

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
"ІНСТИТУТ ЕНДОКРИНОЛОГІЇ ТА ОБМІНУ РЕЧОВИН
ІМ. В.П.КОМІСАРЕНКА НАМН УКРАЇНИ"

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ПРИБИЛА ОЛЬГА ВОЛОДИМИРІВНА

УДК-616.379-008.64:612.616.31.018.2

**ОСОБЛИВОСТІ ПОКАЗНИКІВ ОБМІНУ СЕЧОВОЇ КИСЛОТИ ПРИ
ФАРМАКОЛОГІЧНІЙ СЕЛЕКТИВНІЙ БЛОКАДІ НАТРІЙ-ГЛЮКОЗНОГО
ТРАНСПОРТЕРУ 2 ТИПУ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ В
ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ГОРМОНАЛЬНО-МЕТАБОЛІЧНИХ ФЕНОТИПІВ**

222 – Медицина

22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії.

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

Здобувач: Прибила О.В

Науковий керівник: доктор медичних наук, Зінич Олеся Вадимівна

Київ – 2023

АНОТАЦІЯ

Прибила О. В. Особливості обміну сечової кислоти при фармакологічній селективній блокаді натрій-глюкозного транспортеру 2 типу у хворих на цукровий діабет 2 типу в залежності від гормонально-метаболічних фенотипів – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису. Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина». – ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка» Національної академії медичних наук України, Київ, 2023.

Мета дисертаційної роботи полягала в дослідженні особливостей обміну сечової кислоти у хворих на цукровий діабет 2 типу в залежності від фенотипів ожиріння на тлі терапії дапагліфлозином.

Актуальність даної проблеми визначається тим, що дисметаболічні стани, до яких належать ожиріння та цукровий діабет (ЦД) 2 типу, в сучасному світі представляють собою значну медичну та соціальну проблему, зокрема через розвиток хронічних ускладнень, що погіршують якість життя, збільшують ризик госпіталізації та смертності серед населення [1]. Незважаючи на досягнення у вивченні молекулярних механізмів метаболічних розладів при ЦД 2 типу, в дослідженнях приділяється недостатня увага порушенням обміну сечової кислоти, як одного з проявів інсулінорезистентного (метаболічного) синдрому (МС), важливої складової у патогенезі ЦД 2 типу, серцево-судинних захворювань (ССЗ), активації симпато-адреналової системи [2, 3].

Було обстежено 165 хворих на ЦД 2 типу (71 жінка та 94 чоловіки, віком від 32 до 82 років, тривалість ЦД від 1 до 32 років), без суттєвих порушень ниркової функції та важких ССЗ, середній рівень HbA1c $8,95 \pm 1,99\%$ на тлі попереднього лікування. Для визначення фенотипу обстежених пацієнтів було застосовано перш за все критерій наявності або відсутності загального ожиріння (індекс маси тіла (ІМТ) $> 30 \text{ кг/м}^2$), що може поєднуватись як з нормальним, так і з підвищеним рівнем вісцерального жиру (ВЖ).

Було створено групи пацієнтів: 1– без ожиріння (без ожиріння та з надмірною масою тіла, ІМТ < 30 кг/м²; n = 72, ж/ч = 33/39); 2 – з діагностованим ожирінням (ІМТ ≥ 30 кг/м²; n = 93, ж/ч = 38/55). У межах кожної групи вперше було виділено підгрупи з нормальним (ВЖ < 12 од; n = 44/26 у групах 1 і 2) та з підвищеним (ВЖ ≥ 12 од; n = 28/67, відповідно по групах) рівнями вісцерального жиру, який визначався за допомогою методу біоімпедансу. Проаналізовано особливості показників антропометрії та композиції тіла (за методом біоімпедансу), а також характеристики вуглеводного обміну, ліпідного спектру сироватки крові, обміну сечової кислоти та гормональні показники, а саме рівні інсуліну та гормонів кори наднирникових залоз (ГКН): кортизолу та дегідроепіандростерону сульфату (ДГЕА-С) у відповідних підгрупах пацієнтів.

Згідно з початковою науковою гіпотезою, фенотип організму (антропометрично-композиційний та гормонально-метаболічний) визначається співвідношенням анаболічних та катаболічних процесів. Фенотипові ознаки, в свою чергу, залежать від балансу анаболічних/катаболічних гормонів, серед яких найважливішими є інсулін, стресовий гормон кортизол та його функціональний антагоніст ДГЕА-С. Низький анаболічний баланс (зокрема високий коефіцієнт кортизол/ДГЕА-С) призводить до дисрегуляції багатьох фізіологічних систем та порушення всіх ланок метаболізму, зокрема пуринового обміну [3].

Проведено дослідження показників продукції та екскреції сечової кислоти (СК) – кінцевого продукту метаболізму пуринів в групах пацієнтів з різними фенотипами. Рівень урикемії відображає баланс продукції та ниркової екскреції уратів та катаболічний та анаболічний шляхи регуляції [4, 5]. 91,5% обстежених пацієнтів знаходились у стані нормоурикемії (НУ), однак у 62,4% цих хворих рівень добової екскреції СК перевищував верхню межу норми, що вказує на гіперпродукцію СК впродовж доби.

Встановлено, що фенотип без ожиріння, особливо субфенотип з нормальним рівнем ВЖ супроводжувався нижчими рівнями урикемії, порівняно з особами з ожирінням, завдяки меншій реабсорбції уратів, за умов нижчих середніх концентрацій інсуліну, рівнів ВЖ та % загального жиру, що

характеризує переважно катаболічний тип метаболізму. В групі без ожиріння виявлено підвищені показники кліренсу та фракційної екскреції уратів, які, можливо, пов'язані з компенсаторним посиленням елімінації СК в ниркових каналцях. Найвищі значення гіпоксантин-гуанін-фосфорибозилтрансферази (ГГФРТ) у даній групі вказують на відносний дефіцит анаболічного шляху реутилізації.

При фенотипі ожиріння зафіксовано вищі рівні урикемії, знижені показники елімінації СК (висока реабсорбція) та вищі показники реутилізації уратів (знижене значення ГГФРТ), що асоціювалось з такими зовнішніми фенотиповими ознаками, як підвищені показники об'єму талії, товщини шкірної складки, рівні вісцерального жиру. Перелічені ознаки вказують на переважно анаболічний тип метаболізму при ожирінні, який характеризується посиленням ліпогенезу з накопиченням ліпідів у жировій тканині та посиленням синтезу пуринів *de novo* під впливом відносно високих концентрацій інсуліну [5, 6]. Високий рівень інсуліну також чинить гіпоурикозуричний ефект за рахунок впливу на експресію транспортерів уратів [7].

У пацієнтів без ожиріння більша деградація пуринів та ліполіз можуть бути зумовлені виявленими підвищеним рівнем кортизолу та зниженим – ДГЕА-С, тобто збільшенням відношення кортизол/ДГЕА-С у порівнянні з пацієнтами з ожирінням. Відносно високі рівні кортизолу в групі без ожиріння можна пов'язати із зафіксованою вищою активністю ферменту 11 β -гідроксистероїддегідрогенази (11 β -ГСД). На противагу групі осіб без ожиріння, в осіб з ожирінням переважання анаболічних процесів може бути пов'язано з відносно високими рівнями анаболічних гормонів (інсуліну та ДГЕА-С) та нижчим рівнем кортизолу. Подібні зміни визначалися і у жінок.

Аналіз отриманих даних дозволяє припустити, що у пацієнтів з різними гормонально-метаболічними фенотипами можуть переважати відповідно анаболічні або катаболічні процеси, що зумовлює різні механізми утворення та екскреції уратів. При ЦД 2 типу без ожиріння активація симпатичної нервової системи, пов'язана з хронічним стресом, може стимулювати секрецію стресових

гормонів (кортизолу, катехоламінів) та активацію контрінсулінових катаболічних процесів, зокрема ліполізу та шляхів деградації пуринів з кінцевим утворенням СК. На противагу цьому, при фенотипі ожиріння гіперпродукцію сечової кислоти може провокувати посилений синтез пуринів за умов стимульованого інсуліном ліпогенезу (особливо у випадку високих рівнів вісцерального жиру); при цьому фракційна екскреція СК може бути знижена внаслідок викликаної інсуліном посиленої реабсорбції уратів.

При кожному фенотипі для найбільш ефективної корекції метаболічних розладів необхідне застосування відповідних фармакотерапевтичних підходів, які забезпечать вплив на головні патогенетичні ланки цих порушень. Було досліджено ефективність препарату групи інгібіторів іНЗКТГ2 дапагліфлозину у корекції виявлених порушень у пацієнтів з різними фенотипами.

В осіб без ожиріння та з ожирінням після довгострокової терапії іНЗКТГ2 (12 місяців), поряд із поліпшенням глікемічного контролю та зниженням ІМТ, зафіксовано зменшення відсоткового вмісту жиру та паралельне збільшення гідратації, збільшення м'язової маси та покращання оцінки тілобудови і скелетно-вісцерального індексу у всіх підгруп пацієнтів з загальним та а\бо вісцеральним ожирінням.

Визначено позитивний вплив дапагліфлозину на показники ліпідного спектру. У підгрупі з високим ВЖ без загального ожиріння виявлено достовірне зниження ТГ та ХС-ЛПНЩ.

Хоча в обстежених пацієнтів на початку дослідження концентрація сечової кислоти перебувала в границях норми, після лікування відзначено зниження рівнів урикемії у порівнянні з початковими значеннями у групі пацієнтів з загальним ожирінням. При цьому спостерігалось підвищення кліренсу СК у всіх підгрупах пацієнтів та фракційної екскреції СК у підгрупах з підвищеним ВЖ, без суттєвих змін швидкості клубочкової фільтрації ендogenous креатиніну. Дані зміни свідчать про зниження ниркової реабсорбції СК у проксимальних каналцях в усіх підгрупах. Відомо, що урикозуричний вплив іНЗКТГ2 пов'язують із гальмуванням реабсорберів уратів GLUT9 за умов високої концентрації глюкози в

ниркових каналцях [8, 9]. Зниження рівня СК у пацієнтів з ожирінням може також пояснюватись зменшенням кількості загального і вісцерального жиру, де відбувається її продукція.

Показано, що терапія іНЗКТГ2 сприяла нормалізації балансу ГКН. Виявлено суттєву різницю у клінічному ефекті терапії іНЗКТГ2 на співвідношення концентрації кортизолу і ДГЕА-С між групами пацієнтів із фенотипом без ожиріння та з ожирінням через 12 місяців лікування іНЗКТГ2. У пацієнтів без ожиріння з переважанням катаболічного метаболізму терапія дапагліфлозином сприяла підвищенню рівня ДГЕА-С та підвищенню відношення кортизол/ДГЕА-С.

При оцінці клінічного ефекту дапагліфлозину виявлено найвираженіший вплив препарату на досліджувані параметри у пацієнтів з вісцеральним та без загального ожиріння.

У цілому, отримані результати підтверджують доцільність застосування терапії іНЗКТГ2 та її ефективність щодо оптимізації морфо-метаболічних характеристик у пацієнтів з ЦД 2 типу з різними фенотипами.

Ключові слова: цукровий діабет, ожиріння, метаболічний синдром, композиція тіла, обмін сечової кислоти, ліпідний спектр, інсулін, кортизол, дегідроепіандростерон, НЗКТГ2, дапагліфлозин, діагностика, індивідуальний підхід, серцево-судинні захворювання, глікований гемоглобін, фенотип, фармакотерапія.

SUMMARY

Prybyla O. V. Peculiarities of uric acid metabolism indices during pharmacological selective blockade with sodium-glucose transporter-2 in type 2 diabetic patients depending on the hormonal-metabolic phenotype – Qualifying research paper with manuscript rights. Dissertation for getting scientific degree of Philosophy Doctor according to the 222 – Medicine. State institution «V. P. Komissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Science».

The aim of the dissertation was to investigate the peculiarities of uric acid metabolism in patients with type 2 diabetes depending on the phenotypes of obesity under the conditions of therapy with dapagliflozin.

The relevance of the problem is determined by the fact that dysmetabolic conditions, which include T2D, have become a significant medical and social problem in the modern world, in particular due to the development of associated chronic complications that reduce the quality of life, increase the risk of hospitalization and mortality in population. Despite the significant progress achieved in the study of the molecular mechanisms of metabolic disorders in type 2 diabetes, insufficient attention is paid to uric acid (UA) metabolism disorders, which is one of the manifestations of insulin-resistant (metabolic) syndrome (MS), and play an important role in the pathogenesis of T2DM, cardiovascular diseases (CVD), and activation of sympathetic adrenal system [2, 3].

165 patients with type 2 diabetes were examined (71 women and 94 men, aged from 32 to 82 years, duration of diabetes from 1 to 32 years), without significant impairment of renal function and severe CVD, who had poor T2D compensation ($HbA1c \geq 6.1\%$) during previous treatment. To determine the phenotype of the examined patients, we used, first of all, the criterion of the presence or absence of general obesity ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$), which can be combined with both normal and elevated levels of visceral fat (VF). Groups of patients were formed: 1 – non-obese ($BMI < 30 \text{ kg/m}^2$; $n = 72$, $w/m = 33/39$); 2 – diagnosed obesity ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$;

n = 93, w/m = 38/55). Within each group, subgroups were distinguished with a normal level of visceral fat (VF < 12 units), n = 44/26 in groups 1 and 2, and subgroup with increased (VF ≥ 12 units), n = 28/67, respectively. The peculiarities of anthropometric and body composition indices (by bioimpedance method), as well as the characteristics of carbohydrate metabolism, serum lipid spectrum, uric acid metabolism and hormonal parameters, namely the levels of insulin and glucocorticoids: cortisol and dehydroepiandrosterone (DHEA-S) in the groups of patients, were analyzed.

According to our hypothesis, the phenotype of the organism (anthropometric-compositional and hormonal-metabolic aspects) is determined by the equilibrium of anabolic and catabolic processes. Phenotypic characteristics, in turn, depend on the balance of anabolic/catabolic hormones, among which the most important are the insulin and the stress hormone cortisol, and its functional antagonist DHEA-S. A low anabolic balance (especially a high cortisol/DHEA-S ratio) leads to dysregulation in many physiological systems and violation of all links of metabolism, in particular, purine metabolism [3].

We conducted a study of indices of production and excretion of UA, the final product of purine metabolism in groups of patients with different phenotypes. The level of uricemia reflects the balance of production and renal excretion of urates, which are regulated by a neurohormonal pathway through the regulation of gene expression of the corresponding enzymes. The catabolic pathway of UA production depends on purines degradation and oxidation (by xanthine oxidase) with formation of UA. The anabolic pathway is represented by de novo purine synthesis (dependent on the process of fatty acid synthesis), and the «storage pathway» (dependent on the activity of the enzyme hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HGFRT) [4,5 Goossens 2017]. 91,5% of the examined patients were in normouricemic state (NU), while in 62,4% of patients the level of daily UA excretion exceeded the upper limit of the norm, which indicates UA hyperproduction during the day.

It was found that the non-obese phenotype was accompanied by lower levels of uricemia compared to obese individuals, due to lower urate reabsorption, under conditions of lower mean insulin concentrations, lower VF and total fat % levels, which

characterizes predominantly catabolic type of metabolism. In group 1, an increased level of UA clearance and urate fractional excretion were found, which possibly related to a compensatory increase in the elimination of UA in the renal tubules. The highest values of HGFRT in this group indicates a relative deficiency of the anabolic pathway of reutilization.

In the obese phenotype, higher levels of uricemia, reduced rates of UA elimination (high reabsorption), and higher rates of urate reutilization (reduced HGFRT value) were recorded, which was associated with such external signs as increased waist, skinfold thickness, and VF levels. The listed signs indicate predominantly anabolic type of metabolism in obesity, which is characterized by increased lipogenesis with lipids accumulation in adipose tissue and increased de novo purines synthesis under the influence of relatively high concentrations of insulin [5, 6,]. A high level of insulin also exerts a hypouricosuric effect by influencing the expression of urate transporters [7].

In non-obese patients, higher purine degradation and lipolysis may be due to the elevated cortisol and decreased DHEA-S levels, i.e., an increase in the cortisol/DHEA-S ratio compared to obese patients. Relatively high levels of cortisol in the non-obese group can be attributed to the higher activity of the enzyme 11 β -GSD. In contrast to the group of non-obese individuals, the predominance of anabolic processes in obese individuals may be associated with relatively high levels of anabolic hormones (insulin and DHEA-S) and lower levels of cortisol.

Analysis of the obtained data suggests that in patients with obese and non-obese phenotypes, anabolic or catabolic processes, respectively, may predominate, which leads to different mechanisms of urate formation and excretion. According to our hypothesis, in type T2DM without obesity, stress-associated activation of the sympathetic nervous system can stimulate stress hormones (cortisol, catecholamines) secretion, as well as the activation of anti-insulin catabolic processes, in particular, lipolysis and purine degradation pathways with the final UA formation. In contrast, in the obesity phenotype, UA hyperproduction can be provoked by increased purine synthesis under the conditions of insulin-induced lipogenesis (especially in the case of high levels of VF); at the same time, the UA fractional excretion can be reduced due to

increased reabsorption of urates caused by insulin. With each phenotype, the most effective correction of metabolic disorders requires the use of appropriate pharmacotherapeutic approaches that will ensure an impact on the main pathogenetic links of these disorders. We investigated the effectiveness of sodium-dependent glucose cotransporter-2 (iSGLT2is) in the correction of detected disorders in patients with various phenotypes.

It has been shown that in non-obese and obese subjects after long-term treatment with SGLT2i (12 months), there was a decrease in body fat percentage and a parallel increase in hydration, an increase in muscle mass, and an improvement of body composition and skeletal / visceral index along with improvements in glycemic control and a decrease in BMI.

A positive effect of dapagliflozin on the parameters of the lipid spectrum was determined. A significant decrease in TG was found in the non-obese subgroup with high VF, and a trend was observed in both subgroups with obesity.

Although serum UA concentration was within the normal range in the examined patients at the beginning of the study, after treatment, a decrease in uricemia levels in subgroups with obesity. At the same time, an increase in UA clearance and fractional UA excretion was observed, without significant changes in the rate of glomerular filtration of endogenous creatinine. These changes indicate a decrease in renal SC reabsorption in the proximal tubules. It is known that the uricosuric effect of SGLT2i is associated with the inhibition of urate reabsorbers GLUT9 under high glucose concentration in the renal tubules [8, 9]. A decrease in UA levels in obese patients can also be explained by a decrease in the amount of general and especially visceral fat, where UA production occurs.

It was shown that SGLT2i therapy contributed to the normalization of the GC balance. A significant difference in the clinical effect of 12-months SGLT2i therapy on the cortisol and DHEA-S ratio between groups of patients with a non-obese and obese phenotype was revealed. In non-obese patients, dapagliflozin therapy increased the level of DHEA-S and the cortisol/DHEA-S ratio. Positive metabolic effects in patients with an obese phenotype are obviously associated with improving carbohydrate and lipid

metabolism and body composition. The greatest clinical effect was at subgroup with visceral fat without obesity/

In general, the obtained results confirm the feasibility of using SGLTi therapy and confirm effectiveness in optimizing of morpho-metabolic characteristics in T2DM patients with different phenotypes.

ЗМІСТ

| | |
|---|----|
| Перелік умовних позначень, символів, одиниць, скорочень і термінів ... | 14 |
| Вступ | 16 |
| Розділ 1. Огляд літератури | 32 |
| 1.1. Сучасні уявлення про особливості порушення обміну сечової кислоти при цукровому діабеті 2 типу та її роль у розвитку хронічних ускладнень..... | 32 |
| 1.2. Вплив інгібіторів НЗКТГ2 на гормонально-метаболічні показники хворих на цукровий діабет 2 типу | 42 |
| 1.3. Поняття «фенотип» у розрізі ендокринної патології | 48 |
| Розділ 2. Матеріали та методи дослідження | 53 |
| 2.1. Загально-клінічні методи дослідження | 53 |
| 2.2. Загальна характеристика груп пацієнтів і дизайн дослідження | 62 |
| Розділ 3. Особливості обмінних порушень та анаболічно-катаболічного балансу залежно від композиційного та метаболічного фенотипу у хворих на цукровий діабет 2 типу | 65 |
| 3.1. Морфометричні показники (антропометрія та композиція тіла) | 66 |
| 3.2. Особливості метаболічних показників у хворих на ЦД 2 типу в залежності від фенотипу | 71 |
| 3.2.1. Характеристика показників вуглеводного обміну | 71 |
| 3.2.2. Характеристика показників ліпідного обміну | 73 |
| 3.3. Характеристика показників обміну СК у групах пацієнтів із різним ступенем загального та абдомінального ожиріння | 75 |
| 3.4. Співвідношення рівнів кортизолу та ДГЕА-С залежно від наявності загального і вісцерального ожиріння | 79 |
| Розділ 4. Антропометричні та композиційні параметри пацієнтів із різними фенотипами у динаміці лікування НЗКТГ2..... | 86 |
| 4.1. Антропометричні показники | 87 |
| 4.2. Показники композиції тіла | 90 |

| | |
|--|-----|
| Розділ 5. Дослідження показників вуглеводного, ліпідного, пуринового обмін та секреції гормонів кори наднирникових залоз у пацієнтів із різними фенотипами в динаміці лікування інгібітором НЗКТГ2 (дапагліфлозином) | 99 |
| 5.1 Показники вуглеводного обміну | 99 |
| 5.2. Показники ліпідного спектру сироватки крові | 102 |
| 5.3. Показники продукції та екскреції сечової кислоти | 109 |
| 5.4. Баланс гормонів кори наднирникових залоз у хворих із різними фенотипами в динаміці терапії дапагліфлозином | 116 |
| Аналіз та узагальнення отриманих результатів | 122 |
| Висновки | 136 |
| Практичні рекомендації. Наукова новизна..... | 138 |
| Список використаних джерел | 140 |

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

| | |
|--|---|
| 11 β -ГСД – 11 β -гідроксистероїд-дегідрогеназа; | МНЗНМ – фенотип метаболічно нездоровий з нормальною масою тіла; |
| АГ – артеріальна гіпертензія; | МНЗО – фенотип метаболічно нездоровий з ожирінням; |
| ВЖ – вісцеральний жир; | МС – метаболічний синдром; |
| ГГА – гіпоталамо-гіпофізарно-адреналова система/вісь; | НЗКТГ2 – натрій-залежний котранспортер глюкози 2 типу; |
| ГГФРТ – гіпоксантин-гуанін-фосфорибозилтрансфераза; | НУ – нормоурикемія; |
| ГКН – гормони кори наднирникових залоз; | ОТ – об’єм талії; |
| ДГЕА-С – дегідроепіандростерону сульфат; | САС – симпато-адреналова система; |
| ДЛП – дисліпопротеїнемія; | СК – сечова кислота; |
| ЗХС – загальний холестерин; | СКГ – субклінічний (функціональний) гіперкортицизм; |
| ІМТ – індекс маси тіла; | СНС – симпатична нервова система; |
| іНЗКТГ2 – інгібітор натрій-залежний котранспортер глюкози-2; | ССЗ – серцево-судинні захворювання; |
| ІР – інсулінорезистентність; | ТГ – тригліцериди; |
| КО – ксантинооксидаза; | ФЕУ – фракційна екскреція уратів; |
| ЛПВЩ – ліпопротеїни високої щільності; | ФРПФ – 5-фосфорибозил- α -1-пірофосфат; |
| ЛПДНЩ – ліпопротеїни дуже низької щільності; | ХС – холестерин; |
| ЛПНЩ – ліпопротеїни низької щільності; | ХС-ЛПВЩ – холестерин ліпопротеїнів високої щільності; |
| МЗНМТ – фенотип метаболічно здоровий із нормальною масою тіла; | ХС-ЛПДНЩ – холестерин ліпопротеїнів дуже низької щільності; |
| | ХС-ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїнів низької щільності; |
| | ЦД – цукровий діабет; |

HbA1c – глікований гемоглобін;

HOMA IR – Homeostatic Model
Assessment of Insulin Resistance
(модель базального гомеостазу) –
коефіцієнт інсулінорезистентності.

ВСТУП

Актуальність теми. На підставі результатів багаторічних досліджень Всесвітня організація охорони здоров'я та інші неурядові медичні організації визначили, що близько 74% причин смерті пов'язані з неінфекційними захворюваннями, зокрема ЦД 2 типу та серцево-судинною патологією, в розвитку яких провідними факторами є інсулінорезистентність/гіперінсулінемія та відкладення вісцерального жиру [1, 10]. Доведено, що наявність загального ожиріння є незалежним чинником ризику формування цілої низки так званих дисметаболических станів. За даними клінічних спостережень визначено, що надлишок вісцерального жиру може виникати не лише у гладких осіб, а й у людей худорлявої статури.

На сьогодні описано ряд фенотипів ожиріння, які відрізняються за кластерами обмінних порушень і співвідношенням підшкірної та вісцеральної жирової тканини: «метаболічно здорові» та «метаболічно нездорові» [4, 11]. Використання зазначеної класифікації дозволило краще стратифікувати пацієнтів щодо ризику серцево-судинних захворювань.

В цілому відомо, що фенотип людини є сукупністю ознак, сформованих на основі успадкованих генетичних факторів під впливом зовнішніх чинників, що зумовлюють стійкі епігенетичні (позагенетичні) модифікації експресії генів [12–15]. Останнім часом в колі науковців лунає думка, щодо доцільності зосередження дослідницьких зусиль у визначенні біомаркерів фактичного метаболічного стану, характерного для певного фенотипу, що, в свою чергу, дозволило б точніше передбачати розвиток ускладнень основного захворювання, виникнення супутньої патології, а також розробити індивідуальний план лікування пацієнтів із надлишком вісцерального жиру. Так, у сучасних дослідженнях рівень урикемії використовується поряд з іншими характеристиками метаболічного фенотипу [16–18]. До того ж, порушення обміну сечової кислоти вважають одним з незалежних чинників розвитку

гіперінсулінемічного синдрому, ЦД 2 типу, кардіоваскулярних захворювань, ураження нирок.

Встановлено, що реалізація пуринового обміну має два ключових механізми: анаболічний (синтез пуринів, стимульований біосинтезом жирних кислот і тригліцеридів під дією інсуліну, та «шлях зберігання» за участі ферменту ГГФРТ) та катаболічний (деградація пуринових основ до СК, що каталізується ферментом ксантиноксидазою) [5, 6]. Проте не відомим залишаються питання: порушення яких саме метаболічних шляхів обміну СК можуть брати участь у формуванні метаболічних фенотипів та чи відрізняються ці зміни з-поміж пацієнтів з різним конституційним складом тіла.

Відомо, що для ЦД патогномонічним є не лише неадекватна секреція та порушення периферичної рецепції інсуліну, а й дисбаланс стероїдних гормонів (статевих стероїдів та їх попередників), тобто спостерігаються зміни у анаболічному та катаболічному шляхах метаболізму. Доведено, що інсулін є активатором анаболічних ферментативних шляхів, сприяє ліпогенезу, синтезу пуринів, депонуванню жиру, а також бере участь у регуляції експресії уратних транспортерів та реабсорберів (зокрема URAT1, GLUT9) у ниркових каналцях, завдяки чому інсулін має антиурикозуричну дію [2, 19, 24, 25]. Показано також, що у хворих на ЦД в умовах хронічного стресу виникає низка клініко-метаболічних змін, подібних до синдромів ендогенного та екзогенного функціонального гіперкортицизму, зокрема спостерігається дерегуляція гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової (ГГА) осі та збільшення катаболічної дії кортизолу, що проявляється активацією прозапальних адипокінів та каскадом біохімічних порушень та змін композиції тіла.

Встановлено, що дегідроепіандростерон є природним функціональним «антистресовим» гормоном, який, на противагу кортизолу, має анаболічні ефекти, активуючи антиглюкокортикоїдну активність у жировій тканині та мозку, зменшення вироблення прозапальних цитокінів. [11, 20, 21, 23, 26, 27]. Проте, слід наголосити, що дотепер роль функціональної дисфункції ГГА у формуванні метаболічних фенотипів залишається мало дослідженою проблемою.

Враховуючи описане, вважається перспективним дослідження впливу новітньої групи цукрознижуючих засобів - інгібіторів натрій-залежних котранспортерів глюкози-2, щодо їх можливості брати участь у механізмах фенотипової мінливості. Згідно даним літератури груповий терапевтичний ефект іНЗКТГ2 пов'язаний із зниженням рівня сечової кислоти в сироватці крові та сприятливим впливом на прояви специфічної кардіоміопатії, спричиненої хронічним гіперкортицизмом [26, 27]. Однак, достеменно не виявлені механізми, за допомогою яких іНЗКТГ-2 впливають на гормонально-метаболічні маркери різних субфенотипів ожиріння при цукровому діабеті 2 типу.

Отже, залишається недостатньо вивченою важливість визначення порушень обміну СК, композиції тіла та гормонального статусу у хворих на ЦД 2 типу з метою виокремлення гормонально-метаболічних фенотипів з метою персоналізації призначення іНЗКТГ2.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Тема дисертації виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт відділу клінічної фармакології та фармакотерапії ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України» у рамках виконання тем, затверджених Президією НАМН України:

1. НДР № 514 «Розробка персоналізованих підходів у діагностиці та фармакотерапії цукрового діабету 2 типу» (2016–2018 рр., № держреєстрації 0116U002164),

2. НДР № 528 «Дослідити гормонально-метаболічні показники та особливості фармакотерапії у хворих на цукровий діабет 2 типу з нормальною масою тіла» (2019–2021 рр., № держреєстрації 0118U002164),

3. НДР № 538 «Дослідити фенотипові гормонально-метаболічні особливості застосування інкретиноміметиків та інгібіторів натрій залежного ко-транспортеру глюкози-2 у хворих на цукровий діабет 2 типу у постковідному періоді» (2022–2024 рр., № держреєстрації 0122U000419). Автор є співвиконавцем вказаних науково-дослідних робіт.

Мета дослідження

Дослідити особливості обміну сечової кислоти у хворих на цукровий діабет 2 типу в залежності від фенотипів ожиріння на тлі терапії дапагліфлозином.

Завдання дослідження

1. Встановити особливості композиції тіла та ліпідного обміну, як диференційно-діагностичних критеріїв формування гормонально-метаболических фенотипів у хворих на ЦД 2 типу.

