on kidney function of several factors: hyperglycemia, arterial hypertension, hyperuricemia, etc.

The purpose of the study was a comprehensive analysis of the state of purine metabolism and determination of the significance of diabetic nephropathy in the genesis of hyperuricemia in patients with type 1 diabetes.

Methods. Examined 181 patients with type 1 diabetes (94 women and 87 men), the average age was (42.5 ± 12.1) years, the duration of the disease was (17.8 ± 6.6) years. In whole blood, the hemoglobin content, the number of erythrocytes and platelets, in venous blood – the level of fasting and 2 hours after eating glycemia, glycosylated hemoglobin, the concentration of creatinine, uric acid, purine bases, fibrinogen, total cholesterol, triglycerides, high-density lipoprotein cholesterol, xanthine oxidase activity. Glomerular filtration rate was calculated according to the CKD-EPI formula and renal clearance of uric acid. The excretion of albumin and uric acid was studied.

The results. In the total sample of patients with type 1 diabetes, hyperuricemia was diagnosed in 19.5% of patients. It has been established that hyperuricemia in patients with type 1 diabetes determines the duration of the disease. It was determined that the isolated hyperproductive type of hyperuricemia occurs in 5.9% of patients, hyperproductive-hypoexcretory – in 32.4%, hypoexcretory – in 61.7%. Hyperproduction of uric acid was observed in 38.2% of patients with hyperuricemia, while reduced excretion was observed in 94.1%. Subjects with blood uric acid concentration ≥ 445 $\mu\text{mol/l}$ have clinical and laboratory signs of chronic renal failure: the presence of anemic syndrome, a decrease in the number of platelets, the progression of dyslipidemia and proteinuria, a decrease in the daily excretion of uric acid, the estimated glomerular filtration rate,

Conclusions. Hyperuricemia in patients with type 1 diabetes (19.5%) is determined by the duration of the disease. In 61.7% of patients, the hypoexcretory type of hyperuricemia associated with disorders of renal excretion of uric acid is detected. The formation of hyperuricemia in patients with type 1 diabetes mellitus is associated with the development of diabetic nephropathy, as indicated by the progression of arterial hypertension, an increase in the concentration of creatinine in the blood, an increase in proteinuria, a decrease in the estimated rate of glomerular filtration, renal clearance of uric acid, and the concentration function of the kidneys. Patients with a serum concentration of uric acid ≥ 445 $\mu\text{mol/l}$ have clinical and laboratory signs of chronic renal failure: the presence of anemic syndrome, a decrease in the number of platelets, progression of dyslipidemia, pronounced proteinuria, reduction of uric acid excretion, estimated glomerular filtration rate, renal clearance of uric acid and concentration function of the kidneys. Decreased renal excretion of uric acid due to hyperuricemia in patients with type 1 diabetes mellitus is in most cases realized due to impaired glomerular urate filtration.

Key words: hyperuricemia, type 1 diabetes, diabetic nephropathy

ORCID and contributionship / ORCID кожного автора та їх внесок до статті:

Chernyaeva A. O.: [0000-0002-2812-3323](https://orcid.org/0000-0002-2812-3323)^{BCD}

Mykytyuk M. R.: [0000-0002-6169-7628](https://orcid.org/0000-0002-6169-7628)^{AEF}

Conflict of interest / Конфлікт інтересів

The Authors declare no conflict of interest. / Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Corresponding author / Адреса для кореспонденції

Chernyaeva Anna Olexandrivna / Черняєва Анна Олександрівна

State Institution «V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine / Державна установа «Інститут проблеми ендокринної патології ім. В. Данилевського Національної академії медичних наук України»

Ukraine, 61002, Kharkiv, Alchevskykh str. 10 / Адреса: Україна, 61002, м. Харків, вул. Алчевських 10

Tel.: +380954511948/ Тел.: +380954511948

E-mail: annakholodnaja2008@gmail.com

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis, C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article, E – Critical review, F – Final approval of the article / A – концепція роботи та дизайн, B – збір та аналіз даних, C – відповідальність за статистичний аналіз, D – написання статті, E – критичний огляд, F – остаточне затвердження статті.

Received 14.03.2023 / Стаття надійшла 14.03.2023 року

Accepted 24.08.2023 / Стаття прийнята до друку 24.08.2023 року