2. Визначити фенотипові прояви впливу анаболічних та катаболічних гормонів (інсуліну, ДГЕА-С, кортизолу), а також показники ферменту 11 β -ГСД та відношення кортизол/ДГЕА-С.

3. Охарактеризувати превалюючі гормонально-метаболическі та ниркові механізми порушення метаболізму СК залежно від вмісту загального та вісцерального жиру.

4. Провести аналіз показників продукції, ниркової екскреції СК (рівень урикемії, добова екскреція СК, кліренс і фракційна екскреція уратів) та активності ГГФРТ при довгостроковому застосуванні іНЗКТГ2 (дапагліфлозину).

5. Дослідити відмінності терапевтичного ефекту дапагліфлозину на показники композиційного складу тіла, вуглеводного та ліпідного обмінів у пацієнтів з різними метаболічними фенотипами.

6. Визначити особливості змін рівнів інсуліну, ДГЕА-С, кортизолу та їх співвідношення у хворих на цукровий діабет залежно від фенотипових особливостей на тлі лікування іНЗКТГ2.

Об'єкт дослідження – гормонально-метаболическе фенотипування у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу, клінічний ефект довготривалої терапії дапагліфлозином.

Предмет дослідження – пуриновий обмін, ліпідний обмін, анаболічно-катаболічний статус пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу, обмін сечової кислоти

на тлі терапії інЗКТГ2.

Методи дослідження:

- загальноклінічні (загальне обстеження пацієнтів та збір анамнезу), антропометричні (маса тіла, зріст, об'єм талії);
- біоімпедансний аналіз композиції тіла (вміст загального та вісцерального жиру, м'язова та кісткова маса, гідратація, базальний метаболізм);
- біохімічні (визначення ліпідного спектру сироватки крові, рівнів глікемії та HbA1c, концентрації сечової кислоти і креатиніну в сироватці крові та добовій сечі);
- гормональні (концентрації інсуліну, кортизолу, ДГЕА-С, 11 β -СДГ);
- статистичні (оцінка достовірності отриманих результатів).

Наукова новизна одержаних результатів

1. Вперше проведено комплексне дослідження особливостей обміну сечової кислоти у взаємозв'язку з гормонально-метаболічними показниками у хворих на ЦД 2 типу з різними фенотипами, що дало можливість визначати фактичний метаболічний стан досліджуваних груп пацієнтів.

2. Вперше встановлено особливості конституційних параметрів складу тіла за наявності різних фенотипових рис у обстежуваних пацієнтів за допомогою методу біоімпедансу. Пацієнти з ІМТ < 30 кг/м² та надлишком вісцерального жиру відрізняються від відповідних підгруп осіб з ІМТ > 30 кг/м² нижчим рівнем вісцерального жиру, м'язової та кісткової маси, метаболічного віку

3. Вперше показано, що порушення обміну СК мають особливості у хворих на ЦД 2 типу з різними фенотипами. У пацієнтів без ожиріння з та без вісцерального жиру спостерігається підвищення показників елімінації уратів (кліренсу СК, фракційної екскреції СК), розрахункового показника ГГФРТ порівняно з аналогічними показниками у відповідних підгрупах осіб з ожирінням.

4. Вперше продемонстровано обернено пропорційну кореляцію між рівнем урикемії та фракційною екскрецією уратів при ожирінні незалежно від рівня ВЖ. Високий рівень останнього асоціювався з підвищенням урикемії та добової екскреції СК незалежно від фенотипових особливостей обстежуваних.

5. Вперше відзначено вищий рівень катаболічного стресового гормону кортизолу та нижчі рівні ДГЕА-С та інсуліну, що вказує на переважно катаболічну спрямованість метаболічних процесів у осіб з загальним ожирінням незалежно від рівня вісцерального жиру.

6. Вперше доведено, що довгострокова терапія іНЗКТГ2 сприяла зниженню рівня урикемії на тлі відсутності змін швидкості клубочкової фільтрації за рахунок підвищення кліренсу СК і фракційної екскреції СК особливо за наявності ожиріння.

7. Встановлено, що найсильніший клінічний ефект відносно корекції показників обміну сечової кислоти (рівня СК, кліренса СК, фракційної елімінації уратів) на тлі терапії дапагліфлозину спостерігається у пацієнтів без загального ожиріння, але з надлишком вісцерального жиру.

Практичне значення одержаних результатів

1. Рекомендовано проводити оцінку композиційного складу тіла методом біоімпедансу (кількості вісцерального та підшкірного жиру, ступеню гідратації, рівня м'язової та кісткової маси, базального метаболізму), а також показників інсуліну, ДГЕА-С, кортизолу у сироватці крові, що дозволить встановити анаболічну та катаболічну спрямованість метаболічних процесів у хворих на цукровий діабет 2 типу з різними фенотипами ожиріння.
2. З метою розширення уявлення щодо фактичного метаболічного стану та прогнозування ризику серцево-судинних ускладнень рекомендовано визначення показників продукції й екскреції СК у пацієнтів з різним ступенем загального та вісцерального ожиріння.
3. Проведене клінічне дослідження дозволяє рекомендувати пацієнтам за

наявності надлишку ВЖ, призначення терапії дапагліфлозином 10 мг, що сприятиме як зменшенню ступеня загального та абдомінального ожиріння так і корекції показників обміну сечової кислоти, зокрема рівня сечової кислоти, кліренсу СК, фракційної екскреції уратів.

Основна гіпотеза даного дослідження полягає у тому, що головні фенотипи, які зустрічаються у пацієнтів з ЦД 2 типу (з відсутністю або наявністю загального ожиріння), відрізняються за балансом анаболічних і катаболічних процесів, що визначає різну патофізіологічну основу морфологічних та гормонально-метаболічних порушень при цих фенотипах. Обидва фенотипи характеризуються станом інсулінорезистентності і дисліпідемією та можуть супроводжуватись нормальним або підвищеним рівнем ВЖ.

На основі отриманих даних, у худорлявих пацієнтів можна відзначити переважно катаболічний тип метаболізму, що зумовлює відносно низькі рівні загального та вісцерального жиру, м'язової та кісткової маси, на відміну від пацієнтів з ожирінням, в яких переважали анаболічні процеси з посиленням утворенням і депонуванням ліпідів, здебільшого у підшкірній жировій тканині.

Ці відмінності композиції тіла можна пов'язати з особливостями гормонального профілю. Фенотип без ожиріння супроводжувався відносно високими (субклінічними) рівнями стресового катаболічного гормону кортизолу, секреція якого пов'язана з гіперактивацією САС. При цьому відзначено знижені рівні анаболічного гормону ДГЕА-С, що зумовило значне зниження відношення кортизол/ДГЕА-С. Фенотип з ожирінням, навпаки, відрізнявся нижчими рівнями кортизолу та відносно високими рівнями анаболічних чинників – інсуліну й ДГЕА-С, що може сприяти ліпогенезу і біосинтезу пуринів.

Не виключається, що при різних фенотипах продукція та екскреція СК залежать від різних механізмів. При фенотипі без ожиріння утворення СК відбувається переважно за рахунок катаболізму (деградації) пуринів до кінцевого продукту – СК. При ожирінні, на тлі підвищення інсулінемії, ДГЕА-С та

активності шляху зберігання пуринів, посилення ліпогенезу сприяло біосинтезу пуринів *de novo* і наступному окисненню їх надлишку з утворенням тієї ж СК. Вищі рівні інсуліну також сприяють реабсорбції уратів у ниркових каналцях шляхом стимуляції експресії генів транспортерів уратів URAT9.

Особистий внесок автора. Здобувачем самостійно виконано патентно-інформаційний пошук та проаналізовано значний об'єм наукової літератури за темою наукового дослідження, спільно з науковим керівником визначено мету і завдання дослідження. Дисертантом самостійно проведено первинне обстеження та підбір пацієнтів згідно критеріїв включення і виключення, антропометричні та композиційні виміри, збір біохімічних даних; сформовано групи пацієнтів у залежності від наявності загального ожиріння і підгрупи хворих з нормальним або підвищеним рівнем ВЖ; здійснено призначення протидіабетичної терапії, організовано консультування пацієнтів, контроль за виконанням призначеного лікування та спостереження в динаміці лікування. Проведено статистичну обробку одержаних результатів, узагальнення та науковий аналіз отриманих даних, сформульовано основні положення і висновки для наукових публікацій, підготовку матеріалів до друку, доповідей на конференціях, виступів на конференціях, виконано написання дисертаційної роботи.

Об'єм і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 165 сторінках друкованого тексту, складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, 4-х розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, практичних рекомендацій, списку літератури, який включає 240 джерел. Робота ілюстрована 23 таблицями та 21 рисунком.

Апробація результатів дисертації. Результати досліджень та основні положення дисертаційної роботи доповідалися, обговорювалися і отримали позитивну оцінку спеціалістів на спеціалізованих наукових конференціях і

з'їздах.

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 33 наукові праці, з яких 5 - у фахових наукових журналах категорії А та 2 – у журналах категорії В, 5 - в іноземних журналах, індексованих в інших наукометричних базах, 20 публікацій у збірниках доповідей конгресів і науково-практичних конференцій, 7 усних і стендових доповідей на конференціях, отримано патент України на корисну модель.

ПЕРЕЛІК ДРУКОВАНИХ РОБІТ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЙНОЇ РОБОТИ

Патент на корисну модель

1. Прибила ОВ. Патент України на корисну модель № 133565 «Спосіб оцінки ефективності корекції порушень обміну сечової кислоти у хворих на ЦД 2 типу на фоні лікування інгібіторами SLGT-2».

Статті в журналах категорії А.

1. Прибила О, Зінич О, Кушнарєва Н, Ковальчук А, Корпачев В, Шупрович А, Шишкань-Шишова К. Особливості показників обміну сечової кислоти у чоловіків і жінок із цукровим діабетом 2 типу в залежності від фенотипу. *Problems of Endocrine Pathology*.2022; 79 (1): 57–64. <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2022.1.08>

2. Кушнарєва Н, Зінич О, Прибила О, Ковальчук А, Корпачев В, Шишкань-Шишова К. Аналіз жирнокислотного спектру вільних жирних кислот сироватки крові та показників ліпідів у хворих на цукровий діабет 2 типу як складова метаболомічного профілювання при терапії дапагліфлозином. *Проблеми ендокринної патології*. 2022; 79(3): 27-34. <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2022.3.04>

3. Зінич О, Шупрович А, Прибила О, Кушнарѡва Н, Ковальчук А, Корпачев В, Шишкань-Шишова К. Особливості анаболічно-катаболічного балансу пуринів у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу з різним метаболічним фенотипом. Проблеми ендокринної патології. 2023; 80 (1): 22–29.

<https://doi.org/10.21856/j-PEP.2023.1.03>

4. Prybyla O, Zynych O, Kushnarova N, Kovalchuk A, Shyshkan-Shyshova K. Визначення функціональної активності надниркових залоз у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу з різними гормонально-метаболічними фенотипами. Міжнародний ендокринологічний журнал. – *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal*. 2023; 19 (2): 94–99.<https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.2.2023.1252>

Моностагті у журналах, індєксованих в наукометричній базі SCOPUS.

1. Prybyla O. Pharmacokinetic characteristics and morphometric effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in men and women with type 2 diabetes mellitus (literature review and own results). *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2021; 17 (4): 293–303. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.17.4.2021.237342>

Статті в журналах категорії Б.

1. Прибила О, Зінич О, Корпачев В, Кушнарѡва Н, Ковальчук А, Гуріна Н, Шупрович А. Клінічне фенотипування хворих на цукровий діабет 2-го типу: конституційні, антропометричні, метаболічні маркери різних фенотипів. *Український медичний часопис*. 2020; 3(2): 137. <https://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.137.182448>

2. Зінич О, Шупрович А, Кушнарѡва Н, Прибила О, Ковальчук А, Гуріна Н, Корпачев В. Показники композиції тіла та обміну сечової кислоти, які маркери метаболічного фенотипу чоловіків із нормоурикемією, хворих на

цукровий діабет 2 типу. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2020; № 4: 50–60. <https://doi.org/10.30978/CEES-2020-4-50>

Статті в інших іноземних журналах

1. Кушнарєва НН, Зинич ЛВ, Ковальчук АВ, Прибила ОВ, Шишкань-Шишова ЕА. The influence of therapy with incretinometics and glyflosins on the function of alpha and beta cells of the pancreas in patients with type 2 DM. World Science, 2021; 3: 64. https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/30032021/7507
2. Кушнарєва НМ, Корпачев ВВ, Корпачева-Зінич ОВ, Гуріна НМ, Прибила ОВ. Відношення кортизол/ДГЕА-С та показники ліпідного профілю сироватки крові хворих на цукровий діабет 2 типу з різним індексом вісцерального ожиріння. Science Rise. 2016; 3 (18): 19–25. DOI: <https://doi.org/10.15587/2313-8416.2016.59277>
3. Kushnarova N, Zynych O, Kovalchuk A, Prybyla O, Shyshkan-Shyshova K. Mechanisms of the influence of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on ldl receptor function and cardiovascular risk in type 2 DM (literature review). World Science; 2022; 5: 77. https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/30092022/7872
4. Prybyla OV, Zynych OV, Kushnarova NM, Kovalchuk AV, Korpachev VV, Shuprovych AA, Shyshkan-Shyshova KO. Metabolic changes in women and men with type 2 dm on ISLGT-2 treatment. World Science. 2022; 2: 74. https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/28022022/7777
5. Корпачев В, Зінич О, Кушнарєва Н, Прибила О, Ковальчук А. Застосування інгібіторів SGLT-2 для корекції проявів гіперурикемії та ниркової дисфункції у хворих на цукровий діабет 2 типу. World Science A. 2019, 47 (35): 45–52.

ПЕРЕЛІК ВИСТУПІВ НА КОНФЕРЕНЦІЯХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЙНОЇ РОБОТИ

Усні доповіді

1. Зінич ОВ, Прибила ОВ. Пуття замало. Чому? Науково практична конференція «Актуальні питання ендокринології та ендокринної хірургії», 5 жовтня 2019 р.

2. Зінич ОВ, Прибила ОВ. Метаболічне фенотипування – важлива задача. Тягар ожиріння: рекомендацій багато, а діагностиці ЦД 2 типу», ІХ з'їзд ендокринологів України, м. Харків, 21 листопада 2019 р.

3. Shuprovich A, Zynych O, Prybyla O, Kushnareva N, Kovalchuk A, Korpachev V. Indices of uric acid metabolism as marker of anabolic - catabolic balance in men and women with type 2 diabetes with different phenotypes. За тезами indices of uric acid metabolism as marker of anabolic - catabolic balance in men and women with type 2 diabetes with different phenotypes. Short oral discussion on EASD-2021.

Стендові доповіді

1. Прибила ОВ. Конституційні, гормональні та метаболічні маркери фенотипів з ожирінням та без ожиріння у хворих на ЦД 2 типу. BioMedTalks. 2019; 16: 10.

2. Prybyla O. Metabolic phenotyping: is it so important? E-poster (abstract), 18th International Conference on Metabolomics and Proteomics of young researchers, October 21–22, 2020.

3. Прибила ОВ. Особливості композиції тіла, показників ліпідного комплексу у хворих на цукровий діабет 2 типу в залежності від маси тіла та рівня вісцерального ожиріння. Науково-практична конференція з міжнародною участю «YOUNG SCIENCE 3.0» (м. Київ, 26 березня 2021 року).

4. Прибила ОВ. Особливості гормонального і метаболічного профілю у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу в залежності від фенотипу ожиріння та рівня вісцерального жиру. Науково-практична конференція з міжнародною участю «YOUNG SCIENCE 4.0» (м. Київ, 30 травня 2022 р.).

5. Прибила ОВ, Зінич ОВ, Кушнарєва НМ, Ковальчук АВ, Шишкань-Шишова КО, Шупрович АА. Кардіовазопротекторні та морфо-метаболічні ефекти інгібіторів натрій-залежних котранспортерів глюкози-2 у хворих на цукровий діабет 2-го типу залежно від фенотипу. XXIV Національний Конгрес Кардіологів України. Київ, 19–22.09.2023.

Тези доповідей

1. Кушнарєва НМ, Зінич ОВ, Ковальчук АВ, Прибила ОВ, Шишкань-Шишова КО. Корекція показників композитної будови тіла та ранніх проявів ниркової дисфункції у хворих на цукровий діабет 2 типу при застосуванні інкретиноміметиків та інгібіторів натрій-глюкозного транспортера. Проблеми ендокринної патології. Спеціальний випуск. – Тези доповідей ІХ з'їзду ендокринологів України, що присвячений 100-річному ювілею ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», 19–22 листопада 2019 р., Харків, 2019: 177–178.

2. Прибила ОВ, Зінич ОВ, Кушнарєва НМ, Ковальчук АВ, Шишкань-Шишова КО. Особливості композиційних та біохімічних показників пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу в залежності від метаболічного фенотипу. Проблеми ендокринної патології. Спеціальний випуск. – Тези доповідей ІХ з'їзду ендокринологів України, що присвячений 100-річному ювілею ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», 19–22 листопада 2019 р., Харків, 2019: 208–209.

3. Прибила ОВ, Кушнарєва НМ, Ковальчук АВ, Зінич ОВ. Морфометричні особливості чоловіків, хворих на цукровий діабет 2 типу з та без

ожиріння. Тези III конгресу з міжнародною участю «Людина та ліки» –Україна, 21–22 травня 2020 р.: 24.

4. Шупрович АА, Кушнар'ова НМ, Прибила ОВ, Зінич ОВ. Показники обміну сечової кислоти та ліпідного спектру як метаболічні маркери фенотипових особливостей чоловіків, хворих на цукровий діабет 2 типу. Тези XVII міжнародної наукової конференції студентів, молодих вчених та фахівців «Актуальні питання сучасної медицини». 2020: 268–269.

5. Прибила ОВ, Зінич ОВ, Шишкань-Шишова КО. Особливості композиції тіла, показників ліпідного комплексу у хворих на цукровий діабет 2 типу в залежності від маси тіла та рівня вісцерального ожиріння. Збірник матеріалів науково-практичної конференції з міжнародною участю «YOUNG SCIENCE 3.0» (в онлайн режимі) (м. Київ, 26 березня 2021 року): 105–107.

6. Prybyla O. Metabolic phenotyping: is it so important? e-poster (abstract), 18th International Conference on Metabolomics and Proteomics of young researchers, October 21–22, 2020.

7. Prybyla O, Zynych O, Korpachev V, Kushnarova N, Kovalchuk A, Shuprovich A. The hormonal-metabolic phenotype and body composition of men and women with type 2 diabetes mellitus depending on abdominal and visceral obesity. Збірник наукових праць ЛОГОΣ. 11.06: 62.

8. Shuprovich A, Zynych O, Prybyla O, Kushnareva N, Kovalchuk A, Korpachev V. Indices of uric acid metabolism as marker of anabolic - catabolic balance in men and women with type 2 diabetes with different phenotypes. EASD-2021.

9. Прибила ОВ, Зінич ОВ, Кушнар'ова НМ, Ковальчук АВ, Корпачев ВВ, Шишкань-Шишова КО, Шупрович АА. Особливості гормонального і метаболічного профілю у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу в залежності від фенотипу ожиріння та рівня вісцерального жиру. Науково-практична конференція з міжнародною участю «YOUNG SCIENCE 4.0» (м. Київ, 30 травня 2022 року): 110–111.

10. Прибила ОВ, Зінич ОВ, Кушнар'ова НМ, Ковальчук АВ, Корпачев ВВ. Особливості анаболічно-катаболічного балансу в чоловіків і жінок із цукровим

діабетом 2 типу залежно від гормонально-метаболического фенотипу. III Int. conference «An integrated approach to science modernization: methods, models and multidisciplinary» III міжнародна науково-практична конференція. 29.04.2022 Вінниця, ukr - Відень, ауг 12–13: 632–636.

11. Прибила ОВ, Зінич ОВ, Кушнарєва НМ, Ковальчук АВ, Корпачев ВВ. Особливості анаболічно-катаболічного балансу в чоловіків і жінок із цукровим діабетом 2 типу залежно від гормонально-метаболического фенотипу. International scientific journal «Grail of Science», 2022: 12–13: 632–636.

12. Kovalchuk A, Kushnareva N, Prybyla O. Hormonal-metabolic phenotypes of older men with diabetes mellitus type 2. Collection of scientific papers «SCIENTIA», September 30, 2022. Pisa, Italia: 97–98.

13. Прибила ОВ, Зінич ОВ, Ковальчук АВ, Кушнарєва НМ, Шишкань-Шишова КО. Визначення групових характеристик балансу стресових / антистресових кортикостероїдів залежно від композиційно-метаболического фенотипу хворих на ЦД 2 типу., International Scientific and Theoretical Conference «Interdisciplinary research: scientific horizons and perspectives» Vilnius, Lithuania; April 21, 2023.

14. Kushnarova N, Zynych O, Kovalchuk A, Prybyla O, Korpachev V. The effect of incretinometics and sglт2 inhibitors therapy on the serum levels of glucagon, proinsulin and c-peptide in type 2 diabetic patients. II Міжнародна спеціалізована наукова конференція «Сучасні дослідження в сфері біології людини та наукові досягнення медичної галузі і фармації». 11.06.2021.

15. Корпачева-Зінич ОВ, Прибила ОВ, Кушнарєва НМ. Особливості гормонально-метаболических змін та ключові фенотипічні риси у хворих на цукровий діабет 2 типу без ожиріння. VIII З'їзд Асоціації ендокринологів України, Київ, 20–22.10.2014.

16. Прибила ОВ, Корпачева-Зінич ОВ, Кушнарєва НМ. Особливості змін гормонально-метаболических показників у хворих на цукровий діабет типу 2 з нормальною масою тіла. VI Міжнародний науково-практичний конгрес студентів

та молодих вчених «Актуальні проблеми сучасної медицини». Київ. 2014, 15–17 жовтня.

17. Корпачева-Зінич ОВ, Прибила ОВ, Кушнарєва НМ, Ковальчук АВ. Взаємозв'язок між функціональною активністю наднирникових залоз і порушенням вуглеводного та ліпідного обмінів у хворих на цукровий діабет 2 типу: вплив на формування фенотипу. Міжнародний конгрес «Людина та ліки-Україна». Київ 2016; 31.03–1.04.

18. Прибила ОВ, Зінич ОВ. Конституційні, гормональні, метаболічні маркери фенотипів з ожирінням та без ожиріння ц хворих на цукровий діабет 2 типу. Міжнародна науково-практична конференція-школа студентів та молодих вчених «BIOMED Talks-2019». 15–17.10.2019.

19. Прибила ОВ, Зінич ОВ, Шишкань-Шишова КО. Особливості обміну ліпідів та сечової кислоти у хворих на цукровий діабет 2 типу на тлі лікування інгібіторами натрій-глюкозного котранспортера-2. Науково-практична конференція молодих вчених, присвячена 25-річчю НАМН України. Київ, 23.03.2018.

20. Прибила ОВ, Зінич ОВ, Кушнарєва НМ, Ковальчук АВ, Шишкань-Шишова КО, Шупрович АА. Кардіовазопротекторні та морфо-метаболічні ефекти інгібіторів натрій-залежних котранспортерів глюкози-2 у хворих на цукровий діабет 2-го типу залежно від фенотипу. XXIV Національний Конгрес Кардіологів України. Київ, 19–22.09.2023.

Результати впроваджені в діяльність лікувальних та навчальних установ: Державна установа «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова Національної Академії медичних наук України», Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка Національної Академії медичних наук України».

РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Сучасні уявлення про особливості порушення обміну сечової кислоти при цукровому діабеті 2 типу та її роль у розвитку хронічних ускладнень

Біологічні властивості сечової кислоти – кінцевого продукту розпаду пуринів. Пуриновий обмін відіграє виключно важливу роль у життєзабезпеченні клітин. Пуринові нуклеотиди є складовою частиною нуклеїнових кислот, макроергічних сполук, коферментів, беруть участь у регуляції різноманітних ферментативних реакцій, як безпосередньо, так і через утворення циклічних нуклеотидів. Вважається, що похідні пуринів (такі як аденозин і кінцевий продукт деградації пуринів – сечова кислота) здійснюють метаболічні комунікації між різними клітинами та органами, об'єднуючи їх у єдину енергетичну систему, і, подібно до медіаторів і гормонів, можуть розглядатися в якості універсальних регуляторів метаболізму [28].

Кінцевим продуктом розпаду пуринів є сечова кислота, підвищений рівень якої в крові (гіперурикемія), як показали клінічні та експериментальні дослідження, бере участь у патогенезі ендотеліальної дисфункції, а отже кардіоваскулярних та ниркових ускладнень.

Сечова кислота за фізіологічних концентрацій знаходиться у плазмі крові в іонізованому стані у вигляді розчинних солей натрію (уратів), які є одним із важливих компонентів системи антиоксидантного захисту, оскільки уратні аніони виконують функцію селективного антиоксиданта завдяки своїй властивості відновлювати метали з перемінною валентністю і реагувати з такими сильними оксидантами, як пероксинітрит, а також здатні протидіяти вільнорадикальним процесам шляхом утворення координаційних комплексів із залізом, блокуючи каталізоване Fe^{3+} окислення аскорбінової кислоти [29, 30, 31].

За умов перевищення фізіологічної концентрації СК змінює властивості з антиоксидантних на прооксидантні [32,33]. Це явище «антиоксидантно-прооксидантного парадоксу», зокрема, проявляється у середовищі

атеросклеротичної інтими макросудин та локального субендотеліального капілярного інтерстицію мікросудин, де урати у присутності двовалентних іонів міді і заліза сприяють подальшому окисленню слабо окислених ліпопротеїнів низької щільності [32]. За умов гіпоксії утворення СК у ксантинооксидазній реакції супроводжується посиленням генерації вільних радикалів, тому гіперурикемію розглядають як стан підвищеного ризику оксидативного стресу [34, 35].

У зв'язку з цим, у сучасних дослідженнях рівень урикемії використовується поряд з іншими характеристиками метаболічного статусу в якості біохімічного маркера прооксидантно-антиоксидантної рівноваги. Згідно з даними багатьох досліджень, порушення обміну СК може служити непрямим маркером метаболічного синдрому, цукрового діабету 2 типу, ризику артеріальної гіпертензії, серцево-судинних захворювань та ураження нирок. У дослідженнях, що стосуються фенотипів ожиріння, рівень урикемії використовується як індикатор фенотипу метаболічно нездорового ожиріння [36–42].

Метаболізм пуринів: анаболічні та катаболічні шляхи утворення сечової кислоти і ниркова екскреція уратів. Анаболічні процеси в метаболізмі пуринів представлені двома основними шляхами: біосинтезом пуринових нуклеотидів *de novo* та шляхом реутилізації, або зберігання (*salvage pathway*). Перший шлях є складним багатоступінчастим процесом (11 етапів), в якому витрачається багато енергії у вигляді макроергічних сполук (АТФ, ГТФ). Швидкість цього процесу, що протікає в основному в печінці, лімітується доступністю фосфорибозилпірофосфата, що утворюється із продукту пентозофосфатного шляху – рибозо-5-фосфату [6, 43].

Другий, біосинтетичний (анаболічний) шлях, головний у кількісному відношенні – шлях зберігання (*salvage pathway*), що забезпечує реутилізацію пуринових нуклеозидів та основ із продуктів часткової деградації нуклеїнових кислот. Ключовим ферментом цього шляху, що переважає у периферичних тканинах, є гіпоксантингуанінфосфорибозилтрансфераза, а лімітуючим попередником – ФРПФ. Фермент ГГФРТ каталізує приєднання ФРПФ до гіпоксантину або до гуаніну. Ці шляхи попереджають незворотне перетворення

пуринових основ на сечову кислоту, зменшують її утворення та сприяють зниженню синтезу пуринів de novo [44, 45].

Про важливість шляху зберігання свідчать наслідки, пов'язані з відсутністю або низькою активністю ГГФРТ. У залежності від ступеня недостатності активності ГГФРТ у людей можуть проявлятися певні клінічні ознаки – від безсимптомної гіперурикемії через «сімейні» форми подагри до важкого метаболічно-неврологічного синдрому Леша-Ніхена (Lesch-Nyhan 1964), коли у ранньому дитинстві розвиваються важкі ураження психіки та захворювання суглобів. Виявлена низка мутацій гену, що кодує ГГФРТ, які асоціюються з різними ступенями дефіциту активності ферменту [46–48]. Зниження активності ГГФРТ може викликати як компенсаторне посилення синтезу пуринів de novo, так і збільшення розпаду пуринів з утворенням кінцевого продукту – СК, за участі ксантинооксидазної системи, яка генерує супероксидні радикали [34, 49].

Процеси ниркової екскреції уратів. У залежності від добового виділення (елімінації) сечової кислоти хворих поділяють на «гіперпродукторів» і «гіпоекскреторів». Понад 90% пацієнтів із первинною подагрою відносяться до «гіпоекскреторів» із порушеним виведенням СК через нирки. Разом із тим, досить поширеним явищем є прихована (асимптоматична) гіперурикемія, яка не викликає симптомів подагри, але посилює атерогенез та ризик ССЗ, ниркової дисфункції та смертності. Гіперекскреція уратів є іншим проявом порушення обміну пуринів, що може певний час компенсувати підвищену продукцію СК, забезпечуючи нормоурикемічний стан, але при цьому існує небезпека гіпоурикемії, а високі концентрації СК в ниркових протоках можуть викликати уратне ураження нирок [29, 40, 50, 51].

У людини реабсорбція уратів протікає переважно у проксимальних каналцях шляхом непрямого трансцелюлярного транспорту [51–53]. Молекулярні механізми поглинання, транспорту і секреції уратів у нирках забезпечуються урат-транспортними протеїнами. На сьогодні охарактеризовано цілу низку транспортерів уратів та їх генів, кожен з яких відрізняється за субстратною специфічністю і експресією на різних клітинах. Найважливішими є

реабсорбтивні транспортери уратів URAT1 на апікальній мембрані та GLUT9 на базолатеральній мембрані; ABCG2, MRP4 та NPT1 є секретивними транспортерами на апікальній мембрані [24, 51, 52, 54, 55].

Гіперурикемія в патогенезі серцево-судинних захворювань, подагри, нефропатії. Велике значення для оцінки метаболічно-кардіального ризику у сучасних дослідженнях надається визначенню низькомолекулярних біомаркерів [56], серед яких розглядається гіперурикемія, тобто підвищення концентрації сечової кислоти в сироватці крові понад 450 мкмоль/л у чоловіків і 393 мкмоль/л у жінок, або понад 380 мкмоль/л згідно з настановами Європейської асоціації урологів (EAU) [57]. Сечовій кислоті приділяється роль індикатора ризику ССЗ та порушення функції нирок шляхом індукції прозапальних і проліферативних ефектів, порушення вироблення оксиду азоту в ендотелії [33, 58, 59, 60, 61].

Як показали численні експериментальні та клінічні дослідження у різних популяціях, ГУ є характерною рисою при МС і ожирінні. Підвищений рівень СК у крові, навіть за відсутності подагричного артриту та відкладення уратних кристалів, відіграє роль безпосереднього патогенетичного чинника у розвитку ендотеліальної дисфункції, а отже кардіоваскулярних і ниркових ускладнень, артеріальної гіпертензії, ЦД 2 типу [41, 61, 63].

ГУ може безпосередньо спричиняти дисфункцію ендотелію, що пов'язано з порушенням біодоступності NO, впливом на ренін-ангіотензинову систему, стимуляцією проліферації гладеньком'язових клітин ендотелію та атеросклеротичним ураженням ендотелію судин і капілярів, що потенційно може призвести до розвитку гіпертензії, внутрішньоклубочкової гіпертензії, гіперфільтрації і мікроальбумінурії [18, 33].

У багатьох випадках відзначаються порушення пуринового обміну у вигляді «безсимптомної» ГУ та/або аномальної екскреції СК нирками (зниження або підвищення). Останнім часом усе більше дослідників доходять висновку, що навіть асимптоматичну ГУ не можна вважати невинною ознакою [32, 50, 65, 66]. У низці епідеміологічних та обсерваційних досліджень за наявності асимптоматичної гіперурикемії зафіксовано підвищення ризику ССЗ,

дисліпідемії, частоти розвитку АГ, кальцифікації коронарних артерій, хронічної ниркової недостатності [67, 68]. На даний час немає консенсусу або офіційних рекомендацій щодо доцільності фармакотерапії безсимптомної гіперурикемії, хоча в деяких країнах таке лікування застосовується. Для оцінки ризику/вигоди зниження сечової кислоти у пацієнтів з АГ необхідні рандомізовані клінічні дослідження із відповідними кінцевими точками, особливо для вторинної профілактики серцево-судинного ризику та в пацієнтів із різним ступенем захворювання нирок. На сьогоднішній день, особливо після результату дослідження CARES, профілактичне лікування безсимптомної та неважкої гіперурикемії не рекомендовано [32, 69, 70].

Взаємозв'язок порушення обміну сечової кислоти з ожирінням, дисліпідемією, інсулінорезистентністю і цукровим діабетом 2 типу. Тісний зв'язок гіперурикемії з ожирінням, порушеннями ліпідного обміну, атеросклерозом, тобто основними компонентами МС, відомий з давніх часів та добре задокументований. Клінічні та популяційні спостереження свідчать, що рівень урикемії асоціюється з ожирінням, прооксидантним та прозапальним статусом, несприятливим ліпідним профілем. Для різних популяцій продемонстровано, що рівень СК позитивно корелює з показниками артеріального тиску, загальною кількістю жиру (адипозністю), індексами загального та абдомінального ожиріння, а також пов'язаний з кардіометаболічним ризиком. На патогенетичну роль ГУ в розвитку ССЗ вказує зв'язок рівнів урикемії з прооксидантним станом. Виявлено, що в атеросклеротичних бляшках, де активність окисних процесів підвищена, СК працює як прооксидантний фактор, особливо у людей з ожирінням. При високих концентраціях у сироватці (вище за 238 ммоль/л) СК пригнічує проліферацію та міграцію ендотеліальних клітин, викликає дисфункцію ендотелію та стає передумовою прогресування атерогенних процесів [71, 72].

Важливою ознакою МС є дисфункція жирової тканини, яка проявляється у вигляді змін топографії жирової тканини, гіпертрофії адипоцитів, порушення метаболізму ліпідів та ліпідного спектру, локального запалення, ризику ССЗ.

Ці ознаки кластеризуються з гормональними та метаболічними маркерами, характерними для певного метаболічного фенотипу [73–75].

З'ясовано, що жирова тканина є головним місцем утворення СК в організмі, причому надлишкове відкладення жиру в різних зонах сприяє утворенню СК за рахунок стимуляції активності ксантинооксидази (КО) на рівні посттрансляційної регуляції. Жирова тканина має найбільш високу експресію КО, порівняно з іншими органами. Ожиріння у тварин було пов'язане з подальшим збільшенням активності КО та високою секрецією сечової кислоти жировою тканиною, оскільки зрілі адипоцити активно продукують та виділяють СК [35, 49, 76, 77].

Припускають, що механізми посиленої продукції СК при ожирінні можуть бути пов'язані з тканинною гіпоксією жирової тканини, що викликає її дисфункцію, дисбаланс адипоцитокінів та хронічне низькорівневе запалення. Інший механізм може стосуватися процесів ліпогенезу та/або ліполізу: при надмірному накопиченні жирова тканина характеризується активним синтезом жирних кислот, що веде до активації пентозофосфатного шляху та утворенню ФРПФ – субстрата і промотора синтезу пуринів *de novo* [33, 78].

Причини гіперпродукції СК при ожирінні та ЦД 2 типу тісно пов'язані з гіперінсулінемією. Як відомо, до анаболічних ефектів інсуліну належить стимуляція процесів утворення тригліцеридів та синтезу *de novo* жирних кислот (ліпогенезу), а також біосинтезу пуринів, що здійснюється шляхом селективної індукції експресії генів ключових ферментів, які каталізують відповідні процеси. Так, показано, що інсулін посилює біосинтез пуринів у культурі гепатоцитів, у декілька разів збільшуючи активність ГГФРТ та ферментів переносу фосфорибозилу. Зниження вмісту енергетичних субстратів, що має місце при великих витратах НАДФН в процесі стимульованого інсуліном синтезу жирних кислот сприяє посиленню генерації цього відновника у пентозному циклі, одночасно генеруючи ФРПФ (5-фосфорибозил- α -1-пірофосфат) – стимулятор синтезу пуринів [28, 35]. Внутрішньоклітинний ФРПФ виступає ключовим лімітуючим субстратом, що обмежує швидкість анаболічних шляхів: синтезу пуринів *de novo* і *salvage* (зберігаючого) шляху [79]. Утворення ФРПФ

регулюється шляхом модуляції активності ФРПФ-синтетази та вмісту внутрішньоклітинного фосфату [2].

Здатність інсуліну здійснювати проліферативний вплив на синтез пуринів *de novo* через збільшення доступності ФРПФ було доведено в 1990 році в експерименті на первинній культурі гепатоцитів щурів. Інсулін збільшував експресію ДНК різних ферментів метаболізму пуринів, у тому числі ГГФРТ, у 3–4 рази, без зміни активності ксантиндегідрогенази. Авторами зроблено висновок, що проліферація гепатоцитів під дією інсуліну, як свідчить метаболізм пуринів, опосередковується селективною генною активацією анаболічних ферментів і підвищенням вмісту АТФ, як стимулятора багатьох метаболічних шляхів [80].

За умов високого рівня ХС-ЛПНЦ, характерного для МС, може спостерігатись утворення комплексів між СК та ЛПНЦ, оскільки кристали моноурату натрію здатні зв'язуватись з апопротеїнами В і Е. Встановлено, що в пацієнтів із МС та гіперурикемією найчастіше зустрічається алель аполіпопротеїну Е2, експресія якої сприяє зниженій елімінації ХС-ЛПНЦ, а знижена екскреція уратів супроводжується високими рівнями ХС-ЛПДНЦ і ХС-ЛПНЦ, що сприяє зменшенню фракційного кліренсу СК у нирках. На тваринній моделі показано, що кристали моноурату натрію здатні індукувати секрецію прозапальних цитокінів (TNF, IL-1 та IL-6) у недиференційованих моноцитах, що, в свою чергу, сприяє активації ендотеліальних клітин із запальним фенотипом [81, 82].

Таким чином, встановлено, що сечова кислота бере участь у підтримці антиоксидантного захисту в організмі, але при перевищенні нормальних концентрацій вона змінює властивості на прооксидантні. ГУ виступає чинником, який пов'язаний з патогенезом судинних уражень при ЦД 2 типу, оскільки СК за таких умов може проявляти властивості оксиданта, викликати запалення та ушкодження судинного ендотелію, сприяти атерогенезу, розвитку серцево-судинних та ниркових захворювань [83–85].

Важливу роль у регуляції гомеостазу СК грає співвідношення ниркової екскреції до реабсорбції уратів. Гіперпродукція СК найчастіше пов'язана з фенотипом ожиріння, оскільки збільшена кількість жирової тканини, особливо вісцерального жиру, є найбільш активним продуцентом СК. Проте вісцеральне ожиріння та ГУ можуть мати місце і за відсутності загального ожиріння, що може зумовлюватись, зокрема, впливом стресових (контрінсулінових) гормонів. У зв'язку з цим представляє інтерес розглянути значення балансу анаболічних/катаболічних гормонів у регуляції продукції та екскреції СК в організмі.

Зв'язок між гіперурикемією, гіперсимпатикотонією та дисбалансом глюкокортикоїдів. Той факт, що при фенотипі абдомінального ожиріння спостерігається низка клінічних і метаболічних аналогій із синдромами ендогенного або екзогенного гіперкортицизму, привернув увагу дослідників до можливої ролі ендогенних глюкокортикоїдів у патогенезі ожиріння, МС і ЦД 2 типу. При МС спостерігаються такі зміни в активності гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової осі, як зміна ритму секреції АКТГ, підвищена чутливість ГГА осі до нейропептидів, збільшення продукції кортизолу [86, 87]. Нейроендокринні аномалії при ожирінні тісно пов'язані з ІР і схильністю до розвитку метаболічних та серцево-судинних захворювань [88].

Встановлено, що дерегуляція ГГА осі сприяє накопиченню вісцерального жиру, який, у свою чергу, провокує системне запалення низького рівня, опосередковане підвищеною секрецією адипокінів, здатних викликати дисбаланс системи стресових/антистресових гормонів (кортизолу, ДГЕА-С). Це порочне коло може стати поштовхом для розвитку метаболічного синдрому [20, 89].

Глюкокортикоїди відіграють критичну роль у регуляції метаболічного гомеостазу, але надмірний їх вплив викликає метаболічні порушення, які включають ІР, гіперглікемію, дисліпідемію і центральне ожиріння [11, 86, 90]. Хронічне підвищення рівня циркулюючого кортизолу може сприяти розвитку МС за допомогою механізму, не пов'язаного з модуляцією запалення, а саме через вплив на печінку, скелетні м'язи та жирову тканину, а також на альфа- та бета-

клітини підшлункової залози. Посилену продукцію головного стресового гормону кортизолу у вісцеральній жировій тканині при ожирінні пов'язують зі збільшенням експресії ферменту 11 β -гідроксистероїддегідрогенази типу 1 (11 β ГСД-1), який здійснює локальну внутрішньоклітинну конверсію неактивного кортизону в активний кортизол [21, 88].

Останнім часом увагу дослідників привернув стан субклінічного (функціонального) гіперкортицизму, пов'язаний із хронічною активацією ГГА осі, але без клінічних проявів синдрому Кушинга. Показано, що СКГ може викликати біохімічні та фенотипічні зміни, характерні для МС і пов'язані з негативним впливом на здоров'я пацієнтів. Зокрема, СКГ асоціюється із порушенням метаболізму глюкози, від ІР до ЦД 2 типу, а також з абдомінальним відкладенням жирової тканини, дисліпідемією та ГУ [18, 88, 91,92].

Гіперурикемія може сприяти розвитку загального та абдомінального ожиріння через вплив на центральну і периферичну ланки симпатичної нервової системи. За умов ІР/гіперінсулінемії підсилюється поглинання та обмін глюкози в інсуліночутливих клітинах вентромедіального гіпоталамусу, що веде до розгальмування симпатичних центрів стовбура головного мозку і підвищує центральну активність СНС; під впливом активації СНС змінюється метаболізм катехоламінів (норадреналіну, адреналіну) в периферичних нервових закінченнях СНС, призводячи до вираженої тканинної гіперсимпатикотонії [93, 94].

Гіперурикемія також здатна ініціювати пряму активацію СНС, оскільки СК, за рахунок гетероциклічної імідазолінової структури в її складі, подібно до метильованих похідних пуринів – ксантиноїдів (кофеїну, теofilіну, теоброміну), може діяти як ендогенний інгібітор фосфодіестерази, що пролонгує дію адреналіну. СК може впливати на імідазолінові рецептори, які знаходяться у двох найважливіших центрах регуляції артеріального тиску: головному мозку (бокові ретикулярні ядра роstrального відділу продовгуватого мозку) та нирках (проксимальні каналці). Враховуючи, що СК, як структурний аналог ксантиноїдів, є можливим ендогенним активатором САС, гіперурикемія при МС може бути ознакою необхідності корекції як урикемії, так і симпатичного тонусу.

Гормони кори наднирникових залоз, зокрема основний гормон стресу – кортизол, впливають на жировий обмін, стимулюють диференціацію і проліферацію адипоцитів, сприяють перерозподілу жиру з підшкірних у центральні депо, а також збільшують розміри та кількість жирових клітин, активують у них ліполіз і вивільнення в циркуляцію вільних жирних кислот. Останні, потрапляючи з абдомінального жирового депо до воротної системи, індукують IP гепатоцитів [95]. ГК діють через ядерні рецептори шляхом модуляції експресії генів, тим самим здійснюють тривалий вплив на метаболічні процеси. Одним з можливих механізмів ефекту ГКН є зміна балансу між експресією ліпогенних та ліполітичних генів у різних жирових депо [11, 97].

Природним функціональним антагоністом кортизолу («антистресовим гормоном») виступає дегідроепіандростерон. На відміну від кортизолу, який стимулює катаболічні процеси, ДГЕА-С проявляє цілий ряд анаболічних ефектів. ДГЕА-С має нейропротекторну, антиоксидантну, протизапальну дію, впливає на імунну функцію, продукцію енергії, чутливість до інсуліну, функцію щитовидної залози, білковий синтез і багато інших процесів [96]. Порушення балансу кортизол/ДГЕА-С має місце за умов тривалого хронічного стресу, коли у відповідь на АКТГ падає синтез ДГЕА-С в наднирниках, у той час як рівень кортизолу залишається підвищеним. Клінічними дослідженнями показано, що ДГЕА-С відіграє захисну роль щодо розвитку атеросклерозу та ішемічної хвороби серця, а зниження рівня ДГЕА-С чітко корелює зі зростанням серцево-судинної патології у чоловіків і жінок, зниженням когнітивної функції. ДГЕА-С, на противагу кортизолу, підвищує чутливість до інсуліну, збільшує рівень ЛПВЩ і знижує кількість у крові ЛПДНЩ та ТГ [98-101].

Таким чином, порушення гормонально-метаболічного гомеостазу може призводити до дисметаболізму пуринів та підвищення продукції сечової кислоти двома шляхами, у залежності від фенотипу: 1) через стимульоване стресовими гормонами посилення катаболічних процесів, зокрема розпаду пуринових нуклеотидів у ксантинооксидазній реакції з утворенням СК (із супутнім утворенням вільних радикалів), або 2) через активацію анаболічних шляхів, а саме

синтезу пуринів *de novo*, який стимулюється ліпогенним впливом інсуліну, посиленням шляху реутилізації пуринів. Перший варіант («катаболічний») характеризується зменшенням підшкірної жирової і м'язової тканини на тлі абдомінального та ектопічного відкладення жиру під впливом стресових гормонів. У другому випадку в результаті анаболічної дії інсуліну, статевих стероїдів та ДГЕА-С на експресію генів ферментів, що беруть участь у процесах синтезу/деградації ліпідів і пуринів, ниркової реабсорбції й елімінації уратів, формується інший («анаболічний») метаболічний фенотип, що характеризується загальним ожирінням та супроводжується підвищеним вмістом СК у крові. Залишається малодослідженим питання про роль балансу анаболічних/катаболічних гормонів (зокрема інсуліну та кортизолу) у регуляції обміну пуринів, а також про механізми, що пов'язують ІР з порушеннями ліпідного і пуринового обміну при МС у залежності від морфо-метаболічного фенотипу.

1.2. Вплив інгібіторів НЗКТГ2 на гормонально-метаболічні показники хворих на цукровий діабет 2 типу

Прогресуючий характер ЦД 2 типу диктує необхідність періодично інтенсифікувати цукрознижувальну терапію, якщо не досягаються цільові показники глікемічного і ліпідемічного контролю. Результати знакових досліджень (UKPDS, DCCT та ін.) показали важливість дотримання рівноваги між перевагами глікемічного контролю і його потенційними ризиками. При цьому велике значення має застосування класів препаратів із низьким ризиком гіпоглікемії, що мають кардіо-вазо-нефропротекторні властивості [102].

Американська діабетична асоціація (ADA) і Європейська асоціація з вивчення діабету (EASD) рекомендують засоби нового покоління, серед яких препарати інкретинової групи та інгібітори натрій-залежного котранспортера глюкози 2 типу (НЗКТГ2). З огляду на сприятливий профіль безпеки, зокрема доведені переваги щодо серцево-судинних і ниркових ускладнень, у сучасних консенсусах і настановах із лікування ЦД 2 типу дані класи препаратів зайняли

стабільну позицію в якості засобів 2–3 лінії в режимах лікування хворих на ЦД 2 типу високого і середнього ризику із застосуванням комбінацій кількох цукрознижувальних і антигіперглікемічного засобів. На підставі останніх досліджень із високим ступенем доказовості (рівень А), зазначено, що «для пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу, в яких діагностовано атеросклеротичне ССЗ, встановлено захворювання нирок або серцева недостатність, інгібітор НЗКТГ2 (SGLT2) або агоніст рецептора глюкагоноподібного пептиду 1 (GLP-1) із продемонстрованими серцево-судинними перевагами рекомендуються як частина режиму зниження глікемії, незалежно від рівня HbA1c, та з урахуванням специфічних для пацієнта факторів». При цьому іНЗКТГ переважно рекомендовані пацієнтам із серцевою недостатністю (СН) [102–108].

Транспортери глюкози та уратів у ниркових каналцях. Ниркові транспортери сечової кислоти поділяються на дві категорії: транспортери реабсорбції уратів і транспортери виведення уратів.

Уратні реабсорбційні транспортери включають транспортер аніонів уратів-1 (URAT1), транспортер органічних аніонів-4 (OAT4) та транспортер глюкози-9 (GLUT9). URAT1 та OAT4 належать до сімейства транспортерів органічних аніонів (OAT – organic anion transporter) [110, 111].

Транспортери, що виводять урати, також поділяються на дві категорії: транспортери поглинання та транспортери виведення СК. На сьогоднішній день описано більше десяти видів транспортерів органічних аніонів (OAT). Всмоктуванню сечової кислоти з крові до каналцевих клітин в основному сприяють OAT1 та OAT3. Подальше виведення сечової кислоти з клітин до просвітів каналця здійснюється чотирма транспортерами, а саме транспортером аніонів уратів (UAT), мультирезистентним білком 4 (MRP4/ABCC4), ABCG-2 та натрій-залежним фосфатним транспортним білком. UAT – це транспортер специфічної екскреції сечової кислоти, важливий для регуляції гомеостазу СК в організмі. MRP4 – це транспортер, кодований геном ABCG4, який входить до сімейства АТР-зв'язуючих касетних білків, що відрізняє MRP4 від залежних від градієнта концентрації OAT1 та OAT3 [51].

URAT1 – член сімейства транспортерів органічних аніонів. URAT1 здійснює обмін уратів на деякі органічні й неорганічні аніони. Показано, що мутації гену цього транспортеру SLC22A12 у людей призводять до розвитку ідіопатичної ниркової недостатності, індукованої фізичним навантаженням.

Транспортер глюкози GLUT9 (SLC2A9) є транспортером уратів великої ємності, який прискорює реабсорбцію СК, одночасно переносячи глюкозу [117]. Проспективними геномними дослідженнями продемонстровано, що SLC2A9 є головним геном, що визначає рівень сечової кислоти в сироватці крові. Встановлено, що однонуклеотидні поліморфізми SLC2A9 (SNP) були пов'язані з рівнем СК в сироватці крові [113].

Таким чином, транспортери сечової кислоти, що знаходяться у верхівковій або базолатеральній мембрані ниркових каналців, регулюють реабсорбцію та секрецію уратів, координовано підтримуючи баланс сечової кислоти *in vivo* за фізіологічних умов. Однак у разі дисфункції цих транспортерів елімінація СК порушується, що призводить до гіперурикемії. Вважають, що дослідження функціональної ролі транспортерів сечової кислоти можуть надати нову стратегію лікування захворювань, пов'язаних з гіперурикемією, таких як подагра, хронічна хвороба нирок, гіперліпідемія, гіпертонія, ішемічна хвороба серця, цукровий діабет та інші розлади.

Гліфлозини – інгібітори натрій-глюкозного котранспортера 2 типу. Препарати групи гліфлозинів – селективних інгібіторів НЗКТГ2, які дозволяють знизити рівень глюкози в крові за рахунок пригнічення ниркової реабсорбції глюкози. Високоселективний іНЗКТГ2 дапагліфлозин затверджений Комітетом з лікарських засобів для людини (СНМР) та Європейським агентством з лікарських засобів (ЕМА) як Forxiga та Edistride [114–117].

Інгібування НЗКТГ2 за допомогою гліфлозинів зменшує рівень каналцевої реабсорбції глюкози на 30–50%, знижує нирковий поріг для глюкози і посилює виведення глюкози із сечею, що сприяє зниженню гіперглікемії, а також помірно стимулює осмотичний діурез. Гіпоглікемічна дія не залежить від периферичних ефектів інсуліну і функції бета-клітин підшлункової залози. Із застосуванням

техніки гіперінсулінемічного клемпу показано, що зниження рівня глюкози у плазмі за допомогою дапагліфлозину сприяло підвищенню периферичної інсуліночутливості порівняно з результатами у групах плацебо [118, 119]. Дапагліфлозин довів свої переваги у пацієнтів з хронічною нирковою недостатністю, з діагнозом ЦД 2 типу з непереносимістю метформіну, а також у пацієнтів, які страждають на ЦД 1 типу з $IMT \geq 27 \text{ кг/м}^2$, коли лікування інсуліном не забезпечує адекватного контролю рівня глікемії [120, 121].

Гліфлозини проявляють також позитивні метаболічні ефекти, не пов'язані з контролем рівня глюкози у крові: покращують ліпідний спектр, знижують рівень урикемії на 5,9–17,8%, знижують артеріальний тиск і діабетичну клубочкову гіперфільтрацію, завдяки чому можуть сприяти зменшенню ризику характерних для захворювання на діабет ускладнень з боку нирок і серцево-судинної системи, позитивно впливають на стан опорно-рухової системи [122–125].

До позаглікемічних ефектів гліфлозинів відносять їх гіпоурикемічну дію за рахунок посилення урикозурії. Під час прийому дапагліфлозину спостерігали поступове зростання урикозурії (протягом 3–7 днів), що супроводжувалася стійким зменшенням концентрації СК в сироватці крові. Механізми гіперурикозуричної та гіпоурикемічної дії іНЗКТГ2 можуть включати прямий вплив на нирковий транспорт сечової кислоти або непрямий ефект, вторинний щодо зменшення реабсорбції глюкози та натрію у проксимальних каналцях. В умовах *in vitro* виявлено, що висока концентрація глюкози, яка існує в сечі під впливом люзогліфлозину, може спричинити збільшення ниркової екскреції уратів через вплив на цей мембранний транспортер [8, 126].

Інгібітори НЗКТГ2 підвищують рівень глюкагону в плазмі і стимулюють продукцію глюкози в печінці, що дещо обмежує їх здатність знижувати рівень глюкози. Беручи до уваги, що механізм дії гліфлозинів не залежить від ступеня інсулінорезистентності та β -клітинної недостатності, інгібітори НЗКТГ2 можуть бути ефективні у пацієнтів з ЦД 2 типу при збереженій функції нирок [102].

Селективність НЗКТГ2 порівняно з НЗКТГ1 є важливою властивістю інгібіторів НЗКТГ2, оскільки інгібування НЗКТГ1 може призвести до

мальабсорбції глюкози/галактози, спричиняючи сильну діарею та дегідратацію [127]. Є дані, які дозволяють припустити, що перехресне інгібування НЗКТГ1 інгібіторами НЗКТГ2 може зменшити всмоктування глюкози в кишечнику і збільшити рівень глюкагоноподібного пептиду-1 та пептиду YY у сироватці [128].

Фармакокінетичні та фармакодинамічні (ФК/ФД) властивості іНЗКТГ2. Інгібітори НЗКТГ2 є ліпофільними сполуками і мають високу спорідненість до клітинної мембрани. Представники групи інгібіторів НЗКТГ2 мають загальні фармакокінетичні властивості, характеризуючись швидкою абсорбцією при пероральному прийомі, досить тривалим періодом напіввиведення (що дозволяє приймати препарат один раз на добу), ефективним метаболізмом у печінці, відсутністю клінічно значущих лікарських взаємодій і низьким виведенням нирками у формі вихідної речовини. Метаболізм гліфлозинів відбувається переважно в печінці та нирках. Не спостерігалось клінічно значущих відмінностей в експозиції різних гліфлозинів щодо віку, раси, статі, маси тіла, їжі або наявності T2DM [106, 117, 129].

За тривалістю дії препарати групи гліфлозинів розділяються на дві категорії: тривалої дії (іпрагліфлозин та дапагліфлозин) та проміжної (intermediate) дії (тофогліфлозин, канагліфлозин, ембагліфлозин та люзогліфлозин). В експерименті на тваринах було показано, що іНЗКТГ2 тривалої дії проявляли антигіперглікемічний ефект із меншою мінливістю рівня глюкози в крові, за рахунок більш тривалого впливу на виведення глюкози із сечею. Крім того, іНЗКТГ2 тривалої дії мали перевагу над іншими щодо швидкого настання фармакологічного ефекту [130].

Численні клінічні дослідження, що відповідають принципам доказової медицини, показали ефективність, добру переносимість і безпеку застосування іНЗКТГ2 у хворих на ЦД 1 і 2 типів. Найчастіше побічними ефектами були грибкові інфекції жіночих статевих органів, у той час як інфекції сечових шляхів спостерігалися рідше і в цілому безпечні. Окремі повідомлення пов'язані з розвитком раку грудей або крові під час прийому дапагліфлозину, проте їх прямий зв'язок із препаратом не доведений [124].

Клінічні ефекти іНЗКТГ2 у хворих на цукровий діабет 2 типу.

Позитивний вплив іНЗКТГ2 на композицію тіла продемонстровано в низці клінічних досліджень, дизайн яких відповідає сучасним вимогам щодо рівня доказовості. Дослідження з використанням сучасних методів двопрменевої радіоабсорбціометрії, біоімпедансної спектроскопії показали, що зниження маси тіла при лікуванні дапагліфлозином було пов'язано зі зменшенням загальної маси жиру, вісцеральної жирової тканини та об'єму підшкірної жирової клітковини, а також тимчасовою втратою позаклітинної рідини (зменшенням надмірної гідратації), що супроводжувалось регуляцією системи ренін-ангіотензин-альдостерон (РААС) [131–134].

Ефект зниження маси тіла під впливом іНЗКТГ2 відрізняється від такого при застосуванні агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (арГПП1). Під час терапії іНЗКТГ2 зниження ваги досягається при нормальному/підвищеному споживанні калорій, тоді як арГПП1 викликає відчуття ситості та зменшує споживання калорій [135].

Загалом, клінічні дослідження продемонстрували, що гліфлозини при використанні в лікуванні пацієнтів із ЦД 1 та 2 типів (у вигляді монотерапії або на тлі лікування іншими протидіабетичними препаратами) демонструють значне поліпшення глікемічного контролю, тобто знижують рівень HbA_{1c}, глюкози крові натще і постпрандіально. Важливою перевагою іНЗКТГ2 у порівнянні з іншими пероральними цукрознижувальними препаратами є ефект зниження маси тіла (на 0,3–1,0% або на 2,0–3,4 кг), що обумовлено втратою калорій у зв'язку зі збільшенням ниркової елімінації глюкози; крім того, відмічають зниження систолічного та діастолічного артеріального тиску. Проте більшість робіт присвячена вивченню впливу терапії іНЗКТГ2 на композицію тіла у пацієнтів з ожирінням, які складають найчисельнішу групу хворих на ЦД 2 типу (близько 60%). Разом із тим, недостатньо вивченим залишається питання про ефекти гліфлозинів у різних компартментах організму в осіб різної статі з фенотипом без ожиріння.

1.3. Поняття «фенотип» у розрізі ендокринної патології

Метаболічний фенотип як інтегральна характеристика композиційних та гормонально-метаболічних особливостей організму. У процесі індивідуального розвитку кожного індивіда формується певний фенотип організму – комплекс зовнішніх і гормонально-метаболічних характеристик, що розвиваються на основі успадкованого генотипу під впливом умов навколишнього середовища.

Термін «фенотип» запропонував данський вчений Вільгельм Йогансен (Wilhelm Johannsen) у 1909 році разом із концепцією генотипу, щоб розрізнити спадковість організму від того, що виникає внаслідок її реалізації [136]. Фенотип визначають як сукупність характеристик, властивих індивіду на певній стадії розвитку, включаючи будь-які клінічно визначувані характеристики чи риси організму: його морфологію, розвиток, біохімічні, гормональні та фізіологічні властивості чи поведінку. Розширене визначення фенотипу включає також характеристики, що можуть бути виявлені за допомогою лабораторних або діагностичних процедур.

Фенотипи формуються на основі генотипу, під впливом факторів довкілля, які можуть викликати так звані епігенетичні модифікації – стійкі зміни експресії генів, що не стосуються базової послідовності нуклеотидів ДНК. Епігенетична регуляція призводить до змін експресії генів та внаслідок цього – видозмінення фенотипів [137, 138].

Ожиріння та метаболічний синдром (або синдром IP) є проявами патологічних фенотипів, що часто виникають під впливом нездорового способу життя (переїдання, недостатня фізична активність, стреси тощо). На цьому тлі за наявності пермісивних умов може розвинутиися цукровий діабет 2 типу. Основні метаболічні порушення при ЦД 2 типу включають інтолерантність до глюкози, дисліпідемію, зниження загального обміну, гіперпродукцію сечової кислоти; гормональний дисбаланс проявляється у вигляді неадекватної секреції та периферичної рецепції інсуліну, стероїдних гормонів (статевих стероїдів та їх

попередників, кортикостероїдів), інкретинів, біологічно активних регуляторних молекул [16].

У різних хворих на ЦД 2 типу, крім загальної риси – дисглікемії, спостерігається неоднаковий набір інших компонентів метаболічного синдрому, які зумовлюють схильність до певних ускладнень у різних органах і системах. У кожному випадку конкретні ознаки синдрому IP (ожиріння, порушення вуглеводного, ліпідного, білкового, нуклеотидного обміну) можуть бути вираженими різною мірою, що можна пов'язати з притаманними кожному індивідові особливостями обмінних процесів, тобто метаболічним фенотипом організму [139].

Антропометричні класифікації ожиріння, засновані на ІМТ і ОТ, зіграли ключову роль у виявленні глобальної тенденції до збільшення частоти ожиріння в популяційних дослідженнях і його зв'язку з підвищенням рівня захворюваності і смертності. Разом із цим, антропометричні вимірювання мають недостатню індивідуальну чутливість і специфічність у клінічній практиці. Недоліком антропометричної класифікації ожиріння є те, що вона не враховує наявність супутніх захворювань або факторів ризику, які, відповідно до останніх міжнародних рекомендацій, повинні братись до уваги для прийняття терапевтичних рішень.

З огляду на недоліки антропометричних класифікацій, на сучасному етапі активно розробляються нові методи і критерії індивідуальної оцінки ризиків для здоров'я, в яких можуть враховуватися антропометричні, функціональні, метаболічні показники, вираженість супутніх захворювань, психопатологічні прояви і т. д.

Фенотипування дисметаболічних станів. Доведено, що наявність загального ожиріння у більшості випадків є незалежним чинником ризику дисметаболічних станів, однак клінічні спостереження виявили ряд додаткових фенотипів МС, які відрізняються за ступенем обмінних порушень і співвідношенням підшкірної та вісцеральної жирових тканин (ПЖТ і ВЖТ). На сьогодні все ширше використовують патофізіологічну класифікацію фенотипів

МС та ожиріння, яка об'єднує внутрішні та зовнішні ознаки: з одного боку, враховується комплекс біохімічних показників (характеристики вуглеводного і ліпідного обмінів, чутливість до інсуліну), з іншого – співвідношення підшкірного і черевного жиру, АГ. Основні фенотипи, які відображають можливі поєднання метаболічного профілю та ступеня ожиріння: 1) метаболічно здоровий із нормальною масою тіла (МЗ-НМТ); 2) метаболічно здорове ожиріння (МЗО); 3) метаболічно нездорове ожиріння; 4) метаболічно нездоровий із нормальною масою тіла (МНЗ-НМТ) [140, 148].

Фенотип МЗО визначають як наявність ожиріння за відсутності ознак МС [140, 142]. МЗО може становити до 20–30% загальної популяції людей з ожирінням, при цьому вони мають високі рівні чутливості до інсуліну, сприятливий ліпідний профіль, без ознак АГ. Цей фенотип асоціювався зі зниженням ризику розвитку ЦД і ССЗ у порівнянні з метаболічно здоровими людьми без ожиріння [141, 143]. Проте численні клінічні дані свідчать, що фенотип МЗО не є стабільним, нейтральним, нешкідливим фізіологічним станом, тому потребує пильного спостереження і спеціальної корекції за рахунок дотримання здорового способу життя для запобігання переходу МЗО до наступної «нездорової» фази [113, 144, 145].

Конверсії фенотипу МЗО до метаболічно нездорового стану (МНЗО) сприяють дієта з високим вмістом жиру, відсутність фізичної активності, що веде до накопичення недоокиснених ЖК та їх токсичних ацильованих форм, утворення активних форм кисню. Оксидативний стрес викликає пошкодження β -клітин, порушення секреції інсуліну та утилізації глюкози і жирів, що провокує розвиток ІР [13]. Особи з МНЗО мали більшу кількість вісцерального та абдомінального жиру, вищі рівні біомаркерів системного запалення (С-реактивного білка, прозапальних цитокінів), нижчі рівні адипонектину [141, 144].

Під час оцінки результатів Фремінгемського дослідження (2 902 особи) була виділена когорта пацієнтів з нормальною масою тіла ($IMT < 25 \text{ кг/м}^2$), які мали ознаки високого кардіометаболічного ризику [148]. Такий фенотип отримав назву «метаболічно нездоровий з нормальною масою тіла» (МНЗ-НМТ). Ця група, на

відміну від здорових худорлявих людей, мала типові для ожиріння порушення: гіперінсулінемію, первинну ІР, гіпертригліцеридемію, збільшення частки жиру в тілі, вищі рівні лептину, фактора некрозу пухлини- α і нижчі рівні адипонектину. Ризик ЦД був практично однаковим у групі учасників із НМТ та в групах із надмірною масою тіла та ожирінням [13, 146].

Основні фенотипи, характерні для хворих на цукровий діабет 2 типу.

Сьогодні клінічними спостереженнями встановлено, що ЦД 2 типу, який пов'язаний з фенотипами МС, може бути більш гетерогенним захворюванням, ніж вважали раніше. Останні клінічні дослідження засвідчили, що детальне метаболічне фенотипування може стати корисним засобом для виявлення осіб або підгруп високого ризику [35, 147].

У данському проспективному контрольованому багаточетровому відкритому дослідженні DD2 (Danish Centre for Strategic Research in Type 2 Diabetes) [149] продемонстровано, що ЦД 2 типу включає субфенотипи з різною патофізіологічною основою. Вивчення характеристик різних фенотипів серед 5 813 пацієнтів із вперше клінічно діагностованим ЦД 2 типу дозволило встановити, що 0,4% цих пацієнтів мали рідкісні підтипи цукрового діабету, які на практиці часто помилково класифікують як класичний ЦД 2 типу (латентний аутоімунний діабет дорослих – LADA; вторинний цукровий діабет; цукровий діабет, індукований глюкокортикоїдами). Оскільки патофізіологія деяких специфічних типів ЦД потенційно відрізняється від класичного, незадовільний контроль глікемії може бути наслідком того, що призначене лікування не вирішує основного патофізіологічного дефекту.

Іншим важливим результатом DD2 стала демонстрація того, що класична популяція ЦД 2 типу (за визначенням ВОЗ), яка становила 93,7% обстежених осіб, була неоднорідною і додатково класифікована за патофізіологічними субфенотипами: 1) інсулінопенічний (9,7%) – характеризується високою чутливістю до інсуліну та зниженою функцією β -клітин підшлункової залози; 2) класичний (63,1%) – хворі мають водночас знижену інсуліночутливість та інсуліносекреторну функцію; 3) гіперінсулінемічний (27,2%) – супроводжується

гіперінсулінемією та значним ступенем ІР. Алгоритм лікування для кожного фенотипу повинен бути орієнтований на первинний патофізіологічний дефект та базуватися на індивідуальній оцінці пацієнта щодо очікуваних позитивних або побічних ефектів [145].

Таким чином, дані літератури свідчать про те, що розвиток дисметаболических станів, пов'язаних із ІР, таких як МС та ЦД 2 типу визначається як генетичною, спадковою схильністю, так і впливом чинників зовнішнього середовища, які діють на експресію генів через епігенетичні механізми, формуючи кінцевий фенотип організму. З огляду на те, що від фенотипу кожного пацієнта залежать як прояв різних захворювань, так і реакція на терапію різними лікарськими засобами, актуальним завданням стає розроблення клініко-лабораторних критеріїв, які дозволять встановити фенотипічні особливості та патофізіологічні характеристики кожного пацієнта, на основі яких можна призначати найбільш ефективне лікування наявних патологічних проявів.

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Загально-клінічні методи дослідження

За час підготовки роботи було обстежено загалом 536 хворих на ЦД 2 типу. З них до дослідження було включено 165 осіб (71 жінка та 94 чоловіки), віком від 32 до 82 років ($58,00 \pm 9,201$ р., $M \pm SD$), які проходили клінічне обстеження у відділі вікової ендокринології та клінічної фармакології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка» НАМН України. Усі пацієнти підписували «Інформовану добровільну згоду пацієнта на проведення діагностики, лікування та на проведення операції та знеболення» відповідно до наказу Міністерства охорони здоров'я України 14 лютого 2012 року № 110, розробленого на основі Гельсінської декларації 1975 року та її зміненого й доповненого варіанта 2000 року. Всі пацієнти страждали на ЦД 2 типу від 1 до 32 років ($11,5 \pm 6,26$ р., $M \pm SD$).

Критерії включення: ЦД 2 типу (тривалість понад 6 місяців), прийом стабільної протягом 6 місяців антигіпертензивної, гіполіпідемічної, пероральної цукрознижувальної терапії (за виключенням аГПП-1).

Критерії виключення: прийом аналогів людського глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1), інсулінотерапія, наявність активних запальних процесів, у точу числі сечовидільних шляхів, важких уражень печінки та жовчних шляхів (підвищення АЛТ, АСТ більш ніж у 2,5 рази), хронічної ниркової недостатності (ШКФ нижче 30 мл/хв); ацетонурія; артеріальна гіпертензія, не контрольована прийомом лікарських засобів або з ендокринних причин.

Усі пацієнти, включені до дослідження, відповідали критеріям включення та невключення/виключення.

Антропометричні виміри та інструментальні обстеження

У обстежених пацієнтів визначали антропометричні параметри: зріст, вагу, об'єм талії та стегон (ОТ і ОС), обчислювали ІМТ (за формулою: $ІМТ = \text{маса тіла (кг)}/\text{зріст}^2 (\text{м}^2)$), відношення ОТ/ОС. Наявність і тип ожиріння визначали згідно з

критеріями ВООЗ для метаболічного синдрому: при ІМТ ≥ 30 кг/м² діагностували загальне ожиріння; при ІМТ < 30 кг/м² – вважали, що хворі не мають ожиріння. Абдомінальне ожиріння встановлюється згідно з рекомендаціями ВООЗ при ОТ/ОС $> 1,5$ у жінок та $> 1,7$ у чоловіків. За значеннями ОТ визначали індекс центрального ожиріння), який характеризує накопичення жиру навколо внутрішніх органів, за формулою: $\text{ЩО} = \text{ОТ(см)}/\text{зріст(см)}$. Норма становить $< 0,5$ у чоловіків і жінок. Товщина шкірної складки на животі (зовні від пупка) та на задньо-зовнішній плечовій частині руки як показник кількості підшкірного жиру вимірювалася за допомогою каліпера. Нормальні значення - 10-20 мм.

Композицію тіла оцінювали методом біоелектричного імпедансу (аналізатор Таніта ВС-545N, Японія). Даний неінвазивний метод дозволяє отримати результати, співставні з даними дороговартісних магнітно-резонансних комп'ютерних досліджень [15,150]. Визначали такі параметри, як відсотковий вміст загального жиру (норма – 15-30 %) та води (норма - 50-60 %) в організмі, частка абдомінального жиру, м'язова маса (норма – 30-40%) та кісткова мінеральна маса, а також сегментарну масу жирових відкладень та показники % жиру і м'язової маси (кг) по сегментах: корпус, ліва рука (ЛР), права рука (ПР), ліва нога (ЛН), права нога (ПН), сегментарну м'язову масу в корпусі та у кожній кінцівці.

Рівень вісцерального жиру оцінювали в інтервалі від 1 до 59 од; кожна одиниця відповідає 10 см² на поверхні внутрішніх органів; нормальний рівень становить від 1 до 12 од жиру. Фізичний тип (будову тіла) оцінювали за шкалою від 1 до 9 балів (прихована повнота – 1, повний – 2, міцна статура – 3, тренований – 4, нормальний – 5, стандартно-м'язистий – 6, худий – 7, худий і м'язистий – 8, дуже м'язистий – 9).

Показники обміну вуглеводів

Стан вуглеводного обміну характеризували за показниками глікозильованого гемоглобіну (HbA1c, %), інсуліну (мкОд/мл), глюкози натще

(ммоль/л) та С-пептиду (нмоль/л) у крові (табл. 2.1). Норми показників визначалися за даними лабораторних наборів та літератури [151].

Концентрацію глюкози визначали у плазмі венозної крові з використанням сертифікованих діагностичних смужок та глюкометра One Touch (LifeScan Inc, Швейцарія). Норма для здорових людей встановлена 4,1–6,0 ммоль/л.

У крові, зібраній вранці натще, вимірювали рівні глікованого гемоглобіну (HbA1c) імунотурбодиметричним методом на аналізаторі Cobas 6000 (Roche Diagnostics (Швейцарія) у сертифікованих лабораторіях із присвоєннями унікальних лабораторних номерів кожному зразку. Нормальний рівень HbA1c для здорових людей становить 4,8–5,9% від рівня вільного гемоглобіну в крові, причому рівень глікозильованого гемоглобіну може не залежати від концентрації гемоглобіну в крові. Концентрацію інсуліну в сироватці крові натще визначали з використанням сертифікованих діагностичних наборів реактивів для кількісного твердофазного імуноферментного аналізу («Insulin ELISA») виробництва LDN ® Immunoassays (Німеччина) у лабораторії радіології і радіобіології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка» НАМН України та за допомогою імунохімічного аналізу з хемілюмінісцентною детекцією (ECLIA) на аналізаторі Cobas 6000 (Roche Diagnostics (Швейцарія) у сертифікованих лабораторіях (із присвоєнням унікальних лабораторних номерів). Нормальні величини концентрації інсуліну в сироватці (плазмі) крові здорових людей встановлені від 2 до 25 мкОд/мл.

Рівень С-пептиду в сироватці крові визначався з використанням сертифікованих діагностичних наборів реактивів для кількісного твердофазного імуноферментного аналізу («Insulin ELISA») виробництва LDN ® Immunoassays (Німеччина) у лабораторії радіології і радіобіології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка» НАМН України та за допомогою імунохімічного аналізу з хемілюмінісцентною детекцією (ECLIA) на аналізаторі Cobas 6000 (Roche Diagnostics (Швейцарія) у сертифікованих лабораторіях (із присвоєнням унікальних лабораторних номерів). Нормальні величини концентрації С-пептиду в плазмі крові здорових людей становлять 0,9–4,0 нг/мл.

За даними рівнів глікемії та інсулінемії натще розраховували індекс інсулінорезистентності НОМА IR та оцінювали функцію β-клітин (НОМА-острівцевий індекс) згідно з моделлю базального гомеостазу за формулами:

$$\text{НОМА IR} = \frac{\text{Інсулін натще (мкОд/мл)} \times \text{Глюкоза крові натще (ммоль/л)}}{22,5},$$

$$\text{НОМА-islet} = \frac{50 + 0,27 \times \text{С- пептид (пмоль/л)}}{\text{Глюкоза (ммоль/л)} - 3,5}.$$

Індекс НОМА IR у здорової людини не перевищує 2,5.

Показники ліпідного спектру сироватки крові

Концентрації ліпідних фракції в сироватці крові пацієнтів оцінювали за допомогою методу гомогенної ензиматичної колориметрії. Визначали рівні ЗХС, ТГ, ХС-ЛПНЩ, ХС-ЛПВЩ. Межі норми вказані згідно з даними сертифікованих лабораторій, які проводили аналіз:

- ЗХС, нормальні величини < 5,2 ммоль/л;
- ТГ, норма < 1,7 ммоль/л;
- ХС-ЛПНЩ, середній нормальний рівень < 3 ммоль/л; для хворих на ЦД 2 типу < 2,5 ммоль/л;
- ХС-ЛПВЩ, норма > 1,2 ммоль/л;
- ХС-ЛПДНЩ, нормальний рівень 0,26–1,04 ммоль/л.

Показник ХС-ЛПНЩ розраховували за формулою Фридвальда:

$$\text{ХС ЛПНЩ} = \frac{\text{ЗХС} - \text{ХС ЛПВЩ} - \text{ТГ}}{2,2 \text{ (ммоль/л)}}.$$

Індекс атерогенності – за формулою:

$$\text{ІА} = \frac{\text{ЗХС} - \text{ХС ЛПВЩ}}{\text{ХС ЛПВЩ}}.$$

Нормальні величини ІА ≤ 3,0.

Для визначення дисфункції жирової тканини нами використовувався метод розрахунку індексу вісцерального ожиріння (Visceral Adiposity Index – VAI). Ця математична модель використовує антропометричні виміри (ІМТ, ОТ) і метаболічні параметри (ТГ, ЛПВЩ), тобто одночасно враховує як характер

розподілу, так і функцію жиру. Показано, що ІВО, на відміну від інших сурогатних маркерів, добре корелює зі ступенем ІР, кардіометаболічним ризиком та ЦД 2 типу. Показник ІВО = 1 у худих здорових людей із нормальними рівнями ТГ і ЛПВЩ [152, 153].

ІВО обчислювали за формулами окремо для чоловіків і жінок:

$$\text{ІВО (чол.)} = \frac{\text{ОТ (см)}}{39,68 + (1,88 \times \text{ІМТ (кг/м}^2))} \times \frac{\text{ТГ (ммоль/л)}}{1,03} \times \frac{1,31}{\text{ХС ЛПВЩ (ммоль/л)}},$$

$$\text{ІВО (жін.)} = \frac{\text{ОТ (см)}}{36,58 + (1,89 \times \text{ІМТ (кг/м}^2))} \times \frac{\text{ТГ (ммоль/л)}}{0,81} \times \frac{1,52}{\text{ХС ЛПВЩ (ммоль/л)}}.$$

Показники обміну сечової кислоти

Для характеристики обміну сечової кислоти і ниркової функції визначали концентрацію СК і креатиніну в сироватці крові та в сечі, зібраній протягом доби, за допомогою наборів «Філісіт-Діагностика» (Україна) у відділі вікової ендокринології та клінічної фармакології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка» НАМН України. Норми показників визначалися за даними лабораторних наборів та літератури [151]. Обчислювали добову екскрецію із сечею та кліренс СК і креатиніну. Критерієм для оцінки рівнів урикемії та екскреції СК у хворих були існуючі норми: у чоловіків нормоурикемію констатували при концентрації СК у сироватці крові (СКс) у межах від 260 мкмоль/л до 450 мкмоль/л, гіперурикемію – при СКс \geq 450 мкмоль/л, гіпоурикемію – при СКс < 260 мкмоль/л. У жінок межі норми для СКс становлять від 137 до 393 мкмоль/л.

Кліренс СК і креатиніну обчислювали за формулою:

$$\text{Кліренс} = \frac{U \text{ (ммоль/л)} \times V \text{ (л)} \times 1000 \text{ (мл)}}{P \text{ (ммоль/л)} \times 1440 \text{ (хв)}},$$

де: U – концентрація досліджуваної сполуки у сечі; P – концентрація у сироватці крові; V – об'єм добової сечі; 1440 – число хвилин у добі.

Норма кліренсу СК становить у середньому 7 (від 5 до 9) мл/хв; кліренсу креатиніну – від 70 мл/хв до 140 мл/хв. Межі норми добової екскреції СК із сечею встановлені в межах 1 200– 5 900 мкмоль/добу.

Фракційну екскрецію СК або індекс елімінації уратів розраховували як відношення кліренсів СК і креатиніну у відсотках.

$$\text{ФЕск} = \frac{\text{Кліренс СК}}{\text{Кліренс креатиніну}} \times 100.$$

Зниження ІЕУ менше за 8,3% розглядається як ознака підвищеної каналцевої реабсорбції розчинних солей СК. Активність ферменту реутилізації пуринів гіпоксантингуанін-фосфорибозилтрансферази (ммоль/л) розраховували як відношення концентрацій СК і креатиніну в сечі за формулою:

$$\text{ГГФРТ} = \frac{\text{Концентрація СК в сечі (ммоль/л)}}{\text{Концентрація креатиніну в сечі (ммоль/л)}}.$$

Активність ГГФРТ знаходиться у зворотно пропорційній залежності від цього відношення (1/ГГФРТ), яке в нормі становить 0,19–0,50 ммоль СК на 1 ммоль креатиніну. За умов дефіциту ГГФРТ це відношення підвищується або наближається до 1. Величини більше 0,51 можна розглядати як частковий дефіцит активності ГГФРТ [154].

Визначення рівнів кортикостероїдів

Концентрацію кортизолу та дегідроепіандростерону сульфату в сироватці крові пацієнтів визначали методом конкурентного твердофазного ІФА за допомогою наборів «Cortisol ELISA» та «DHEA-S ELISA», (LDN® Immunoassays, Німеччина) в лабораторії радіології та радіобіології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка» НАМН України та у сертифікованих лабораторіях (із присвоєнням унікальних лабораторних номерів). Норми показників визначалися за даними лабораторних наборів та літератури [151]. В нормі концентрації кортизолу в плазмі венозної крові, отриманої у ранковий час (від 8.00 до 10.00) у здорових людей становлять від 5 мкг/дл до 23 мкг/дл (138–635 нмоль/л). Нормальні концентрації ДГЕА-С у плазмі крові становлять 65–380 мкг/дл.

Розраховували відношення кортизолу до ДГЕА-С, при цьому концентрації обох стероїдних гормонів виражали в мкг/дл. Дане відношення останнім часом все ширше використовується як інформативний показник катаболічного/анаболічного балансу, активності ГГА-системи, хронічного стресу та стану здоров'я. Нормальним вважається співвідношення 1:5 [155].

Активність 11-бета-гідроксистероїддегідрогенази визначали у сироватці крові пацієнтів методом твердофазного ІФА за допомогою набору реактивів Cloud-Clone Corp. (США) у лабораторії радіології та радіобіології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка» НАМН України. Стандарти або зразки додаються у лунки мікропланшету з антитілами, кон'югованими з біотином та специфічними до 11 β -ГСД1. Потім у кожен лунку планшету додається авідин, кон'югований із пероксидазою хрому, та проводиться інкубація. Після додавання субстрату пероксидази ТМБ (тетраметилбензидину) колір змінюється лише в лунках, які містять комплекси 11 β -ГСД1 із міченими біотином антитілами та кон'югатом авідину з пероксидазою хрому. Ферментативна реакція зупиняється додаванням розчину сірчаної кислоти. Оптична густина забарвленого розчину вимірюється фотометричним методом при довжині хвилі 450 нм. Концентрація 11 β -ГСД1 у зразках розраховується відповідно до калібрувальної кривої. Діапазон аналізу від 1,56 до 100 нг/мл. Мінімальна визначувана концентрація 0,56 нг/мл.

Статистичний аналіз

Описова статистика. Для узагальненої характеристики досліджуваних параметрів пацієнтів використовували методи варіаційної статистики. Якісні параметри представлено через характеристику частотних розподілів із представленням результатів у вигляді абсолютних значень (числа пацієнтів) та розподілу у відсотках. Для кількісних ознак розраховували середні значення показників та визначали їх варіабельність через розрахунок таких показників: середнє арифметичне (M), середнє квадратичне (стандартне) відхилення (SD), середня похибка для середніх величин (m).

На базовому етапі аналізу визначали характеристики нормальності розподілу для кількісних показників за критерієм Колмогорова-Смірнова (рис. 2.1). Визначені параметри нормальності розподілу даних служили у подальшому критерієм вибору методів порівняльного аналізу (параметричні та непараметричні). Для порівняння показників у динаміці застосовано парний t-тест (параметрична статистика) та критерій Вілкоксона (непараметрична статистика). Порівняння між підгрупами проведено за t-тестом для незалежних сукупностей та критерієм Манна-Уїтні. При цьому нами враховувався факт множинності порівнянь між підгрупами шляхом врахування поправки Шеффе. Порівняльний аналіз кількісних параметрів (лабораторних параметрів) при порівнянні між усіма чотирма групами базувався на використанні дисперсійний аналіз (ANOVA) для порівняння 4 підгруп.

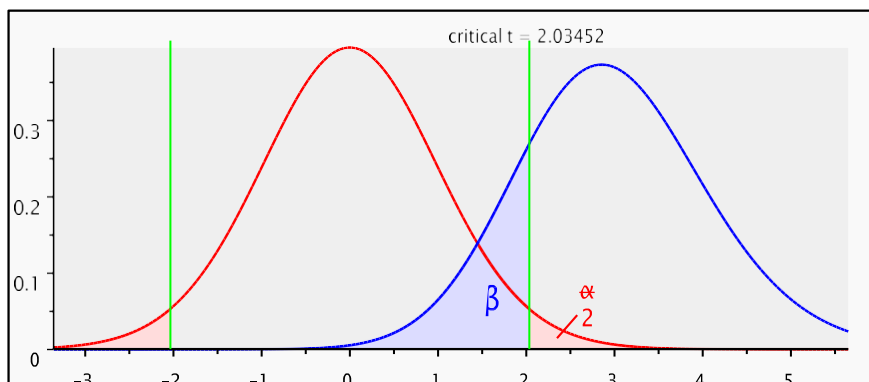


Рисунок 2.1. Характеристики нормальності розподілу для кількісних показників.

Для порівняння розподілів якісних параметрів застосовували критерій Хі-квадрат та точний критерій Фішера за умови числа спостережень за окремими характеристиками у підгрупах до 5.

Для кількісної оцінки динаміки окремих показників і можливості співставлення динаміки показників із різними одиницями вимірювання нами визначалась стандартизована різниця середніх, що відображає величину

клінічного ефекту. Шкала оцінки для динаміки показників із величиною ефекту більше 0,8 визначалась як значний (високий) ефект, 0,5–0,8 – середній ефект, до 0,5 – слабкий ефект і менше 0,2 – відсутність ефекту.

Для обґрунтування вибірки та оцінки результатів прийнято критичний рівень похибки першого роду не вище 5% ($p < 0,05$) і похибки другого роду до 20%. Розрахунок вибірки за даними параметрами визначило потужність дослідження не нижче 80%.

Первинна електронна база сформована в Excel. Аналіз проводили з використанням ліцензійного статистичного пакету Stata 12.1, MedStat v 5.2.

Параметри вибірки. Первинна гіпотеза передбачала розрахунок необхідної кількості спостережень для можливості статистичної оцінки за ключовими параметрами величини клінічного ефекту на рівні середнього розміру (розмір ефекту складає 0,5 – 0,8) та забезпечення можливості множинних порівнянь між досліджуваними підгрупами. (табл.2.1.)

Таблиця 2.1.

Статистична оцінка за ключовими параметрами величини клінічного ефекту

| t тести – середні значення: різниця між двома залежними середніми (співпадаючими парами) | | | |
|--|---|---|-----------|
| Аналіз: | Апріорі: обчислення необхідного розміру вибірки | | |
| Вхід: | Розмір ефекту | = | 0,5 |
| | α вірогідність помилки | = | 0,05 |
| | Потужність (1- β вірогідність помилки) | = | 0,8 |
| Вихід: | Параметр нецентральності δ | = | 2,5980762 |
| | Df | = | 26 |
| | Загальний розмір вибірки | = | 27 |
| | Фактична потужність | = | 0,8118316 |

Для розрахунку використали програмний продукт G*Power, що передбачає вільне його використання для некомерційних цілей.

Результати розрахунку наведено в таблиці 2.1. і демонструють необхідність включення у кожен підгрупу від 27 спостережень для оцінки середнього ефекту і

можливості зменшення необхідного числа спостережень до 17 при виявленні сильного ефекту (Effect size = 0,8).

2.2. Загальна характеристика груп пацієнтів і дизайн дослідження

Усіх пацієнтів, включених до дослідження ($n = 165$), було розділено на 2 групи в залежності від наявності загального ожиріння, що визначалась за індексом маси тіла (рис. 2.2):

Група 1 – без ожиріння: з нормальною або помірно збільшеною масою тіла (без встановленого діагнозу «ожиріння»), ($IMT < 30 \text{ кг/м}^2$; $n = 72$, ж/ч = 33/39);

Група 2 – з ожирінням різного ступеня ($IMT \geq 30 \text{ кг/м}^2$; $n = 93$, ж/ч = 38/55).

Враховуючи участь вісцерального жиру в патогенезі ожиріння та серцево-судинних ускладнень в кожній із цих груп було вперше виділено підгрупи за його рівнями (за даними біоімпедансного аналізу композиції тіла):

1.1 – з нормальним рівнем ВЖ ($ВЖ < 12 \text{ од}$; $n = 44$, ж/ч = 27/17);

1.2 – з підвищеним рівнем ВЖ ($ВЖ \geq 12 \text{ од}$; $n = 28$, ж/ч = 6/22);

2.1 – з нормальним рівнем ВЖ ($ВЖ < 12 \text{ од}$; $n = 26$, ж/ч = 19/7);

2.2 – з підвищеним рівнем ВЖ ($ВЖ \geq 12 \text{ од}$; $n = 67$, ж/ч = 19/48).

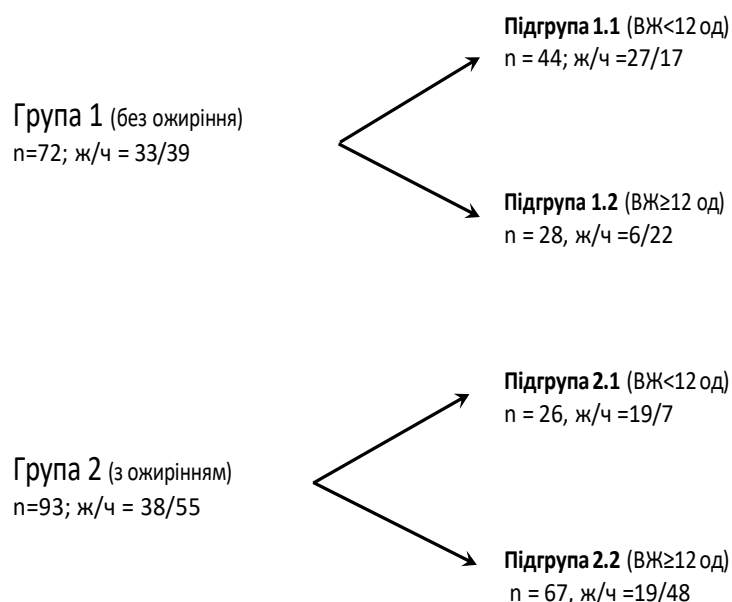


Рисунок 2.2. Дизайн дослідження. Розподіл пацієнтів на групи та підгрупи на момент первинного обстеження.

Обстежені хворі на ЦД 2 типу на початку дослідження здебільшого знаходились у стані декомпенсації вуглеводного обміну. Середній рівень HbA1c складав $8,95 \pm 1,99\%$, (M \pm SD). Концентрація глюкози в крові натще $10,18 \pm 2,61$ ммоль/л (від 5,1 до 18,1 ммоль/л), концентрація інсуліну $19,61 \pm 13,37$ мкОд/мл (від 5,1 до 100,7 мкОд/мл) (рис.2.3). *

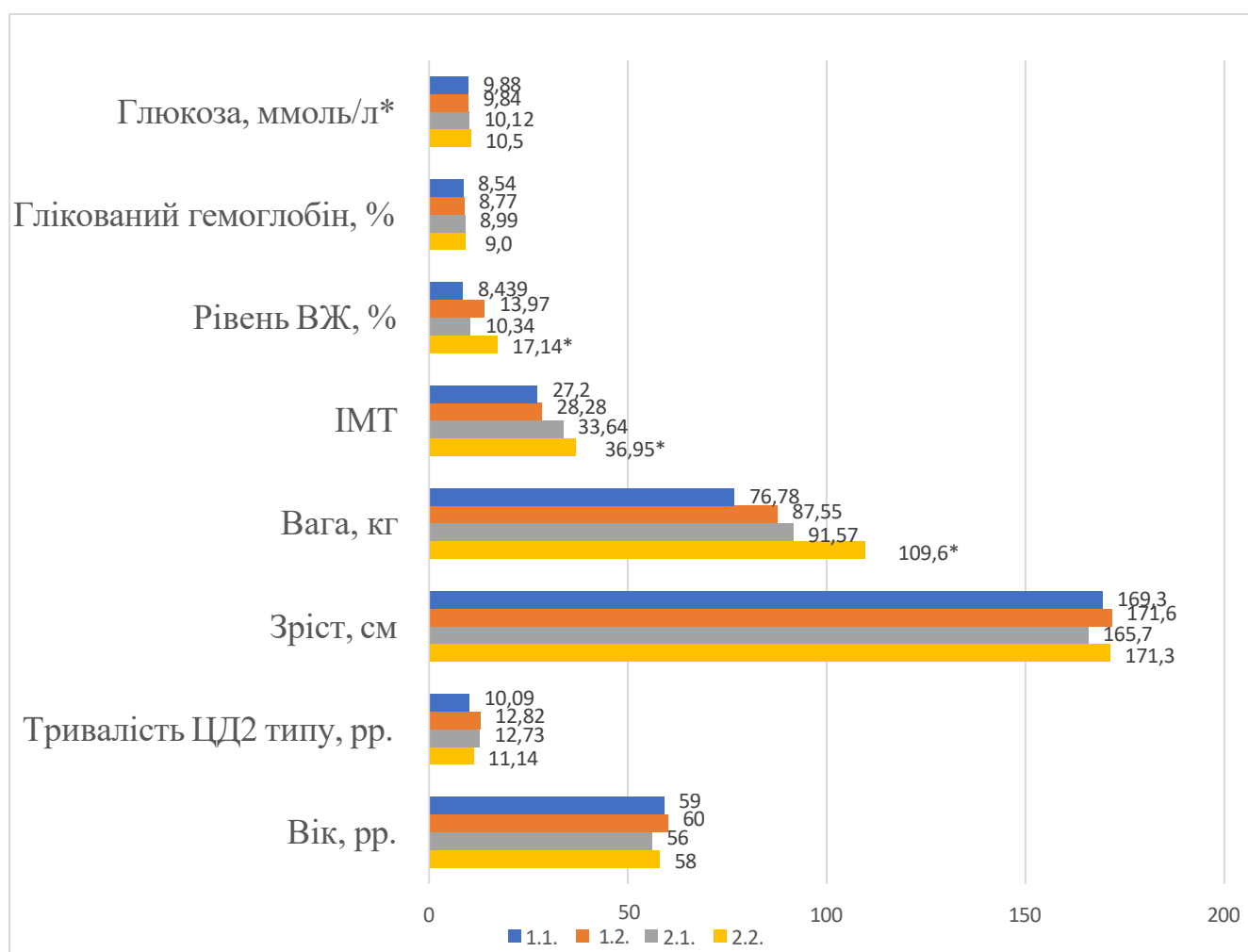


Рисунок 2.3. Дизайн дослідження. Характеристика підгруп на момент первинного обстеження. (* - $P < 0,05$, достовірна різниця показників між підгрупами за дисперсійним аналізом (ANOVA)).

За віком підгрупи суттєво не відрізнялись, за виключенням підгрупи 1.2, до якої потрапили дещо старші пацієнти. Не виявлено достовірної відмінності між підгрупами за тривалістю захворювання на ЦД ($P > 0,05$) та за станом компенсації вуглеводного обміну ($P > 0,05$ для показників HbA1c і рівнів глікемії).

Дві підгрупи пацієнтів без ожиріння мали, за визначенням, достовірно нижчий ІМТ та % жиру ($P < 0,05$). Рівень вісцерального жиру, також за визначенням, був більш високим у всіх підгрупах із ВЖ > 12 . Обидві підгрупи з ожирінням (2.1 і 2.2) мали більший вміст ВЖ, ніж підгрупи групи без ожиріння (1.1 і 1.2). Порівняння між двома підгрупами з нормальним рівнем ВЖ (1.1. і 2.1), а також між двома підгрупами з високим рівнем ВЖ (1.2 і 2.2) показало достовірно вищий вміст ВЖ за наявності загального ожиріння ($P < 0,05$).

Виявлено вищий рівень базальної концентрації інсуліну в обох підгрупах групи з ожирінням (2.1 і 2.2.), ніж у підгрупах без ожиріння (1.1 і 1.2) ($P < 0,05$).

Пацієнтам було призначено високоселективний інгібітор НЗКТГ2 дапагліфлозину у дозі 10 мг/добу, для тривалого прийому, на додаток до недостатньо ефективної попередньої терапії (рис.2.3.).

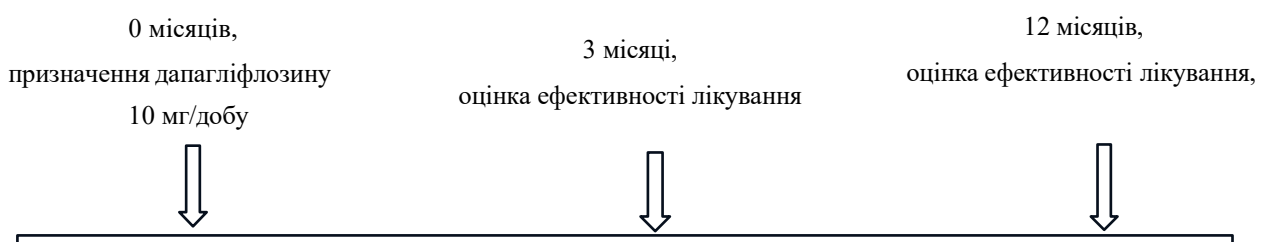


Рисунок 2.4. Дизайн дослідження клінічного ефекту дапагліфлозину. Графік візитів пацієнтів.

Наступні візити пацієнтів були заплановані через 3 та 12 місяців лікування. Під час цих візитів були проведені обстеження за всіма досліджуваними показниками. Візит № 2 (через 3 місяці) здійснили 50 пацієнтів (ж/ч = 16/34), візит № 3 (через 12 місяців) здійснили 50 пацієнтів (ж/ч = 16/34).

РОЗДІЛ 3. ОСОБЛИВОСТІ ОБМІННИХ ПОРУШЕНЬ ТА АНАБОЛІЧНО-КАТАБОЛІЧНОГО БАЛАНСУ ЗАЛЕЖНО ВІД КОМПОЗИЦІЙНОГО ТА МЕТАБОЛІЧНОГО ФЕНОТИПУ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ

Багатьма клінічними спостереженнями встановлено, що ЦД 2 типу є гетерогенним захворюванням, що включає в себе субфенотипи з різною патофізіологічною основою, тому їх краще розуміння може сприяти більш індивідуальному підходу до лікування діабету із застосуванням підходів метаболічного фенотипування, зокрема комбінованих морфо-метаболічних підходів для оцінки ефективності протидіабетичної терапії у клінічних дослідженнях [157]. Метаболічні порушення при ЦД 2 типу розвиваються на тлі МС, що включає кластер ознак, серед яких порушення толерантності до вуглеводів, інсулінорезистентність, дисліпідемія, зниження загального обміну, гіперурикемія, порушення гормонального балансу, зміни концентрації біологічно активних регуляторних молекул [139, 158].

Клінічними спостереженнями доведено, що ІМТ та загальна кількість жиру (адипозність) асоціюються з ризиком кардіометаболічних захворювань на рівні популяції. Однак на індивідуальному рівні розподіл жиру в організмі та порушення функції жирової тканини краще, ніж показник загальної жирової маси, прогнозують ІР та пов'язані з нею ускладнення. Дисфункція жирової тканини проявляється у зміні топографії жирової тканини, відношення підшкірного та вісцерального жиру, гіпертрофії адипоцитів, дисметаболізмі ліпідів та пуринів, дисліпідемії, міодистрофії, розвитку локального запалення [147].

При ЦД 2 типу зустрічаються два головних фенотипи:

- 1) без ожиріння,
- 2) з ожирінням.

Ці фенотипи відповідають таким відомим із літератури фенотипам, як «метаболічно нездорова нормальна маса» та «метаболічно нездорове ожиріння» [13, 140], оскільки хворі із встановленим діагнозом ЦД 2 типу початково вже

мають порушення вуглеводного та ліпідного метаболізму. Інший варіант назви цих фенотипів – відповідно аліментарно-гіпокінетичний (характеризується надмірним накопиченням жиру у підшкірному та абдомінальному депо, високим ступенем ІР/гіперінсулінемії) та гормонально-метаболический (із перерозподілом жиру переважно до абдомінальної зони, втратою м'язової маси, ІР, зумовленою катаболічною дією стесових гормонів – катехоламінів та кортикостероїдів) [139].

В обох випадках загальними рисами є накопичення вісцеральної жирової тканини та зміни секреції інсуліну/інсуліночутливості, що може зумовлювати порушення анаболічно-катаболічного балансу: посилення анаболічних процесів (при гіперінсулінемії) або катаболічних процесів (при відносно низьких рівнях інсуліну та посиленому впливі стесових катаболічних гормонів). Ці ознаки кластеризуються із морфометричними, гормональними та метаболическими маркерами, характерними для певного метаболического фенотипу [159]. У хворих на ЦД 2 типу зустрічаються різні комбінації і поєднання топографії підшкірної та вісцеральної жирової тканини, виходячи з цього ми спробували виділити основні фенотипи в аспекті параметрів ожиріння серед пацієнтів, включених до дослідження.

3.1. Морфометричні показники (антропометрія та композиція тіла)

Для різних фенотипів, що формуються в результаті взаємодії генетичних та екологічних факторів, характерні певні зовнішні характеристики (зокрема розподіл в організмі жирової тканини), які поєднуються з відповідним гормонально-метаболическим статусом. Після ранжування обстежених пацієнтів згідно зі ступенем загального ожиріння, були утворені 2 групи (з ожирінням і без ожиріння), і в кожній із цих груп – виділено підгрупи за ознакою нормального або підвищеного рівня ВЖ, в яких проведено порівняння морфометричних показників (табл. 3.1, 3.2, 3.3). За визначенням, група 2 відрізняється від групи 1 вищими значеннями ІМТ, а підгрупи з високим ВЖ – вищим вмістом вісцерального жиру. Відсотковий загальний вміст жирової тканини, визначений за допомогою біоелектричного імпедансу, був достовірно вищим у групі 2, ніж у відповідних

підгрупах групи 1 без ожиріння ($P < 0,05$), за рахунок більшого рівня ВЖ в обох підгрупах з ожирінням.

Таблиця 3.1.

Антропометричні показники у хворих на ЦД 2 типу в залежності від ступеня ожиріння та рівня вісцерального жиру ($M \pm SD$)

| | Групові ознаки | | % жиру | Маса тіла, кг | ОТ, см | ОС, см | ОТ/ОС | ЩО | Склад-ка шкіри, мм | Склад-ка руки, мм |
|---|------------------------|----------------|----------------|------------------|------------------|------------------|---------------|---------------|--------------------|-------------------|
| | ІМТ, кг/м ² | Рівень ВЖ, од | | | | | | | | |
| ГРУПА 1 – без ожиріння (ІМТ < 30 кг/м²) n = 72 | | | | | | | | | | |
| Підгрупа 1.1 – ВЖ < 12 од (n = 44) | 27,20 ±1,77 | 8,44 ±1,63 | 26,69 ±1,35 | 76,78 ±12,64 | 90,37 ±10,79 | 99,24 ±6,96 | 0,92 ±0,07 | 0,54 ±0,08 | 26,30 ±7,48 | 20,14 ±6,95 |
| Підгрупа 1.2 – ВЖ > 12 од (n = 28) | 28,28 ±1,44 | 13,97 ±1,83 | 28,90 ±5,23 | 87,55 ±10,23 | 96,79 ±7,06 | 100,50 ±4,85 | 0,95 ±0,09 | 0,54 ±0,06 | 28,64 ±3,90 | 21,43 ±4,45 |
| P 1.1–1.2 | * | * | * | * | * | – | * | – | – | – |
| P 1.1–2.1 | * | * | * | * | * | * | * | * | * | (*) |
| P 1.2–2.2 | * | * | * | * | * | * | * | * | * | * |
| ГРУПА 2 – з ожирінням (ІМТ ≥ 30 кг/м²) n = 93 | | | | | | | | | | |
| Підгрупа 2.1 – ВЖ < 12 од (n = 26) | 33,64 ±2,30 | 10,34 ±1,38 | 36,38 ±6,10 | 91,57 ±9,41 | 105,20 ±13,93 | 105,50 ±8,25 | 1,00 ±0,11 | 0,64 ±0,09 | 34,88 ±4,91 | 23,04 ±6,09 |
| Підгрупа 2.2 – ВЖ > 12 од (n = 67) | 36,86 ±4,67 | 17,16 ±4,40 | 36,88 ±7,97 | 109,40 ±14,68 | 113,20 ±14,35 | 112,80 ±10,86 | 1,00 ±0,08 | 0,66 ±0,09 | 37,52 ±8,23 | 28,21 ±6,98 |
| P 2.1–2.2 | * | * | – | * | * | * | – | – | – | * |
| Pan | * | * | * | * | * | * | * | * | * | * |

Примітка: * $P < 0,05$ – достовірна різниця показників між підгрупами; – – відсутність достовірної різниці показників ($P > 0,05$); (*) – тенденція до достовірності ($0,10 < P > 0,05$), Pan -достовірність між 4 підгрупами за дисперсійним аналізом (ANOVA).

Таблиця 3.2.

Композиційні показники у хворих на ЦД 2 типу в залежності від ступеня ожиріння та рівня вісцерального жиру (M ± SD)

| Підгрупи за рівнем ВЖ | Групові ознаки | | % жиру | % води | М'язова маса, кг | Оцінка тілобудови | Кісткова маса, кг | Базальний метаболізм, ккал | Метаболічний вік, рр. | Біологічний вік, рр |
|---|------------------------|----------------|----------------|----------------|------------------|-------------------|-------------------|----------------------------|-----------------------|---------------------|
| | ІМТ, кг/м ² | Рівень ВЖ, од | | | | | | | | |
| ГРУПА 1 – без ожиріння (ІМТ < 30 кг/м²) n = 72 | | | | | | | | | | |
| Підгрупа 1.1 – ВЖ < 12 од (n = 44) | 27,20 ±1,77 | 8,44 ±1,63 | 30,15 ±8,25 | 50,90 ±5,72 | 51,23 ±11,79 | 3,86 ±1,80 | 2,72 ±0,58 | 1611,00 ±348,4 | 50,64 ±9,14 | 58,50 ±7,60 |
| Підгрупа 1.2 – ВЖ > 12 од (n = 28) | 28,28 ±1,44 | 13,97 ±1,83 | 28,90 ±5,23 | 51,53 ±3,52 | 60,91 ±9,56 | 2,86 ±1,11 | 3,21 ±0,41 | 1868,00 ±270,0 | 59,07 ±8,90 | 63,36 ±8,64 |
| Р 1.1–1.2 | * | * | * | – | * | – | * | * | * | * |
| Р 1.1–2.1 | * | * | * | * | * | – | * | * | * | * |
| Р 1.2–2.2 | * | * | * | * | * | – | * | * | * | * |
| ГРУПА 2 – з ожирінням (ІМТ ≥ 30 кг/м²) n = 93 | | | | | | | | | | |
| Підгрупа 2.1 – ВЖ < 12 од (n = 26) | 33,64 ±2,30 | 10,34 ±1,38 | 36,38 ±6,10 | 47,06 ±3,55 | 54,23 ±6,74 | 3,31 ±1,12 | 2,92 ±0,39 | 1758,00 ±259,8 | 59,85 ±8,58 | 54,69 ±9,41 |
| Підгрупа 2.2 – ВЖ > 12 од (n = 67) | 36,86 ±4,67 | 17,16 ±4,40 | 36,88 ±7,97 | 46,36 ±4,89 | 66,11 ±11,38 | 2,88 ±0,45 | 3,44 ±0,52 | 2021,00 ±264,1 | 67,21 ±8,26 | 56,92 ±9,03 |
| Р 2.1–2.2 | * | * | – | – | * | – | * | * | * | * |
| Рan | * | * | * | * | * | – | * | * | * | * |

Примітка: Р < 0,05 – достовірна різниця показників між підгрупами; – – відсутність достовірної різниці показників (Р > 0,05); Рan -достовірність між 4 підгрупами за дисперсійним аналізом (ANOVA).

У підгрупах пацієнтів без ожиріння, включаючи підгрупу 1.2 з високим вмістом ВЖ, визначено нижчу масу тіла, ОТ як показник вісцерального ожиріння,

меншу товщину шкірної складки, що характеризує кількість підшкірного жиру на животі та плечовій частині руки. Крім того, існує достовірне зростання індексу центрального ожиріння у відповідних підгруп зі зростанням ІМТ. Відповідно до дисперсійного аналізу усіх чотирьох підгруп отримано достовірно визначене переважання усіх досліджуваних показників у підгрупі 2.2.

Відомо, що збільшення м'язової маси сприяє підвищенню рівня базального метаболізму (БМ), тобто витрат енергії для забезпечення основного обміну та роботи органів у стані спокою, оскільки скелетні м'язи є важливим споживачем енергії в організмі, навіть у стані спокою. Повідомляють, що у людей із ЦД 2 типу спостерігається підвищення рівня БМ, яке корелює із НОМА-ІР, ВЖ, рівнем цукру в крові натще та масою опорно-рухового апарату [160].

В обстежених нами пацієнтів показник БМ був вищим у підгрупах із високим ВЖ (1.2 і 2.2) порівняно з особами підгруп із нормальним рівнем ВЖ (відповідно 1.1 і 2.1, $P < 0,05$) (див. табл. 3.1, 3.2.), що може асоціюватись із більшою м'язовою масою у цих хворих.

Проведено також порівняння відсоткового вмісту жиру та м'язової маси по сегментах тіла, визначених за допомогою біоелектричного імпедансу, між підгрупами з різним рівнем ВЖ у двох групах (табл. 3.3.).

Відсоток жирової тканини між підгрупами кожної групи практично не відрізнявся для симетричних сегментів. У хворих групи з ожирінням спостерігалось достовірне збільшення м'язової маси порівняно з групою без ожиріння, особливо на нижніх кінцівках ($P < 0,05$).

Показники % жиру на кінцівках, які відображають вміст підшкірного жиру, а також відсоток жиру корпусу, очікувано були вищими в осіб з ожирінням, ніж у групі без ожиріння. Наявність підвищеного рівня ВЖ в обох групах (у підгрупах 1.2 і 2.2) асоціювалась із підвищенням таких показників, як % жиру, м'язова маса на кінцівках у порівнянні з підгрупами 1.1 і 2.1, відповідно ($P < 0,05$), що узгоджується із даними літератури [160].

Таблиця 3.3.

Сегментарні показники композиції тіла хворих на ЦД 2 типу в залежності від ступеня ожиріння та рівня вісцерального жиру (M ± SD)

| | Рівень ВЖ, од | % жиру ПР | % жиру ЛР | % жиру корпус | % жиру ПН | % жиру ЛН | М'язова маса ПР | М'язова маса ЛР | М'язова маса корпус | М'язова маса ПН | М'язова маса ЛН |
|---|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|---------------------|-----------------|-----------------|
| ГРУПА 1 – без ожиріння (ІМТ < 30 кг/м²) n = 72 | | | | | | | | | | | |
| Підгрупа 1.1 ВЖ < 12 (n = 44) | 8,44 ±1,63 | 26,69 ±8,95 | 27,56 ±9,00 | 28,19 ±8,21 | 33,77 ±10,5 | 33,41 ±10,4 | 2,89 ±0,84 | 2,94 ±0,88 | 28,98 ±6,25 | 8,27 ±2,00 | 8,16 ±1,95 |
| Підгрупа 1.2 ВЖ > 12 (n = 28) | 13,97 ±1,83 | 23,90 ±7,13 | 24,56 ±7,58 | 29,10 ±4,34 | 28,25 ±7,71 | 27,68 ±7,77 | 3,57 ±0,73 | 3,65 ±0,74 | 34,10 ±4,97 | 9,79 ±1,65 | 9,76 ±1,57 |
| Р 1.1–1.2 | * | – | – | – | * | * | * | * | * | * | * |
| Р 1.1–2.1 | * | * | * | * | * | * | * | * | * | – | – |
| Р 1.2–2.2 | * | * | * | * | * | * | * | – | – | * | * |
| ГРУПА 2 – з ожирінням (ІМТ ≥ 30 кг/м²) n = 93 | | | | | | | | | | | |
| Підгрупа 2.1 ВЖ > 12 (n = 26) | 10,34 ±1,38 | 36,77 ±8,7 | 37,69 ±8,50 | 32,75 ±6,19 | 40,37 ±9,03 | 40,10 ±9,04 | 3,18 ±0,74 | 3,23 ±0,69 | 31,07 ±4,17 | 8,83 ±1,63 | 8,75 ±1,53 |
| Підгрупа 2.2 ВЖ > 12 (n = 67) | 17,16 ±4,40 | 34,84 ±12,6 | 35,91 ±12,7 | 37,12 ±6,47 | 35,96 ±10,7 | 35,42 ±10,9 | 3,88 ±0,84 | 3,97 ±0,83 | 35,19 ±5,35 | 11,01 ±2,12 | 11,04 ±2,13 |
| Р 2.1–2.2 | * | – | – | * | – | – | * | * | * | * | * |
| Рan | * | * | * | * | * | * | * | * | * | * | * |

Примітка: Р < 0,05 – достовірна різниця показників між підгрупами; – – відсутність достовірної різниці (Р > 0,05), Рan -достовірність між 4 підгрупами за дисперсійним аналізом (ANOVA).

Відзначимо, що відсоток жиру в корпусі в групі 2 був достовірно вищим у підгрупі з високим ВЖ у порівнянні з підгрупою із низьким ВЖ тієї ж групи, без достовірної різниці % жиру на кінцівках. Це відображає зміну співвідношення

вісцерального і підшкірного жиру. М'язова маса у корпусі та на кінцівках була більшою в обох групах при вісцеральному ожирінні, ніж при нормальному рівні ВЖ.

У ході порівняльного аналізу пацієнтів усіх підгруп виявлено достовірно найвищі рівні усіх показників композиції тіла у підгрупі 2.2. ($P_{\text{ан}} < 0,05$).

Таким чином, дослідження зовнішніх фенотипічних особливостей показників композиції тіла пацієнтів із ЦД 2 типу з різним ступенем ожиріння (групи 1 і 2) показало, що в підгрупах із високим ВЖ спостерігалось достовірне підвищення рівня БМ і метаболічного віку та збільшення кісткової маси в порівнянні з підгрупами з нормальним ВЖ. Ці ж закономірності зберігались при визначенні сегментарного розподілу жирової та м'язової маси в названих підгрупах.

3.2. Особливості метаболічних показників у хворих на ЦД 2 типу в залежності від фенотипу

Порушення гомеостазу енергетичних субстратів (глюкози та ліпідних сполук) має вирішальне значення у розвитку дисметаболічних захворювань. Хронічно підвищений рівень інсулінорезистентності виступає ключовою патофізіологічною ознакою ожиріння, діабету 2 типу та ін. Процеси, що контролюють протягом циркадних циклів перемикання між переважним ліполізом/окисленням жиру під час голодування та переважним накопиченням ліпідів/окисленням глюкози після прийому їжі, регулюються інсуліном і контрінсуліновими гормонами, які визначають анаболічно-катаболічний баланс в організмі [3]. Це зумовило інтерес до дослідження впливу рівня ВЖ, інсуліну та кортизолу на метаболічні процеси у хворих на ЦД 2 типу з різними фенотипами.

3.2.1. Характеристика показників вуглеводного обміну

У таблиці 3.4 наведено характеристики компенсації вуглеводного обміну та секреції інсуліну – найважливішого гормона-регулятора глікемії у хворих на ЦД 2 типу з різними фенотипами. Групи 1 та 2 були подібними за рівнями глюкози натще та глікованого гемоглобіну.

Таблиця 3.4.

Показники вуглеводного обміну у хворих на ЦД 2 типу з різним ступенем ожиріння в залежності від ІМТ та рівня вісцерального жиру (M ± SD)

| Підгрупи за рівнем ВЖ | Групові параметри | | | HbA1c % | Глюкоза, ммоль/л | НОМА-IP | НОМА-islet | Інсулін мкОд/мл | С-пептид нг/мл |
|---|------------------------|----------------|----------------|---------------|------------------|---------------|----------------|-----------------|----------------|
| | ІМТ, кг/м ² | Рівень ВЖ, од | % жиру | | | | | | |
| ГРУПА 1 – без ожиріння (ІМТ < 30 кг/м²) n = 72 | | | | | | | | | |
| Підгрупа 1.1 – ВЖ < 12 од (n = 44) | 27,20 ±1,77 | 8,44 ±1,63 | 30,15 ±8,25 | 8,54 ±1,92 | 9,88 ±2,74 | 6,11 ±2,77 | 50,11 ±0,07 | 14,05 ±5,87 | 2,35 ±1,09 |
| Підгрупа 1.2 – ВЖ > 12 од (n = 28) | 28,28 ±1,44 | 13,97 ±1,83 | 28,90 ±5,23 | 8,77 ±1,42 | 9,84 ±1,87 | 7,88 ±4,65 | 50,12 ±0,07 | 16,15 ±9,40 | 2,59 ±0,99 |
| P 1.1–1.2 | * | * | – | – | – | – | – | – | – |
| P 1.1–2.1 | * | * | * | – | – | * | – | * | – |
| P 1.2–2.2 | * | * | * | – | – | * | – | * | – |
| ГРУПА 2 – з ожирінням (ІМТ ≥ 30 кг/м²) n = 93 | | | | | | | | | |
| Підгрупа 2.1 – ВЖ < 12 од (n = 26) | 33,64 ±2,30 | 10,34 ±1,38 | 36,38 ±6,10 | 9,00 ±1,52 | 10,12 ±1,97 | 8,96 ±3,92 | 50,12 ±0,07 | 20,20 ±8,87 | 2,69 ±1,17 |
| Підгрупа 2.2 – ВЖ > 12 од (n = 67) | 36,86 ±4,67 | 17,16 ±4,40 | 36,88 ±7,97 | 9,00 ±1,73 | 10,49 ±2,62 | 9,68 ±5,75 | 50,13 ±0,06 | 22,32 ±14,8 | 2,83 ±0,84 |
| P 2.1–2.2 | * | * | – | – | – | – | – | – | – |
| Ран | * | * | * | – | – | * | – | * | – |

Примітка: P < 0,05 – достовірна різниця показників між підгрупами; – – відсутність достовірної різниці (P > 0,05), Ран -достовірність між 4 підгрупами за дисперсійним аналізом (ANOVA).

З таблиці можна бачити, що підгрупи в межах однієї групи не відрізнялися за рівнями інсулінемії, С-пептиду, рівнів НОМА-IP. Секреторна функція бета-клітин, оцінена за рівнем НОМА-islet достовірно не відрізнялася між різними підгрупами. Варто відзначити, що у осіб з ожирінням (група 2) середні значення інсулінемії наближались до верхньої границі норми (яка становить 22,5 мкОд/мл).

Рівні інсуліну та НОМА-IP достовірно були вищі у відповідних підгрупах з ожирінням та мали достовірно найвищі значення в підгрупі 2.2 ($P_{\text{ан}} < 0,05$).

3.2.2. Характеристика показників ліпідного обміну

Відомо, що наявність та ступінь загального і вісцерального ожиріння у хворих на ЦД 2 типу тісно пов'язана з дисліпідемією та ризиком ССЗ. За змінами ліпідного спектру сироватки крові можна скласти уявлення про тип порушення обміну ліпідів (фенотип дисліпідемії) та переважні механізми її виникнення, спрогнозувати виникнення і прогресування атерогенезу.

Гіперхолестеринемію ($\text{ЗХС} > 5,2$ ммоль/л) виявлено у 55,5% хворих групи 1 та у 56,0% хворих групи 2. Гіпертригліцеридемію (концентрація ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л) виявлено у 62,5% хворих групи 1 та у 71,0% пацієнтів групи 2. Це супроводжувалось підвищеним відносно норми рівнем основної транспортної форми ТГ – ХС-ЛПДНЩ (у 43,0% пацієнтів групи 1 та у 46,2% у групі 2), що свідчить про порушення поглинання клітинами енергетичних субстратів, які продовжують циркулювати у крові. Концентрація високоатерогенної фракції ХС-ЛПНЩ була підвищеною у 77,8% та у 85,0% хворих у групах 1 і 2, відповідно.

Концентрація антиатерогенного ХС-ЛПВЩ (який забезпечує реверсивний транспорт холестеролу до печінки з подальшим перетворенням на жовчні кислоти та виведенням з організму) в групі 1 була нижче за норму у 33,3% випадків, а в групі 2 – у 64,5%. Середня концентрація ХС-ЛПВЩ в усіх досліджуваних підгрупах пацієнтів не перевищувала норму (1,2 ммоль/л). Загалом, кількість зафіксованих випадків відхилення від норми рівнів ТГ, ХС-ЛПНЩ та ХС-ЛПВЩ у сироватці крові пацієнтів з ожирінням була більше за таку в групі без ожиріння.

Проведено порівняння показників ліпідного комплексу у пацієнтів із різним ступенем ожиріння в залежності від рівня ВЖ (табл. 3.5). В обох групах не виявлено достовірних відмінностей рівнів ЗХС, ХС-ЛПВЩ між підгрупами з різним рівнем ВЖ.

Таблиця 3.5.

Показники ліпідного спектру сироватки крові у хворих на ЦД 2 типу в залежності від ступеня ожиріння та рівня вісцерального жиру ($M \pm SD$)

| Підгрупи за рівнем ВЖ | Концентрація ліпідних фракцій у сироватці крові, ммоль/л | | | | | Розрахункові індекси | | |
|---|--|---------------|---------------|---------------|---------------|----------------------|----------------------|---------------------|
| | ЗХС | ТГ | ХС-ЛП | ХС-ЛП | ХС-ЛП | ІА | ІВО | |
| | | | ВЩ | НЩ | ДНЩ | | чол. | жін. |
| ГРУПА 1 – без ожиріння (ІМТ < 30 кг/м²) n = 72 | | | | | | | | |
| Підгрупа 1.1 – ВЖ < 12 од (n = 44) | 5,56 ±1,23 | 2,10 ±1,15 | 1,20 ±0,33 | 3,57 ±1,08 | 1,52 ±1,41 | 3,58 ±2,26 | n = 18, 3,35±1,34 | n = 26, 2,83±1,3 |
| Підгрупа 1.2 – ВЖ > 12 од (n = 28) | 5,53 ±1,63 | 2,75 ±0,78 | 1,09 ±0,34 | 3,41 ±1,39 | 1,22 ±0,37 | 4,71 ±2,39 | n = 22, 3,32±1,3 | n = 6, 1,98±1,0 |
| P 1.1–1.2 | – | * | – | – | – | (*) | – | – |
| P 1.1–2.1 | – | – | – | – | – | (*) | * | * |
| P 1.2–2.2 | – | – | – | – | – | – | – | * |
| ГРУПА 2 – з ожирінням (ІМТ ≥ 30 кг/м²) n = 93 | | | | | | | | |
| Підгрупа 2.1 – ВЖ < 12 од (n = 26) | 5,27 ±0,96 | 2,39 ±1,03 | 1,13 ±0,29 | 3,64 ±0,88 | 1,06 ±0,48 | 4,24 ±2,03 | n=8, 5,16±1,30 | n=18, 4,35±1,4 |
| Підгрупа 2.2 – ВЖ > 12 од (n = 67) | 5,25 ±1,18 | 2,99 ±1,77 | 1,16 ±0,46 | 3,40 ±0,87 | 1,38 ±0,80 | 4,15 ±2,33 | n=48, 4,54 ±2,64 | n=19, 4,55 ±1,77 |
| P 2.1–2.2 | – | – | – | – | (*) | – | – | – |
| Pan | – | * | – | – | – | – | * | 8 |

Примітка: $P < 0,05$ – достовірна різниця показників між підгрупами; – – відсутність достовірної різниці показників ($P > 0,05$); (*) – тенденція до достовірності ($P < 0,05 > 0,10$); – – відсутність достовірної різниці ($P > 0,05$), Pan - достовірність між 4 підгрупами за дисперсійним аналізом (ANOVA).

У підгрупі 1.1. виявлено достовірно нижчі рівні ТГ, ніж в осіб інших підгруп, що може відображати краще поглинання клітинами ТГ та відсутність енергетичного голодування, що виникають за умов ожиріння [162, 163]. У підгрупі 1.2 порівняно з підгрупою 1.1 виявлено вищі рівні ТГ.

Результати дослідження дозволили виявити деякі відмінності типів дисліпідемії (ДЛП) у досліджуваних групах пацієнтів із ЦД 2 типу з різними морфо-метаболічними фенотипами. Середня концентрація ТГ та їх головної транспортної форми у крові – ХС-ЛПДНЩ, а також атерогенної фракції ХС-ЛПНЩ в усіх групах пацієнтів перевищувала норму, а ХС-ЛПВЩ – була дещо зниженою (нижче за 2,2 ммоль/л), що характеризує комбіновану ДЛП, характерну для ЦД 2 типу. Такий фенотип особливо виражений, зокрема, у підгрупі пацієнтів 2.2 з високим рівнем ВЖ.

Особливістю пацієнтів підгрупи 1.1 був відносно низький рівень ТГ у порівнянні з підгрупами 1.2, 2.1 і 2.2. Також в цій підгрупі обчислено відносно нижчі значення ІА та достовірно нижчі показники ІВО, особливо у жінок. Це дозволяє говорити про низький рівень атерогенності у цих пацієнтів, наближаючи дану підгрупу за конституційними та ліпідними параметрами до фенотипу МЗНМТ (за виключенням порушеного гомеостазу глюкози при ЦД 2 типу), за класифікацією, представленою Wildman [140, 148, 164, 165].

3.3. Характеристика показників обміну СК у групах пацієнтів із різним ступенем загального та абдомінального ожиріння

Порушення обміну пуринів, у тому числі бессимптомні форми гіперпродукції СК, вважають непрямим маркером МС, ЦД 2 типу, ризику АГ, ССЗ та ураження нирок. У дослідженнях, що стосуються фенотипів ожиріння, рівень урикемії використовується поряд з іншими характеристиками метаболічного статусу певних груп пацієнтів. Зокрема, встановлено, що гіперурикемія може служити індикатором фенотипів МНЗО та МНЗНМ [37].

Причини гіперпродукції СК включають надмірне вироблення сечової кислоти через шляхи розпаду пурину, головним чином у печінці та/або активацію

шляхів синтезу пуринів та їх реутилізації, а також недостатню екскрецію уратів нирками через порушення транспортерів зворотного захоплення, включаючи транспортер уратів 1 (URAT1) і транспортер глюкози 9 (GLUT9) та секреторних транспортерів, включаючи ABCG2 (АТФ-зв'язувальний член 2 касети підродино G) [166].

Жирова тканина відіграє вирішальну роль у метаболізмі СК, особливе значення у продукції СК має вісцеральна жирова тканина [159, 160], метаболічні функції якої знаходяться під регуляторним впливом інсуліну та контрінсулінових гормонів. Повідомляють про значний позитивний зв'язок між рівнем урикемії та відсотком жиру в організмі серед дорослих людей, і цей зв'язок залишався статистично значущим при стратифікації за статтю та статусом ожиріння, але форма кривої залежності у чоловіків відрізнялася від такої у жінок. Ці та інші дані літератури вказують на суттєвий вплив різних типів жирової тканини на обмін СК [78, 167].

Тому представляло інтерес дослідити взаємозв'язки між показниками продукції та екскреції СК, а також рівнями інсуліну і стресових/антистресових кортикостероїдів (кортизолу/ДГЕА-С) та фенотипічними ознаками (рівнями ІМТ, ВЖ), у хворих на ЦД 2 типу.

Проаналізовано показники обміну СК у групах пацієнтів у залежності від особливостей морфо-метаболічного фенотипу, що включає ступінь ожиріння та рівень ВЖ пацієнтів із ЦД 2 типу (табл. 3.6).

Більшість обстежених пацієнтів (91,5%) знаходились у стані нормоурикемії, визначеної згідно зі статевою нормою. У хворих групи 1 (без ожиріння) гіперурикемію було виявлено у 7% пацієнтів, із них 2 пацієнти (4,5%) підгрупи 1.1 та 3 (10,7%) – підгрупи 1.2. В обох підгрупах групи 2 з ожирінням ГУ відзначалась у 13 хворих (14%), із них 3 особи (11,5%) підгрупи 2.1 і 10 осіб (13,8%) підгрупи 2.2. Це відповідає даним літератури про більшу схильність огрядних людей до ГУ. Кліренс креатиніну в усіх пацієнтів перебував у межах норми, що свідчить про відсутність порушення швидкості ниркової фільтрації (згідно з критеріями включення пацієнтів).

Таблиця 3.6.

Показники обміну сечової кислоти крові у хворих на ЦД 2 типу в залежності від ступеня ожиріння та рівня вісцерального жиру (M ± SD)

| Підгрупи за рівнем ВЖ | Сечова кислота сироватки, мкмоль/л | Добова екскреція СК, мкмоль/л | Креатинін сироватки, ммоль/л | Кліренс СК, мл/хв | Кліренс креатиніну, мл/хв | Фракційна екскреція уратів, % | ГГФРТ |
|---|------------------------------------|-------------------------------|------------------------------|-------------------|---------------------------|-------------------------------|---------------|
| ГРУПА 1 – без ожиріння (ІМТ < 30 кг/м²) n = 72 | | | | | | | |
| Підгрупа 1.1 – ВЖ < 12 од (n = 44) | 295,20 ±67,41 | 7961,00 ±2449,00 | 71,68 ±16,02 | 9,47 ±2,81 | 126,50 ±42,38 | 8,12 ±3,17 | 0,33 ±0,10 |
| Підгрупа 1.2 – ВЖ > 12 од (n = 28) | 327,80 ±58,80 | 8386,00 ±1776,00 | 79,43 ±11,09 | 8,89 ±1,80 | 113,80 ±5,90 | 8,12 ±2,15 | 0,33 ±0,07 |
| Р 1.1–1.2 | * | * | – | – | – | – | – |
| Р 1.1–2.1 | * | – | – | * | – | * | * |
| Р 1.2–2.2 | – | – | – | – | * | * | * |
| ГРУПА 2 – з ожирінням (ІМТ ≥ 30 кг/м²) n = 93 | | | | | | | |
| Підгрупа 2.1 – ВЖ < 12 од (n = 26) | 324,00 ±54,99 | 6669,00 ±2579,00 | 72,91 ±15,64 | 7,70 ±2,31 | 131,30 ±37,97 | 6,25 ±2,28 | 0,28 ±0,09 |
| Підгрупа 2.2 – ВЖ > 12 од (n = 67) | 346,20 ±80,70 | 8156,00 ±3608,00 | 75,33 ±17,70 | 8,46 ±3,17 | 147,80 ±47,46 | 6,12 ±2,43 | 0,27 ±0,09 |
| Р 2.1–2.2 | – | – | (*) | – | – | – | – |
| Р _{ан} | * | – | – | (*) | * | * | * |

Примітка: P < 0,05 – достовірна різниця показників між підгрупами; – – відсутність достовірної різниці показників (P > 0,05); (*) – тенденція до достовірності (P < 0,05 > 0,10), Р_{ан} -достовірність між 4 підгрупами за дисперсійним аналізом (ANOVA).

Добова екскреція СК, яка залежить від добової продукції СК, перевищувала верхню межу норми (5 900 мкмоль/добу) у 66 (38,8%) із усіх обстежених пацієнтів (у 30% осіб групи 1 та у 37,6% осіб групи 2), незважаючи на переважну нормоурикемію, що вказує на гіперпродукцію СК у цих осіб впродовж доби.

У групі осіб без ожиріння високий ВЖ у підгрупі 1.2 супроводжувався достовірним зростанням рівня урикемії, що може бути пов'язано з вищим рівнем ВЖ – продуцента СК. Показники кліренсу та фракційної екскреції СК не мали достовірної різниці між підгрупами 1.1 і 1.2.

Рівень СК в крові осіб групи 2 зумовлювався, з одного боку, сумарною продукцією СК у надлишку підшкірної та абдомінальної жировій тканині (див. табл. 3.2), з другого – вищою, ніж у відповідних підгрупах групи 1, реабсорбцією уратів у ниркових каналцях, про що свідчить також знижений відносно норми (8,3%) середній рівень індексу елімінації уратів (фракційної екскреції СК) в обох підгрупах з ожирінням, незалежно від ступеня вісцерального ожиріння.

Повідомляють, що за умов надлишку жирової тканини при ожирінні адипоцити страждають від локальної гіпоксії, що провокує виділення в кровоток гіпоксантину – субстрату ксантиноксидоредуктази, яка в свою чергу продукує СК та активні фрагменти кисню, сприяючи оксидативному ураженню судинного русла та інгібуванню активності ГГФРТ [7,19].

Визначено достовірно нижчий рівень урикемії в підгрупі 1.1 без ожиріння, порівняно з рештою підгруп пацієнтів. На зменшення продукції СК вказує нижча кількість екскретованих уратів впродовж доби в даній підгрупі. Рівень урикемії в підгрупі 1.2 був близьким до такого в обох підгрупах з ожирінням (2.1 і 2.2). Це може відображати додаткову продукцію СК в підшкірній та особливо у вісцеральній жировій тканині (близькі значення добової екскреції в групах з високим ВЖ 1.2 і 2.2).

Підгрупи 1.1 відрізнялись від підгрупи 2.1 вищим кліренсом СК, креатиніну (тенденція), ФЕУ, що може забезпечити елімінацію уратів з сечею та зниження урикемії.

У дослідженні в групі 1 пацієнтів без ожиріння в обох підгрупах (1.1 і 1.2) спостерігались вищі, ніж у підгрупах пацієнтів з ожирінням (2.1 і 2.2), значення показника ГГФРТ, це відповідає нижчій активності анаболічного шляху реутилізації пуринів, що супроводжується зростанням екскреції уратів у даних підгрупах. Відомо, що вищі значення розрахункового показника ГГФРТ відповідають частковому дефіциту анаболічного шляху реутилізації пуринів. У групі 1 відносний дефіцит активності ГГФРТ може впливати на підвищену втрату пуринів у порівнянні із хворими групи 2.

У цілому, абсолютні значення показників екскреції СК (добова екскреція, кліренс, ФЕУ) в обох підгрупах з ожирінням були нижчими за такі у пацієнтів без ожиріння, тобто при фенотипі ожиріння, незалежно від кількості ВЖ, спостерігались ознаки відносної гіпоекскреції СК на тлі підвищених рівнів інсуліну та вищого ступеня ІР, порівняно з відповідними підгрупами без ожиріння. Це відповідає даним літератури про те, що гіперінсулінемія асоціюється із гіперурикемією та гіпоурикозурією, оскільки інсулін чинить безпосередній вплив на експресію транспортерів уратів у проксимальних ниркових каналцях (зокрема транспортерів-реабсорберів уратів URAT1, OAT4/10, GLUT9,) зменшуючи каналцеву реабсорбцію уратів та викликаючи антиурикозуричний ефект [25, 168–171].

3.4. Співвідношення рівнів кортизолу та ДГЕА-С залежно від наявності загального і вісцерального ожиріння

Відомо, що при ожирінні та ЦД 2 типу спостерігається дерегуляція гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової системи, що веде до гіперактивації симпато-адреналової системи та секреції глюкокортикоїдів, зокрема кортизолу. Крім протизапальної активності, ГКН мають сильний вплив на метаболізм, викликаючи центральне ожиріння, резистентність до інсуліну, непереносимість глюкози та дисліпідемію [172]. Завдяки впливу на печінку, скелетні м'язи та жирову тканину, а також на альфа- та бета-клітини підшлункової залози, хронічне підвищення рівнів циркулюючого кортизолу може сприяти розвитку МС через інший

механізм, ніж модулювання запалення [91, 173]. Однак, питання взаємозв'язку гормонів кори наднирникових залоз та ожиріння лишається дискутабельним.

У табл. 3.7 представлені отримані нами дані щодо рівнів гормонів кори наднирникових залоз у сироватці крові обстежених пацієнтів: гормону гострого і хронічного стресу кортизолу та його функціонального антагоніста ДГЕА-С. Відношення концентрацій кортизолу і ДГЕА-С є одним із показників катаболічно-анаболічного балансу та стресостійкості [174].

У підгрупах пацієнтів без ожиріння 1.1 та 1.2 підвищений рівень кортизолу (вище за 23 мкг/дл) визначено відповідно у 31,8% та у 35,7% випадків, тим часом як у підгрупах осіб з ожирінням гіперкортизолемію зафіксовано лише у 3,7% та 11,9% випадків, відповідно.

Медіани рівнів кортизолу в підгрупах 1.1 і 1.2 склали відповідно $19,48 \pm 6,59$ мкг/дл та $20,94 \pm 8,80$ мкг/дл, а в підгрупах 2.1 і 2.2 – відповідно $15,37 \pm 7,03$ мкг/дл та $16,78 \pm 7,87$ мкг/дл (Med \pm SD), тобто можна констатувати різницю у рівнях кортизолемії в обох групах із різним фенотипом, без достовірної різниці показників у межах самих груп.

Добова екскреція СК, яка залежить від добової продукції СК, перевищувала верхню межу норми (5 900 мкмоль/добу) у 66 (38,8%) із усіх обстежених пацієнтів (у 30% осіб групи 1 та у 37,6% осіб групи 2), незважаючи на переважну нормоурикемію, що вказує на гіперпродукцію СК у цих осіб впродовж доби.

У групі осіб без ожиріння високий ВЖ у підгрупі 1.2 супроводжувався достовірним зростанням рівня урикемії, що може бути пов'язано з вищим рівнем ВЖ – продуцента СК. Показники кліренсу та фракційної екскреції СК не мали достовірної різниці між підгрупами 1.1 і 1.2.

Середня концентрація кортизолу в сироватці крові осіб обох підгруп без ожиріння (1.1 і 1.2) була достовірно вищою за таку в підгрупах осіб з ожирінням (2.1 і 2.2). У той же час, концентрація ДГЕА-С була значно нижчою у пацієнтів підгруп без ожиріння 1.1 і 1.2 порівняно з підгрупами з ожирінням 2.1 і 2.2 ($P < 0,05$). Відношення кортизол/ДГЕА-С мало достовірно вищі значення в осіб

групи 1 у порівнянні з групою 2, особливо у підгрупах без вісцерального ожиріння.

Таблиця 3.7.

Результати оцінки рівнів глюкокортикоїдів у сироватці крові (n = 165) та активності 11 β -ГСД в окремій вибірці пацієнтів, загальна група (n = 75) (M \pm SD)

| Підгрупи за рівнем ВЖ | n | Кортизол сироватки крові, мкг/дл | ДГЕА-С, мкг/мл | Кортизол/ ДГЕА-С | 11 β -ГСД, од |
|---|----|----------------------------------|--------------------|------------------|-----------------------------|
| Група 1 – без ожиріння (ІМТ < 30 кг/м²) n = 72 | | | | | |
| Підгрупа 1.1 (ВЖ < 12 од) | 44 | 19,48 \pm 6,59 | 96,76 \pm 57,06 | 0,28 \pm 0,20 | (n = 18) 3,80 \pm 1,01 |
| Підгрупа 1.2 (ВЖ > 12 од) | 28 | 20,94 \pm 8,80 | 113,30 \pm 56,50 | 0,23 \pm 0,14 | (n = 19) 3,72 \pm 1,36 |
| P 1.1–1.2 | | – | – | – | – |
| P 1.1–2.1 | | * | * | * | – |
| P 1.2–2.2 | | * | – | (*) | * |
| Група 2 – з ожирінням (ІМТ \geq 30 кг/м²) n = 93 | | | | | |
| Підгрупа 2.1 (ВЖ < 12 од) | 26 | 15,37 \pm 7,03 | 150,50 \pm 63,05 | 0,13 \pm 0,09 | (n = 20) 4,50 \pm 1,89 |
| Підгрупа 2.2 (ВЖ > 12 од) | 67 | 16,78 \pm 7,87 | 126,90 \pm 67,43 | 0,19 \pm 0,15 | (n = 25) 4,22 \pm 1,52 |
| P 2.1–2.2 | | – | (*) | (*) | – |
| Pan | | * | * | * | – |

Примітка: P < 0,05 – достовірна різниця показників між підгрупами; - – відсутність достовірної різниці показників (P > 0,05); (*) – тенденція до достовірності (P < 0,05 > 0,10); – – відсутність достовірної різниці (P > 0,05), Pan - достовірність між 4 підгрупами за дисперсійним аналізом (ANOVA).

Не виявлено достовірної різниці рівнів кортизолу у межах груп 1 і 2 в залежності від рівня ВЖ ($P > 0,05$), тоді як концентрація ДГЕА-С була знижена в підгрупі 2.2 порівняно з підгрупою 2.1.

Отже, фенотип без ожиріння характеризувався вищим рівнем стресових ГКН та нижчим – антистресових, про що свідчить зниження відношення кортизол/ДГЕА-С у підгрупах 2.1 і 2.2 з ожирінням у порівнянні з підгрупами 1.1 і 1.2 без ожиріння, відображаючи більшу чутливість даного показника до відмінностей балансу стресових/антистресових ГКН.

Можна припустити, що саме нормальна вага та нижчий базальний метаболізм активують центральну вісь гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникові залози через вплив на АКТГ, що, у свою чергу, може сприяти зниженому рівню м'язової маси, але не призводить до ожиріння через брак калорійного субстрату.

При тяжкому ожирінні зв'язок між складом тіла та гіперактивністю даної осі може бути двонаправленим. З одного боку, центральна активація осі ГГН може сприяти накопиченню ожиріння та/або може бути результатом відповіді на «метаболічний стрес ожиріння». Сама ж вісцеральна жирова тканина вміщує велику кількість 11β -гідроксистероїддегідрогенази типу 1, що зі свого боку активує перетворювання неактивного кортизолу на кортизол.

Дослідження M.Schoff демонструє, що показники кортизолу мають U-подібну криву залежно від ступеню ожиріння, тобто є найнижчими у жінок із надмірною вагою та ожирінням I ст. і збільшуються з більш значним ожирінням, але не до рівнів, які спостерігаються в станах з дуже низьким ІМТ, особливо при анорексії без взаємозв'язку з нейрокогнітивними показниками [175].

Рівні кортизолу в сироватці крові жінок обох підгруп без ожиріння (1.1 і 1.2) була достовірно вищою за таку в підгрупах осіб з ожирінням (2.1 і 2.2). У той же час, показники ДГЕА-С відрізнялися виключно у підгрупах без вісцерального ожиріння 1.1 і 2.1 ($P < 0,05$). Відношення кортизол/ДГЕА-С мало вищі значення в осіб групи 1 у порівнянні з групою 2, особливо у підгрупах без вісцерального ожиріння (табл.3.8).

Таблиця 3.8.

Результати оцінки рівнів ГКН у сироватці крові (n = 69) та активності 11 β -ГСД (n = 43) в окремій вибірці жінок (M \pm SD)

| Підгрупи за рівнем ВЖ | n | Кортизол сироватки крові, мкг/дл | ДГЕА-С, мкг/мл | Кортизол/ДГЕА-С | 11 β -ГСД, од |
|---|----|----------------------------------|--------------------|-----------------|-----------------------------|
| Група 1 – без ожиріння (ІМТ < 30 кг/м²) n = 72 | | | | | |
| Підгрупа 1.1 (ВЖ < 12 од) | 26 | 19,51 \pm 7,88 | 87,87 \pm 55,72 | 0,29 \pm 0,16 | (n = 11) 4,71 \pm 0,66 |
| Підгрупа 1.2 (ВЖ > 12 од) | 6 | 22,31 \pm 8,26 | 104,00 \pm 63,70 | 0,30 \pm 0,22 | (n = 5) 5,24 \pm 1,46 |
| P 1.1–1.2 | | – | – | – | – |
| P 1.1–2.1 | | * | * | * | – |
| P 1.2–2.2 | | * | – | (*) | – |
| Група 2 – з ожирінням (ІМТ \geq 30 кг/м²) n = 93 | | | | | |
| Підгрупа 2.1 (ВЖ < 12 од) | 18 | 13,03 \pm 3,71 | 138,00 \pm 51,03 | 0,11 \pm 0,07 | (n = 17) 4,68 \pm 1,87 |
| Підгрупа 2.2 (ВЖ > 12 од) | 19 | 15,70 \pm 5,58 | 118,00 \pm 51,03 | 0,15 \pm 0,08 | (n = 10) 4,17 \pm 1,27 |
| P 2.1–2.2 | | – | – | – | – |
| Pan | | * | * | * | – |

Примітка: P < 0,05 – достовірна різниця показників між підгрупами; – – відсутність достовірної різниці показників (P > 0,05); (*) – тенденція до достовірності (P < 0,05 > 0,10); – – відсутність достовірної різниці (P > 0,05), Pan – достовірність між 4 підгрупами за дисперсійним аналізом (ANOVA).

Активність 11 β -гідроксистероїд-дегідрогенази типу 1 у сироватці крові.

Посилену периферичну продукцію кортизолу у вісцеральній жировій тканині пов'язують зі збільшенням експресії та активності ферменту 11 β -гідроксистероїддегідрогенази типу 1 (11 β -ГСД), який здійснює локальну внутрішньоклітинну конверсію неактивного кортизону в активний кортизол. Повідомляють, що МС, ІР/гіперінсулінемія, ожиріння та ЦД 2 типу

супроводжувались змінами активності 11β -ГСД, зокрема відзначали паралельне наростанню IP підвищення рівня кортизолу та збільшення відношення кортизолу і ДГЕА-С [23, 176, 177].

Нами виконано визначення активності 11β -ГСД у сироватці крові частини пацієнтів, які належали до кожної із досліджуваних груп (сумарно у 82 осіб) (див. табл. 3.7).

У даній вибірці пацієнтів середні показники кортизолу, ДГЕА-С, відношення кортизол/ДГЕА-С були близькими до таких в аналогічних групах пацієнтів загальної когорти.

У підгрупах пацієнтів без ожиріння 1.1 і 1.2 середні концентрації кортизолу в сироватці крові натще наближались до верхньої границі норми та були достовірно вищими у порівнянні з відповідними підгрупами осіб з ожирінням (відповідно 2.1 і 2.2). При цьому рівні ДГЕА-С мали спрямованість до зниження, в результаті величини відношення кортизол/ДГЕА-С значно нижчі в обох підгрупах з ожирінням ($P < 0,05$). Ці зміни супроводжувались вищою активністю 11β -ГСД у сироватці крові пацієнтів підгруп з вісцеральним та загальним ожирінням (2.2), порівняно з групою 1.2. У групі жінок подібних проявів не було (див. табл. 3.8).

Отримані дані дозволяють окреслити певні групові тенденції зміни показників у залежності від фенотипу, а саме підвищений рівень катаболічного гормону кортизолу поряд зі зниженням його функціонального антагоніста ДГЕА-С у групі пацієнтів без ожиріння, на відміну від більш низького рівня кортизолу і високого – анаболічних чинників (ДГЕА-С та інсуліну) у групі з ожирінням, на тлі вищих показників ВЖ, ОТ та підшкірного жиру. Відомо, що гіперурикемія сприяє гіперактивації осі ГГА. СК за рахунок імідазолінової групи може впливати на метаболізм катехоламінів, а також активувати імідазолінові рецептори у центрах регуляції артеріального тиску. Підвищення симпатичного тону при МС і ЦД 2 типу стимулює опосередковані β -адренорецепторами процеси ліполізу в адипоцитах, особливо в адипоцитах черевної порожнини, тому за цих умов саме абдомінальний жир виявляє посилену ліполітичну активність [7, 11].

В експерименті на тваринах при стимуляції секреції ГКН кортикотропіном одночасно посилювались ліполіз, синтез тригліцеридів, а також ліпогенез *de novo*, що може стимулювати утворення пуринів, які далі окислюються до кінцевого продукту – СК. Припускають, що одним із можливих механізмів цього ефекту кортизолу є зміна балансу між експресією ліпогенних та ліполітичних генів у різних жирових депо, як було зазначено у жировій тканині, отриманій від людей з ожирінням [97]. На основі цих даних можна припустити зв'язок між підвищеним рівнем кортизолу у хворих із фенотипом без ожиріння та продукцією СК, як це встановлено в нашому дослідженні.

Таким чином, дослідження балансу гормонів кори наднирникових залоз у пацієнтів із різними фенотипами дозволило встановити, що в обох підгрупах групи без ожиріння мав місце більш високий рівень кортизолу (визначеного вранці) у порівнянні з таким у групі хворих з ожирінням, та відносно низький рівень ДГЕА-С, що зумовило значне зниження відношення кортизол/ДГЕА-С – показника балансу стресових/антистресових ГКН у хворих з ожирінням. Поряд із відносно низьким рівнем інсулінемії у групі без ожиріння, виявлений нами вищий вміст кортизолу та нижчий – його функціонального антагоніста ДГЕА-С означає, що в цій групі переважають катаболічні процеси, на відміну від групи з ожирінням, де спостерігалась протилежна картина: відносно низький рівень кортизолу та вищі рівні анаболічних гормонів – ДГЕА-С та інсуліну. Це може пояснювати накопичення підшкірного та абдомінального жиру в 2-ій групі, як наслідок переважного впливу анаболічних гормонів, які сприяють ліпогенезу та утворенню пуринів *de novo*.

РОЗДІЛ 4. АНТРОПОМЕТРИЧНІ ТА КОМПОЗИЦІЙНІ ПАРАМЕТРИ ПАЦІЄНТІВ ІЗ РІЗНИМИ ФЕНОТИПАМИ У ДИНАМІЦІ ЛІКУВАННЯ ІНЗКТГ2 (ДАПАГЛІФЛОЗИНОМ).

Згідно з останніми даними міжнародних та національних діабетичних організацій, у деяких пацієнтів не вдається досягти стабільного глікемічного контролю та попередити розвиток діабетичних ускладнень, незважаючи на застосування протидіабетичних засобів, які впливають на різні патофізіологічні механізми при ЦД 2 типу [17, 103, 178–181]. Терапевтична цінність багатьох класів препаратів знижується внаслідок таких побічних ефектів, як збільшення ваги, гіпоглікемія, затримка рідини, шлунково-кишкові симптоми.

Інгібітори НЗКТГ2 є відносно новим класом пероральних антидіабетичних препаратів, що знижують гіперглікемію шляхом посилення виведення глюкози із сечею незалежно від секреції або дії інсуліну. Американська діабетична асоціація (ADA) та Європейська асоціація з вивчення діабету (EASD) рекомендують препарати даної групи для лікування пацієнтів із ЦД 2 типу та серцево-судинними захворюваннями, особливо із хронічною серцевою недостатністю. Інгібітори НЗКТГ2 рекомендують як важливий клас ліків для лікування серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) на основі результатів досліджень, що свідчать про зниження ризику серцево-судинної смертності та госпіталізації через серцеву недостатність у пацієнтів із діабетом або без нього [182].

Дані літератури доводять, що препарати групи іНЗКТ2 мають позитивний вплив на показники композиції тіла хворих на ЦД 2 типу, достовірно знижуючи масу тіла, зокрема це відбувається за рахунок зменшення кількості вісцерального жиру – важливого чинника ризику розвитку дисліпідемії та серцево-судинних ускладнень. Втрата позаклітинної рідини носить тимчасовий характер на початку лікування іНЗКТ2 та повертається до початкового рівня при довгостроковому лікуванні.

Проте більшість робіт присвячена вивченню впливу терапії іНЗКТГ2 на композицію тіла у пацієнтів з ожирінням, які складають найбільш багаточисельну групу хворих на ЦД 2 типу (близько 60%). Разом із тим, недостатньо вивченим залишається питання про ефекти гліфлозинів у різних компартментах жирової тканини в осіб із фенотипом без ожиріння.

Нами було поставлено завдання дослідити морфологічні, композиційні ефекти у групах пацієнтів із ЦД 2 типу з різними фенотипами в динаміці лікування іНЗКТГ2 (дапагліфлозином). Отримані результати представлено у таблицях 4.1 (а і б) і 4.2 (а і б), а також у вигляді діаграм (рис. 4.1–4.7).

4.1. Антропометричні показники

Важливим аспектом ефектів інгібіторів НЗКТГ2 є зниження індексу маси тіла, що відбувається за рахунок зменшення відсотку жиру в організмі [132, 183]. Повідомляють, що інгібітори НЗКТГ2 викликають значне зниження вмісту вісцеральної жирової тканини, підшкірної жирової тканини, маси тіла та тригліцеридів у пацієнтів із діабетом 2 типу, що може зумовлювати захисний вплив інгібіторів НЗКТГ2 на серцево-судинну систему. Ці ефекти доведені в цілій низці проведених в останні роки великих плацебо-контрольованих рандомізованих клінічних досліджень (РКД) та мета-аналізів, у тому числі досліджень за участі хворих на ЦД 2 типу [132, 184–188].

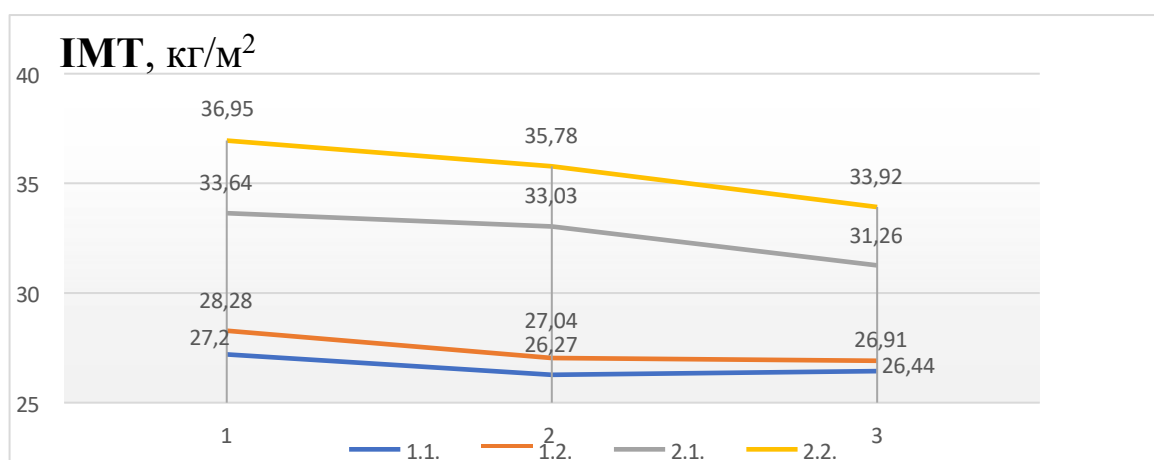


Рисунок 4.1. Індекс маси тіла (ІМТ) пацієнтів із ЦД 2 типу з різними фенотипами в динаміці терапії дапагліфлозином (візити 1–3).

Отримані нами дані (табл. 4.1а, 41б, рис. 4.1–4.3) підтверджують, що терапія дапагліфлозином сприяла достовірному зменшенню ІМТ у порівнянні з початковим рівнем у підгрупах пацієнтів з загальним та/або вісцеральним ожирінням ($P < 0,05$) через 3 місяці лікування без збереження даних змін при довгостроковій терапії дапагліфлозином.

Таблиця 4.1а.

Показники антропометрії у пацієнтів із різними фенотипами до і після курсу лікування дапагліфлозином ($M \pm SD$). Візити 1 і 2

| Показники | ГРУПА 1 – без ожиріння (ІМТ < 30 кг/м ²) | | | | | | ГРУПА 2 – з ожирінням (ІМТ ≥ 30 кг/м ²) | | | | | |
|---------------------------|---|-------------------|---|----------------------------|------------------|---|--|-------------------|---|----------------------------|-------------------|---|
| | Підгрупа 1.1 ВЖ < 12 од | | | Підгрупа 1.2 ВЖ > 12 од | | | Підгрупа 2.1 ВЖ < 12 од | | | Підгрупа 2.2 ВЖ > 12 од | | |
| | Візит 1 n = 44 | Візит 2 n = 10 | P | Візит 1 n = 28 | Візит 2 n = 8 | P | Візит 1 n = 26 | Візит 2 n = 12 | P | Візит 1 n = 68 | Візит 2 n = 20 | P |
| ІМТ, кг/м ² | 27,20 ±1,77 | 26,44 ±1,15 | – | 28,28 ±1,44 | 26,91 ±1,42 | * | 33,64 ±2,30 | 31,26 ±2,43 | * | 36,95 ±4,65 | 33,92 ±3,41 | * |
| Маса тіла, кг | 76,78 ±12,64 | 75,82 ±11,29 | – | 87,55 ±10,23 | 86,76 ±8,21 | – | 91,57 ±9,41 | 85,67 ±8,38 | – | 109,60 ±14,71 | 103,80 ±10,35 | – |
| ОТ, см | 90,37 ±10,79 | 90,30 ±4,14 | – | 96,79 ±7,06 | 91,43 ±5,03 | * | 105,19 ±13,93 | 102,8 ±5,35 | – | 112,90 ±14,31 | 105,10 ±4,16 | * |
| ОТ/ОС | 0,92 ±0,07 | 0,92 ±0,05 | – | 0,95 ±0,09 | 0,96 ±0,04 | – | 1,00 ±0,11 | 0,99 ±0,03 | – | 1,00 ±0,08 | 1,00 ±0,08 | – |
| Складка шкіри, см | 26,30 ±7,48 | 25,40 ±2,37 | – | 28,64 ±3,90 | 25,63 ±2,13 | * | 34,88 ±4,91 | 32,58 ±3,75 | – | 37,33 ±8,14 | 32,20 ±4,54 | * |
| Складка руки | 20,14 ±6,95 | 17,60 ±4,62 | – | 21,43 ±4,45 | 20,38 ±3,78 | – | 23,04 ±6,69 | 22,25 ±2,18 | – | 28,00 ±6,82 | 23,85 ±4,65 | * |

Примітка: * $P < 0,05$ – достовірна різниця показників між візитами 1 і 2; (*) – тенденція до достовірності різниці показників ($0,10 < P > 0,05$); – – відсутність достовірної різниці ($P > 0,05$).

Позитивні зміни характеристик загального ожиріння, абдомінального та підшкірного жиру (значень ОТ та шкірної складки живота) відзначено через 3 місяці терапії інгібітором НЗКТГ2 у пацієнтів обох груп із високим ВЖ, тоді як у підгрупі без ожиріння із нормальним ВЖ достовірних змін ІМТ та інших показників не було зафіксовано (рис. 4.1, табл. 4.1а і 4.1б).

Таблиця 4.1б.

Показники антропометрії у пацієнтів із різними фенотипами до і після курсу лікування дапагліфлозином (M ± SD). Візити 1 і 3

| Показники | ГРУПА 1 – без ожиріння (ІМТ < 30 кг/м ²) | | | | | | ГРУПА 2 – з ожирінням (ІМТ ≥ 30 кг/м ²) | | | | | |
|------------------------------|---|-------------------|---|----------------------------|------------------|-----|--|-------------------|---|----------------------------|-------------------|---|
| | Підгрупа 1.1 ВЖ < 12 од | | | Підгрупа 1.2 ВЖ > 12 од | | | Підгрупа 2.1 ВЖ < 12 од | | | Підгрупа 2.2 ВЖ > 12 од | | |
| | Візит 1 n = 44 | Візит 3 n = 10 | P | Візит 1 n = 28 | Візит 3 n = 8 | P | Візит 1 n = 26 | Візит 3 n = 12 | P | Візит 1 n = 68 | Візит 3 n = 20 | P |
| ІМТ, кг/м² | 27,20 ±1,77 | 26,27 ±1,94 | – | 28,28 ±1,44 | 27,04 ±1,60 | (*) | 33,64 ±2,30 | 33,03 ±0,87 | – | 36,95 ±4,65 | 35,78 ±6,19 | – |
| Маса тіла, кг | 76,78 ±12,64 | 75,31 ±12,15 | – | 87,55 ±10,23 | 84,52 ±9,03 | – | 91,57 ±9,41 | 89,13 ±2,10 | – | 109,60 ±14,71 | 106,5 ±18,5 | – |
| ОТ, см | 90,37 ±10,79 | 91,85 ±5,78 | – | 96,79 ±7,06 | 103,7 ±4,73 | * | 105,19 ±13,93 | 106,2 ±7,32 | – | 112,90 ±14,31 | 109,8 ±17,0 | – |
| ОТ/ОС | 0,92 ±0,07 | 0,92 ±0,09 | – | 0,95 ±0,09 | 0,98 ±0,05 | – | 1,00 ±0,11 | 1,00 ±0,03 | – | 1,00 ±0,08 | 0,97 ±0,10 | – |
| Складка шкіри, см | 26,30 ±7,48 | 27,60 ±3,50 | – | 28,64 ±3,90 | 29,17 ±11,13 | – | 34,88 ±4,91 | 33,33 ±2,08 | – | 37,33 ±8,14 | 36,05 ±9,08 | – |
| Складка руки | 20,14 ±6,95 | 20,40 ±6,04 | – | 21,43 ±4,45 | 21,83 ±6,34 | – | 23,04 ±6,69 | 23,00 ±1,00 | – | 28,00 ±6,82 | 24,57 ±6,08 | – |

Примітка: * P < 0,05 – достовірна різниця показників між візитами 1 і 3; (*) – тенденція до достовірності різниці показників (0,10 < P > 0,05); – – відсутність достовірної різниці (P > 0,05).

У двох підгрупах із високим ВЖ (1.2 і 2.2) після 12 місяців лікування відзначено достовірне зниження ОТ, на відміну від підгруп 1.1 і 2.1, де початково не було надлишку ВЖ (рис. 4.2). Варто зазначити, що відношення ОТ/ОС практично не змінювалось у процесі лікування ($P > 0,05$), що відповідає даним літератури про меншу чутливість даного показника в якості критерія абдомінального ожиріння, на відміну від даних біоімпедансного аналізу [150]. Інший антропометричний показник – товщина шкірної складки на животі, що характеризує відкладення підшкірного жиру, в процесі лікування достовірно знизився лише у підгрупах із високим ВЖ (1.2 і 2.2), як і показник ОТ (рис. 4.2).

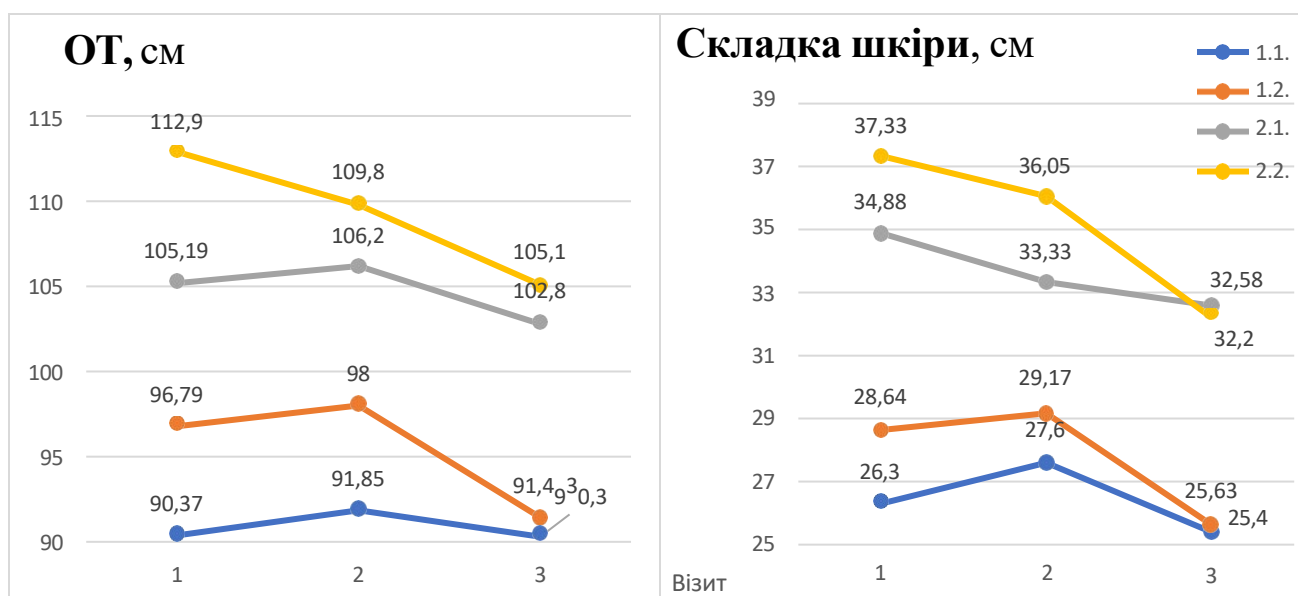


Рисунок 4.2. Об'єм талії та товщина шкірної складки у пацієнтів із ЦД 2 типу з різними фенотипами в динаміці терапії дапагліфлозином (візити 1–3).

4.2. Показники композиції тіла

За допомогою біоімпедансного аналізатора Таніта у пацієнтів були визначені характеристики композиції тіла в динаміці лікування (табл. 4.2а, 4.2б). Вже через 3 місяці терапії у підгрупі 1.2 зафіксовано зменшення рівня ВЖ, % жиру, покращення оцінки тілобудови та підвищення скелетно-вісцерального індекса (СВІ) (табл. 4.2а).

Таблиця 4.2а.

**Показники композиції тіла у пацієнтів із різними фенотипами до і після
3-місячного лікування дапагліфлозином (M ± SD). Візити 1 і 2**

| Показник | ГРУПА 1 – без ожиріння (ІМТ < 30 кг/м ²) | | | | | | ГРУПА 2 – з ожирінням (ІМТ ≥ 30 кг/м ²) | | | | | |
|--|---|-------------------|-----|----------------------------|------------------|---|--|-------------------|---|----------------------------|-------------------|---|
| | Підгрупа 1.1 ВЖ < 12 од | | | Підгрупа 1.2 ВЖ > 12 од | | | Підгрупа 2.1 ВЖ < 12 од | | | Підгрупа 2.2 ВЖ > 12 од | | |
| | Візит 1 n = 44 | Візит 2 n = 10 | P | Візит 1 n = 28 | Візит 2 n = 8 | P | Візит 1 n = 26 | Візит 2 n = 12 | P | Візит 1 n = 68 | Візит 2 n = 20 | P |
| ВЖ, од | 8,44 ±0,25 | 8,50 ±1,29 | – | 13,96 ±0,35 | 13,33 ±2,04 | * | 10,34 ±0,27 | 9,27 ±1,12 | – | 16,78 ±0,38 | 17,07 ±6,27 | – |
| % жиру | 30,15 ±1,24 | 28,39 ±7,62 | – | 28,58 ±1,07 | 26,92 ±5,88 | * | 36,38 ±1,20 | 33,90 ±6,71 | – | 36,80 ±0,96 | 35,11 ±9,56 | – |
| % води | 50,90 ±0,86 | 52,05 ±4,85 | – | 51,53 ±0,66 | 52,58 ±3,07 | – | 47,06 ±0,70 | 48,40 ±3,34 | – | 46,47 ±0,59 | 47,52 ±5,60 | – |
| М'язова маса, кг | 51,23 ±1,78 | 54,88 ±6,58 | (*) | 60,91 ±1,81 | 63,70 ±6,20 | – | 54,23 ±1,32 | 56,77 ±5,19 | – | 66,11 ±1,36 | 66,69 ±14,45 | – |
| Кісткова маса, кг | 2,72 ±0,09 | 2,69 ±0,56 | – | 3,21 ±0,08 | 3,33 ±0,15 | – | 2,92 ±0,08 | 2,90 ±0,26 | – | 3,42 ±0,06 | 3,41 ±0,64 | – |
| Оцінка тілобудови | 3,86 ±0,27 | 3,80 ±1,55 | – | 2,86 ±0,21 | 3,33 ±1,21 | * | 3,31 ±0,22 | 5,00 ±1,73 | – | 2,87 ±0,06 | 3,14 ±1,15 | – |
| Базальний метаболізм | 1611,02 ±52,5 | 1622,0 ±182 | – | 1868,32 ±51,0 | 1866,0 ±142 | – | 1758,4 ±50,9 | 1724,00 ±217 | – | 2020,50 ±32,0 | 2024,00 ±349 | – |
| Метабол. вік, роки | 50,64 ±1,38 | 45,20 ±9,00 | – | 59,07 ±1,68 | 57,00 ±11,0 | – | 59,85 ±1,68 | 56,00 ±9,54 | – | 67,29 ±1,00 | 64,38 ±9,37 | – |
| Скелетно- вісцераль- ний індекс | 6,06 ±0,35 | 7,25 ±0,47 | * | 4,36 ±0,30 | 5,77 ±0,38 | * | 5,24 ±0,33 | 6,62 ±0,63 | * | 3,83 ±0,23 | 4,92 ±0,35 | * |

Примітка: P < 0,05 – достовірна різниця показників між візитами 1 і 2; (*) – тенденція до достовірності різниці показників (0,10 < P > 0,05); – – відсутність достовірної різниці (P > 0,05).

Таблиця 4.26.

**Показники композиції тіла у пацієнтів із різними фенотипами до і після
12 місяців лікування дапагліфлозином (M ± SD). Візит 1 і 3**

| Показник | ГРУПА 1 – без ожиріння (ІМТ < 30 кг/м ²) | | | | | | ГРУПА 2 – з ожирінням (ІМТ ≥ 30 кг/м ²) | | | | | |
|---------------------------------|---|-------------------|---|----------------------------|------------------|-----|--|-------------------|-----|----------------------------|-------------------|-----|
| | Підгрупа 1.1 ВЖ < 12 од | | | Підгрупа 1.2 ВЖ > 12 од | | | Підгрупа 2.1 ВЖ < 12 од | | | Підгрупа 2.2 ВЖ > 12 од | | |
| | Візит 1 n = 44 | Візит 3 n = 10 | P | Візит 1 n = 28 | Візит 3 n = 8 | P | Візит 1 n = 26 | Візит 3 n = 12 | P | Візит 1 n = 68 | Візит 3 n = 20 | P |
| ВЖ, од | 8,44 ±0,25 | 7,90 ±0,13 | – | 13,96 ±0,35 | 11,75 ±0,79 | * | 10,34 ±0,27 | 9,07 ±0,30 | * | 16,78 ±0,38 | 15,11 ±0,53 | (*) |
| % жиру | 30,15 ±1,24 | 25,30 ±0,93 | * | 28,58 ±1,07 | 24,20 ±0,93 | * | 36,38 ±1,20 | 28,66 ±1,08 | * | 36,80 ±0,96 | 31,34 ±1,01 | * |
| % води | 50,90 ±0,86 | 54,37 ±1,20 | * | 51,53 ±0,66 | 54,41 ±0,84 | * | 47,06 ±0,70 | 53,03 ±1,08* | * | 46,47 ±0,59 | 51,07 ±0,47 | * |
| М'язова маса, кг | 51,23 ±1,78 | 57,28 ±1,90 | * | 60,91 ±1,81 | 67,75 ±1,64 | * | 54,23 ±1,32 | 60,10 ±1,11 | * | 66,11 ±1,36 | 71,33 ±1,64 | (*) |
| Кісткова маса, кг | 2,72 ±0,09 | 2,86 ±0,15 | – | 3,21 ±0,08 | 3,41 ±0,13 | – | 2,92 ±0,08 | 3,07 ±0,13 | – | 3,42 ±0,06 | 3,52 ±0,11 | – |
| Оцінка тілобудови | 3,86 ±0,27 | 4,30 ±0,37 | – | 2,86 ±0,21 | 3,88 ±0,44 | * | 3,31 ±0,22 | 4,00 ±0,31 | (*) | 2,87 ±0,06 | 3,63 ±0,63 | * |
| Базальний метаболізм | 1611,02 ±52,5 | 1696,00 ±101 | – | 1868,32 ±51,03 | 1976,6 ±80,0 | (*) | 1758,42 ±50,9 | 1786,6 ±79,2 | – | 2020,50 ±32,0 | 2112,7 ±64,0 | – |
| Метабол. вік, роки | 50,64 ±1,38 | 46,50 ±2,89 | – | 59,07 ±1,68 | 53,88 ±2,95 | – | 59,85 ±1,68 | 56,33 ±3,17 | – | 67,29 ±1,00 | 64,85 ±1,74 | (*) |

| | | | | | | | | | | | | |
|------------------------------|-------|-------|---|-------|-------|---|-------|-------|---|-------|-------|---|
| Скелетно-вісцеральний індекс | 6,06 | 7,25 | * | 4,36 | 5,77 | * | 5,24 | 6,62 | * | 3,83 | 4,92 | * |
| | ±0,35 | ±0,47 | | ±0,30 | ±0,38 | | ±0,33 | ±0,63 | | ±0,23 | ±0,35 | |

Примітка: $P < 0,05$ – достовірна різниця показників між візитами 1 і 3; (*) – тенденція до достовірності різниці показників ($0,10 < P > 0,05$); – – відсутність достовірної різниці ($P > 0,05$).

Продовження курсу лікування до 12 місяців сприяло подальшому поліпшенню композиційних показників також у решті підгруп. В організмі пацієнтів підгрупи 1.2 спостерігалось зниження загального відсотку жиру (рис. 4.3), що відбувалось паралельно до підтвердженого зменшення ступеня ожиріння (ІМТ).

Одночасно зі зниженням вмісту загального жиру в організмі пацієнтів усіх підгруп відбувалось відповідне збільшення відсоткового вмісту води, який знаходиться в обернено пропорційній залежності із відсотком жиру, як відомо з літературних джерел [189]. Рис. 4.3 демонструє «дзеркальний» характер змін цих показників.

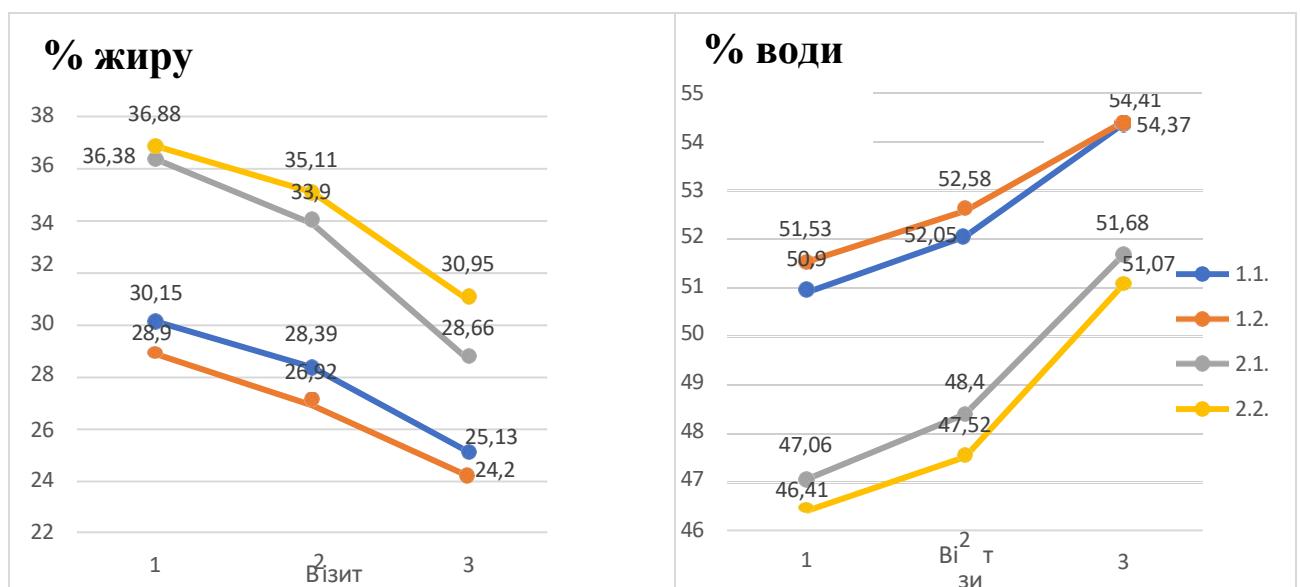


Рисунок 4.3. Відсоток жиру та відсоток води в організмі пацієнтів із ЦД 2 типу з різними фенотипами в динаміці терапії дапагліфлозином (візити 1–3).

За даними літератури відомо, що високий вміст внутрішньоклітинної води асоціюється з кращими функціональними показниками та меншим ризиком слабкості у людей похилого віку [190]. У цій віковій групі навіть незначні зміни або будь-який дисбаланс стану гідратації можуть мати небезпечні для здоров'я наслідки. Зневоднення може сильно порушити когнітивні функції та фізичні здібності організму, і це було пов'язано з ожирінням, хронічними захворюваннями та зниженням тривалості життя у популяційних дослідженнях [191].

У процесі довгострокового лікування дапагліфлозином було зафіксовано помірне, але статистично достовірне зниження середнього рівня ВЖ у підгрупах хворих 1.2 та 2.1, із тенденцією у 2.2, без змін у 1.1. (рис. 4.4).

Як відомо, вісцеральна жирова тканина містить багато бета-адренорецепторів та має високу метаболічну активність, тому за стресових умов виділяє вільні ЖК – медіатори ІР гепатоцитів і периферичних тканин, а також корелює з ОТ та порушенням глікометаболізму [192].

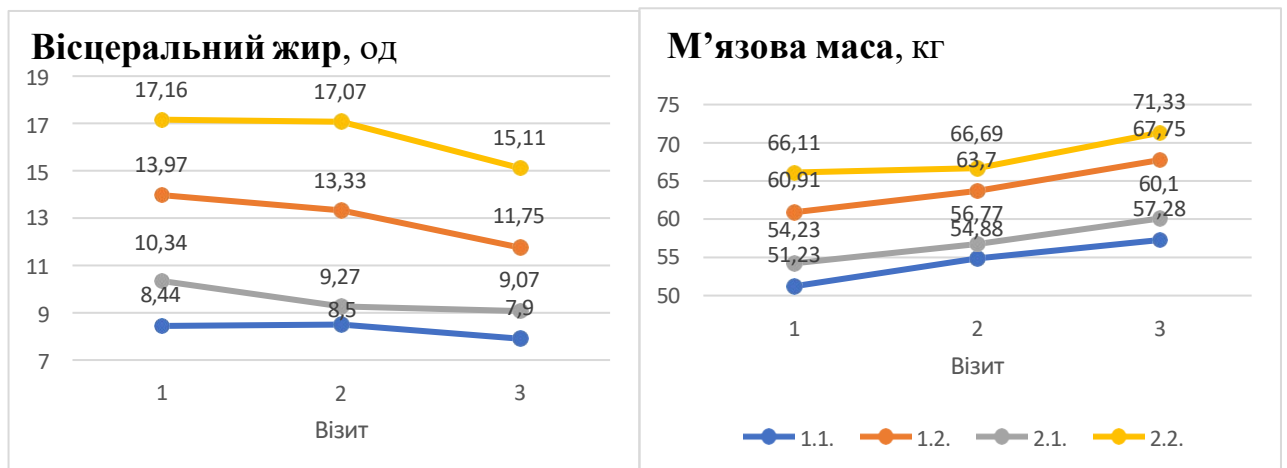


Рисунок 4.4. Рівень вісцерального жиру в організмі та м'язова маса у пацієнтів із ЦД 2 типу з різними фенотипами в динаміці терапії дапагліфлозином (візити 1–3).

Отримані результати свідчать також про поліпшення гідратації організму під впливом терапії інгібітором НЗКТГ2, що може чинити позитивний вплив на метаболічні та функціональні показники всього організму.

Варто відзначити більшу чутливість показника ВЖ, виміряного за допомогою методу біоімпедансу, для характеристики змін вісцеральної жирової тканини, ніж показники ОТ, ОТ/ОС.

Разом зі зменшенням жирової маси, рівня ВЖ та жирової складки у підгрупах 1.2 і 2.2 із вісцеральним ожирінням під впливом лікування виявлено достовірне збільшення м'язової маси ($P < 0,05$) (рис. 4.4).

Варто зауважити збільшення скелетно-вісцерального індексу (СВІ) (skeletal-to-visceral ratio – SVR), тобто відношення маси скелетних м'язів до площі ВЖ (рис. 4.5). Цей показник було запропоновано як індекс, асоційований із метаболічним синдромом та ЦД 2 типу, або індекс саркопенічного ожиріння [193, 194]. У популяційних поперечних дослідженнях та мета-аналізах було показано, що індекс СВІ корелює із такими ознаками кардіометаболічного ризику, як дисліпідемія, дисглікемія, артеріальна гіпертензія, підвищена жорсткість артерій, отже може застосовуватись як діагностичний індикатор ризику ЦД 2 типу, МС та серцево-судинних ускладнень [35, 195, 196]. Знижене відношення м'язи/вісцеральний жир характерне для популяції хворих на ЦД 2 типу, поряд із традиційними факторами ризику ССЗ (низькі рівні ХС-ЛПВЩ, високі рівні ХС-ЛПНЩ, куріння, артеріальна гіпертензія), які не можуть повністю пояснити підвищений серцево-судинний ризик у цих хворих [193]. Було описано феномен саркопенічного ожиріння, який підкреслює можливість співіснування вісцерального ожиріння із саркопенією. Попередні дослідження показали, що саркопенічне ожиріння є подвійним метаболічним тягарем і стає серйозною проблемою для громадського здоров'я. На сьогодні отримано дані про синергічний вплив саркопенії та вісцерального ожиріння на серцево-судинні захворювання у пацієнтів із ЦД 2 типу [197, 198].

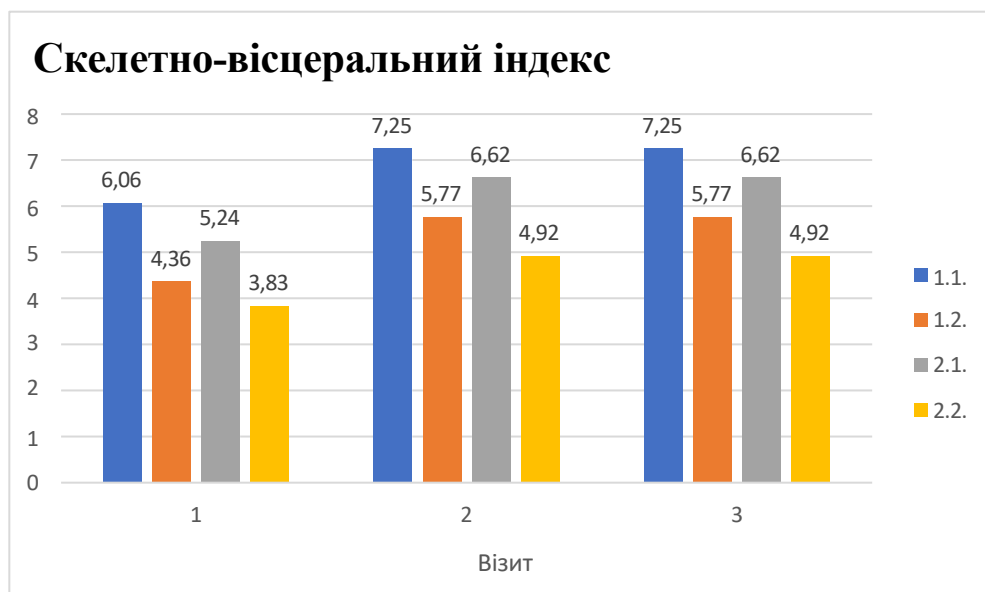


Рисунок 4.5. Співвідношення показників м'язової маси до площі вісцерального жиру (скелетно-вісцеральний індекс) у групах хворих на ЦД 2 типу з фенотипами без ожиріння (підгрупи 1.1, 1.2) та з ожирінням (підгрупи 2.1, 2.2) до і після лікування із застосуванням інгібітора НЗКТГ2 (дапагліфлозину) (візити 1, 2, 3).

Тобто, якщо високий рівень ВЖ у поєднанні зі зниженою м'язовою масою є несприятливою ознакою щодо ризику ССЗ та саркопенії, тоді виявлене нами у пацієнтів обох груп зростання значень відношення м'язова маса/ВЖ під впливом застосованої терапії можна розглядати в якості індикатора зменшення ризику названих ускладнень.

Оцінка кісткової маси не виявила достовірних змін у процесі лікування ($P > 0,05$) (рис. 4.6).

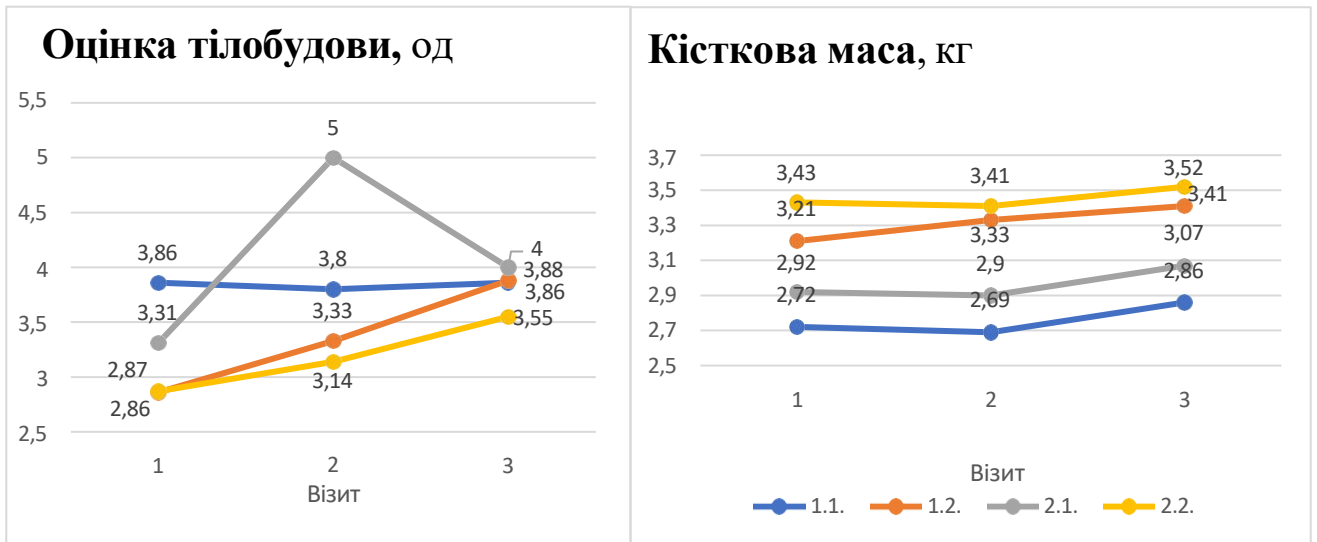


Рисунок 4.6. Оцінка тілобудови та кісткова маса у пацієнтів із ЦД 2 типу з різними фенотипами в динаміці терапії дапагліфлозином (візити 1–3).

Також у процесі лікування дапагліфлозином у досліджуваних групах пацієнтів не виявлено суттєвих змін показника базального метаболізму, тобто кількості енергії, що витрачається на підтримку життєдіяльності організму в стані спокою (рис. 4.7). Можливо, незважаючи на виявлене помірне зростання м'язової маси, вірогідні зміни БМ нівелювались за рахунок зниження кількості метаболічно активного вісцерального жиру.

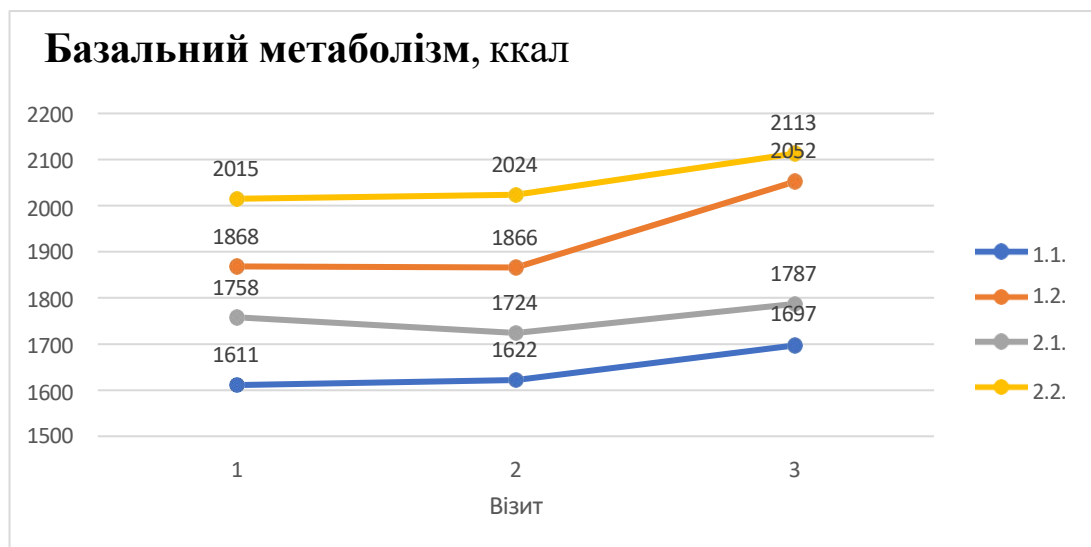


Рисунок 4.7. Базальний метаболізм у пацієнтів із ЦД 2 типу з різними фенотипами в динаміці терапії інгібітором НЗКТГ2 (візити 1–3).

Таким чином, проведене дослідження показало, що довгострокове застосування препарату іНЗКТГ2 сприяло поліпшенню параметрів композиції тіла пацієнтів із ЦД 2 типу. Завдяки глюкозуричній дії гліфлозину та зменшенню кількості жирових відкладень, може здійснюватися позитивний вплив терапії на метаболізм ліпідів і пуринів як енергетичних та пластичних субстратів, необхідних для функціонування тканин і органів. Оскільки ці процеси підлягають ендокринній регуляції, наступним завданням роботи було оцінити вплив проведеної терапії на ліпідний спектр сироватки крові та показники продукції та екскреції сечової кислоти у взаємозв'язку з рівнями кортикостероїдів, щоб оцінити анаболічно-катаболічний баланс у пацієнтів у залежності від фенотипу.

РОЗДІЛ 5. ДОСЛІДЖЕННЯ ПОКАЗНИКІВ ВУГЛЕВОДНОГО, ЛІПІДНОГО, ПУРИНОВОГО ОБМІНУ ТА СЕКРЕЦІЇ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ РІЗНИМИ ФЕНОТИПАМИ В ДИНАМІЦІ ЛІКУВАННЯ ІНГІБІТОРОМ НЗКТГ2 (ДАПАГЛІФЛОЗИНОМ).

5.1. Показники вуглеводного обміну

Впродовж спостереження за пацієнтами, які приймали дапагліфлозин (у дозі 10 мг один раз на добу), вже через 3 місяці лікування у пацієнтів обох груп відзначено тенденцію або достовірне зниження рівня глікемії та HbA1c. При цьому не виявлено помітних змін рівнів інсуліну, С-пептиду (табл. 5.1а).

Таблиця 5.1а.

Показники вуглеводного обміну у пацієнтів з різними фенотипами до і після 3-місячного лікування дапагліфлозином (M ± SD). Візит 1 і 2

| Показники | ГРУПА 1 – без ожиріння (ІМТ < 30 кг/м ²) | | | | | | ГРУПА 2 – з ожирінням (ІМТ ≥ 30 кг/м ²) | | | | | |
|------------------------------|---|-------------------|-----|----------------------------|------------------|---|--|-------------------|-----|----------------------------|-------------------|---|
| | Підгрупа 1.1 ВЖ < 12 од | | | Підгрупа 1.2 ВЖ > 12 од | | | Підгрупа 2.1 ВЖ < 12 од | | | Підгрупа 2.2 ВЖ > 12 од | | |
| | Візит 1 n = 44 | Візит 2 n = 10 | P | Візит 1 n = 28 | Візит 2 n = 8 | P | Візит 1 n = 26 | Візит 2 n = 12 | P | Візит 1 n = 68 | Візит 2 n = 20 | P |
| HbA1c, % | 8,54 ±1,92 | 6,61 ±0,66 | * | 8,77 ±1,42 | 7,77 ±0,45 | – | 9,00 ±1,52 | 7,07 ±1,10 | (*) | 9,00 ±1,73 | 7,34 ±0,98 | * |
| Глікемія, ммоль/л | 9,88 ±2,74 | 9,31 ±1,98 | – | 9,84 ±1,87 | 9,07 ±2,63 | – | 10,12 ±1,97 | 9,57 ±0,65 | – | 10,49 ±2,62 | 8,93 ±1,67 | * |
| Інсулін, мкОд/мл | 14,05 ±5,87 | 14,13 ±4,60 | – | 16,15 ±9,40 | 12,43 ±6,77 | – | 20,20 ±8,87 | 18,02 ±3,58 | | 22,32 ±14,81 | 21,26 ±19,26 | – |
| С-пептид, нг/мл | 2,35 ±1,09 | 4,07 ±2,93 | (*) | 2,59 ±0,99 | 3,53 ±1,59 | – | 2,69 ±1,17 | 2,30 ±0,25 | – | 2,83 ±0,84 | 3,16 ±1,20 | – |
| НОМА-IR | 6,11 ±2,77 | 5,77 ±1,42 | – | 7,88 ±4,65 | 5,30 ±2,60 | – | 8,96 ±3,92 | 7,72 ±1,93 | – | 9,68 ±5,75 | 6,32 ±2,48 | * |

| | | | | | | | | | | | | |
|-----------------------|----------------|----------------|---|-----------------|---------------|---|----------------|----------------|---|----------------|----------------|---|
| НОМА- бета | 50,11 ±0,06 | 50,34 ±0,35 | * | 50,09 ±0,041 | 50,18 ±0,1 | - | 50,12 ±0,06 | 50,23 ±0,10 | * | 50,12 ±0,06 | 50,38 ±0,31 | * |
|-----------------------|----------------|----------------|---|-----------------|---------------|---|----------------|----------------|---|----------------|----------------|---|

Примітка: $P < 0,05$ – достовірна різниця показників між візитами 1 і 2; (*) – тенденція до достовірності різниці показників ($0,10 < P > 0,05$); - – відсутність достовірної різниці ($P > 0,05$).

Таблиця 5.16.

Показники вуглеводного обміну у пацієнтів із різними фенотипами до і після 12-місячного курсу лікування дапагліфлозином ($M \pm SD$). Візит 1 і 3

| Показники | ГРУПА 1 – без ожиріння ($IMT < 30 \text{ кг/м}^2$) | | | | | | ГРУПА 2 – з ожирінням ($IMT \geq 30 \text{ кг/м}^2$) | | | | | |
|------------------------------|---|-------------------|-----|----------------------------|------------------|-----|---|-------------------|---|----------------------------|-------------------|-----|
| | Підгрупа 1.1 ВЖ < 12 од | | | Підгрупа 1.2 ВЖ > 12 од | | | Підгрупа 2.1 ВЖ < 12 од | | | Підгрупа 2.2 ВЖ > 12 од | | |
| | Візит 1 n = 44 | Візит 3 n = 10 | P | Візит 1 n = 28 | Візит 3 n = 8 | P | Візит 1 n = 26 | Візит 3 n = 12 | P | Візит 1 n = 68 | Візит 3 n = 20 | P |
| НbA1c, % | 8,54 ±1,92 | 7,37 ±1,02 | (*) | 8,77 ±1,42 | 7,85 ±1,12 | (*) | 9,00 ±1,52 | 7,03 ±0,79 | * | 9,00 ±1,73 | 8,19 ±1,13 | (*) |
| Глікемія, ммоль/л | 9,88 ±2,74 | 7,50 ±0,77 | * | 9,84 ±1,87 | 7,80 ±1,13 | * | 10,12 ±1,97 | 7,76 ±1,63 | * | 10,49 ±2,62 | 8,51 ±1,70 | * |
| Інсулін, мкОд/мл | 14,05 ±5,87 | 13,34 ±2,58 | - | 16,15 ±9,40 | 13,18 ±3,23 | - | 20,20 ±8,87 | 15,35 ±3,91 | - | 22,32 ±14,81 | 15,66 ±9,85 | * |
| С-пептид, нг/мл | 2,35 ±1,09 | 2,25 ±1,03 | - | 2,59 ±0,99 | 2,39 ±1,41 | - | 2,69 ±1,17 | 2,36 ±0,67 | - | 2,83 ±0,84 | 2,41 ±0,94 | (*) |
| НОМА-IR | 6,11 ±2,77 | 4,30 ±0,67 | - | 7,88 ±4,65 | 4,44 ±1,25 | * | 8,96 ±3,92 | 5,45 ±2,21 | * | 9,68 ±5,75 | 5,64 ±2,97 | * |
| НОМА- бета | 50,11 ±0,07 | 50,16 ±0,08 | * | 50,09 ±0,04 | 50,31 ±0,47 | (*) | 50,12 ±0,06 | 50,25 ±0,16 | * | 50,12 ±0,06 | 50,14 ±0,07 | * |

Примітка: $P < 0,05$ – достовірна різниця показників між візитами 1 і 3; (*) – тенденція до достовірності різниці показників ($0,10 < P > 0,05$); - – відсутність достовірної різниці ($P > 0,05$).

Довгострокове продовження терапії викликало подальше поліпшення компенсації вуглеводного обміну за рахунок зниження рівнів глікемії та глікованого гемоглобіну (табл. 5.1б, рис. 5.1).

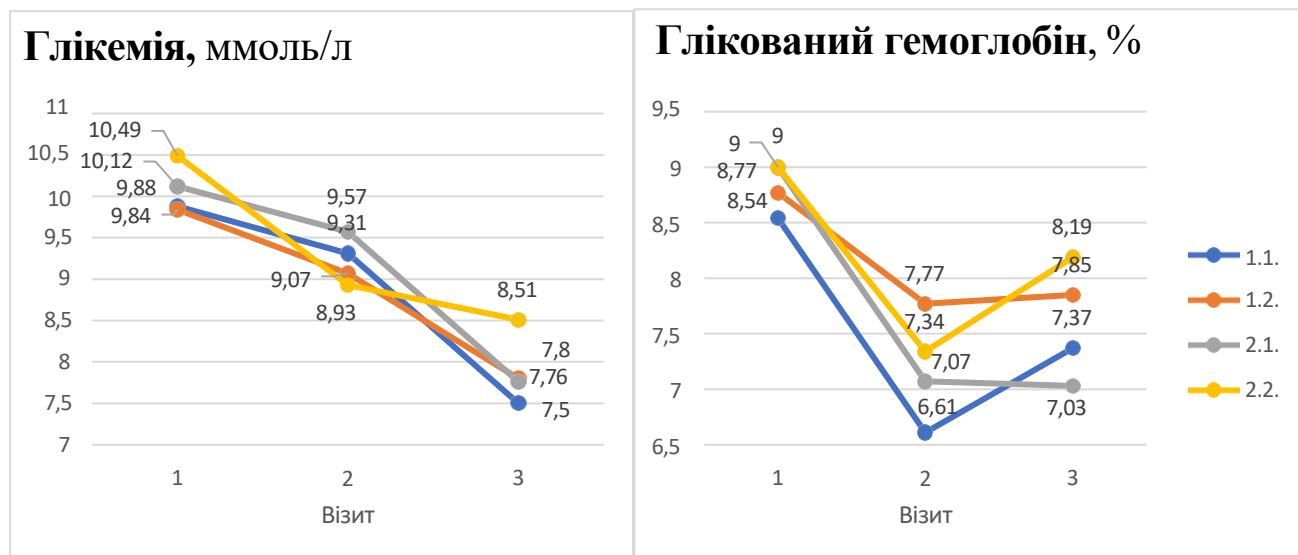


Рисунок 5.1. Рівні глікемії натще та глікованого гемоглобіну в крові пацієнтів із ЦД 2 типу з різними фенотипами в динаміці терапії дапагліфлозином (візити 1–3).

Не зафіксовано достовірної зміни рівня інсулінемії у жодній із підгруп ($P > 0,05$), крім підгрупи 2.2 (рис. 5.2). Концентрація С-пептиду також не проявляла достовірної різниці до і після довгострокового лікування в усіх підгрупах ($P > 0,05$), у той же час у всіх підгрупах підвищився показника НОМА-бета, що свідчить про покращення інсуліносекреторної функції β -клітин підшлункової залози, з найменшим проявом у підгрупі 1.2.

Після 12-місячного лікування виявлено зниження ступеня інсулінорезистентності в підгрупах пацієнтів із загальним та/або вісцеральним ожирінням, що може бути пов'язано як із зниженням рівня глікемії (що входить до формули розрахунку НОМА-IR), так і з відзначеною у літературі властивістю інгібіторів НЗКТГ2 зменшувати резистентність до інсуліну та індукувати чутливість периферичних тканин до інсуліну [199].

З досліджуваних підгруп пацієнтів найнижчий рівень НОМА-ІР відзначений у пацієнтів підгрупи 1.1 без загального ожиріння з нормальним рівнем ВЖ (рис. 5.2), що наближає цю підгрупу до фенотипу МЗНМТ (на тлі відносно низьких значень ІМТ, % жиру, рівня ВЖ).

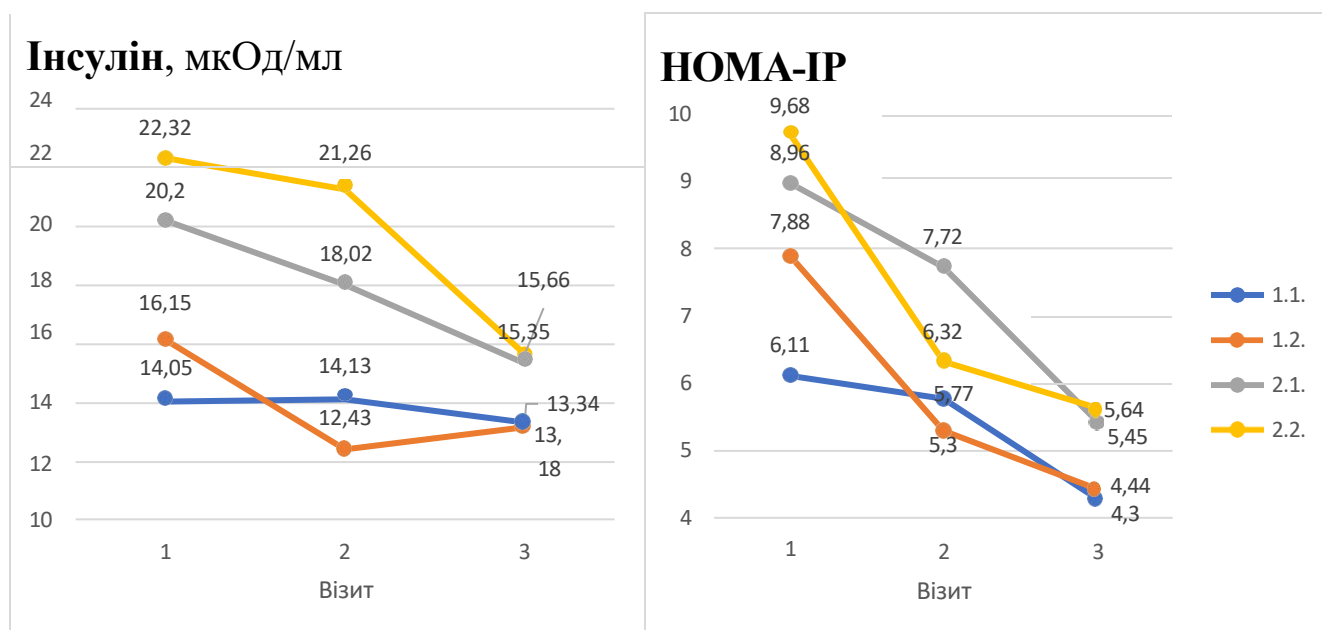


Рисунок 5.2. Концентрація інсуліну натще в сироватці крові та коефіцієнт інсулінорезистентності (НОМА-ІР) пацієнтів із ЦД 2 типу з різними фенотипами в динаміці терапії дапагліфлозином (візити 1–3).

5.2. Показники ліпідного спектру сироватки крові

Окрім покращення глікемічного контролю та зниження ступеня ожиріння у пацієнтів із ЦД 2 типу, інгібітори НЗКТГ2 мають додаткові сприятливі плейотропні ефекти, зокрема покращують ліпідний спектр, знижують рівень урикемії на 5,9–17,8 %, знижують артеріальний тиск і діабетичну клубочкову гіперфільтрацію, які можуть сприяти зменшенню ризику характерних для захворювання на діабет ускладнень із боку нирок і серцево-судинної системи, мають помітний вплив на ліпідний обмін, діючи на різних клітинних рівнях [199–203]. Вони регулюють ключові молекули в синтезі та транспорті ліпідів, а також впливають на окислення жирних кислот [204].

У табл. 5.2а і 5.2б представлено результати визначення показників ліпідного спектру сироватки крові в групах пацієнтів із різними фенотипами в процесі лікування дапагліфлозином.

Таблиця 5.2а.

Концентрація ліпідних фракцій у сироватці крові пацієнтів із різними фенотипами до та через 3 місяці терапії дапагліфлозином (M ± SD). Візит 1 і 2

| Показник, ммоль/л | ГРУПА 1 – без ожиріння (ІМТ < 30 кг/м ²) | | | | | | ГРУПА 2 – з ожирінням (ІМТ ≥ 30 кг/м ²) | | | | | |
|----------------------|---|-------------------|---|----------------------------|------------------|---|--|-------------------|-----|----------------------------|-------------------|-----|
| | Підгрупа 1.1 ВЖ < 12 од | | | Підгрупа 1.2 ВЖ > 12 од | | | Підгрупа 2.1 ВЖ < 12 од | | | Підгрупа 2.2 ВЖ > 12 од | | |
| | Візит 1 n = 44 | Візит 2 n = 10 | Р | Візит 1 n = 28 | Візит 2 n = 8 | Р | Візит 1 n = 26 | Візит 2 n = 12 | Р | Візит 1 n = 68 | Візит 2 n = 20 | Р |
| ХС загальний | 5,56 ±1,23 | 5,10 ±0,57 | – | 5,53 ±1,63 | 4,14 ±0,71 | * | 5,27 ±0,96 | 5,05 ±0,77 | – | 5,25 ±1,18 | 4,43 ±0,99 | * |
| ТГ | 2,10 ±1,15 | 2,09 ±0,38 | – | 2,75 ±0,78 | 2,11 ±1,31 | * | 2,39 ±1,03 | 2,11 ±0,18 | – | 2,99 ±1,77 | 2,55 ±0,63 | – |
| ХС-ЛПВЩ | 1,20 ±0,33 | 1,24 ±0,34 | – | 1,09 ±0,34 | 1,05 ±0,32 | – | 1,13 ±0,29 | 1,15 ±0,28 | – | 1,16 ±0,46 | 1,13 ±0,30 | – |
| ХС-ЛПНЩ | 3,57 ±1,08 | 3,37 ±0,37 | – | 3,41 ±1,39 | 2,21 ±0,88 | * | 3,64 ±0,88 | 2,04 ±0,61 | * | 3,40 ±0,87 | 2,55 ±0,97 | * |
| ХС-ЛПДНЩ | 1,52 ±1,41 | 0,76 ±0,37 | – | 1,22 ±0,37 | 1,14 ±0,32 | – | 1,06 ±0,48 | 0,96 ±0,77 | (*) | 1,38 ±0,80 | 1,02 ±0,39 | (*) |

Примітка: Р < 0,05 – достовірна різниця показників між візитами 1 і 2; (*) – тенденція до достовірності різниці показників (0,10 < Р > 0,05); – – відсутність достовірної різниці (Р > 0,05).

Результати показали, що вже через 3 місяці прийому дапагліфлозину у пацієнтів із вісцеральним ожирінням (підгрупи 1.2 та 2.2) спостерігалось достовірне зниження рівнів ХС-ЛПНЩ та загального ХС; у підгрупі 1.1 такі зміни не зафіксовані.

Концентрація ліпідних фракцій у сироватці крові пацієнтів із різними фенотипами до і після 12-місячного курсу лікування дапагліфлозином (М ± SD). Візит 1 і 3

| Показник, ммоль/л | ГРУПА 1 – без ожиріння (ІМТ < 30 кг/м ²) | | | | | | ГРУПА 2 – з ожирінням (ІМТ ≥ 30 кг/м ²) | | | | | |
|----------------------|---|-----------------|-----|----------------------------|----------------|---|--|-----------------|-----|----------------------------|-----------------|-----|
| | Підгрупа 1.1 ВЖ < 12 од | | | Підгрупа 1.2 ВЖ > 12 од | | | Підгрупа 2.1 ВЖ < 12 од | | | Підгрупа 2.2 ВЖ > 12 од | | |
| | Візит 1 n=44 | Візит 3 n=10 | P | Візит 1 n=28 | Візит 3 n=8 | P | Візит 1 n=26 | Візит 3 n=12 | P | Візит 1 n=68 | Візит 3 n=20 | P |
| ХС загальний | 5,56 ±1,23 | 5,16 ±0,79 | – | 5,53 ±1,63 | 5,09 ±0,64 | – | 5,27 ±0,96 | 5,15 ±1,24 | – | 5,25 ±1,18 | 4,97 ±1,26 | – |
| ТГ | 2,10 ±1,15 | 1,66 ±0,36 | – | 2,75 ±0,78 | 1,97 ±0,43 | * | 2,39 ±1,03 | 1,72 ±0,47 | (*) | 2,99 ±1,77 | 2,07 ±0,39 | (*) |
| ХС-ЛПВЩ | 1,20 ±0,33 | 1,25 ±0,23 | – | 1,09 ±0,34 | 1,04 ±0,16 | – | 1,13 ±0,29 | 1,17 ±0,17 | – | 1,16 ±0,46 | 1,21 ±0,29 | – |
| ХС-ЛПНЩ | 3,57 ±1,08 | 2,94 ±0,47 | (*) | 3,41 ±1,39 | 2,26 ±0,64 | * | 3,64 ±0,88 | 2,61 ±0,61 | * | 3,40 ±0,87 | 2,76 ±0,70 | * |
| ХС-ЛПДНЩ | 1,52 ±1,41 | 0,75 ±0,16 | – | 1,22 ±0,37 | 0,93 ±0,30 | * | 1,06 ±0,48 | 0,82 ±0,24 | – | 1,38 ±0,80 | 0,85 ±0,24 | * |

Примітка: P < 0,05 – достовірна різниця показників між візитами 1 і 3; (*) – тенденція до достовірності різниці показників (0,10 < P > 0,05); – – відсутність достовірної різниці (P > 0,05).

Після 12-місячного курсу терапії інгібітором НЗКТГ2 рівень загального холестерину в сироватці крові пацієнтів усіх груп не проявляв достовірних змін (рис. 5.3).

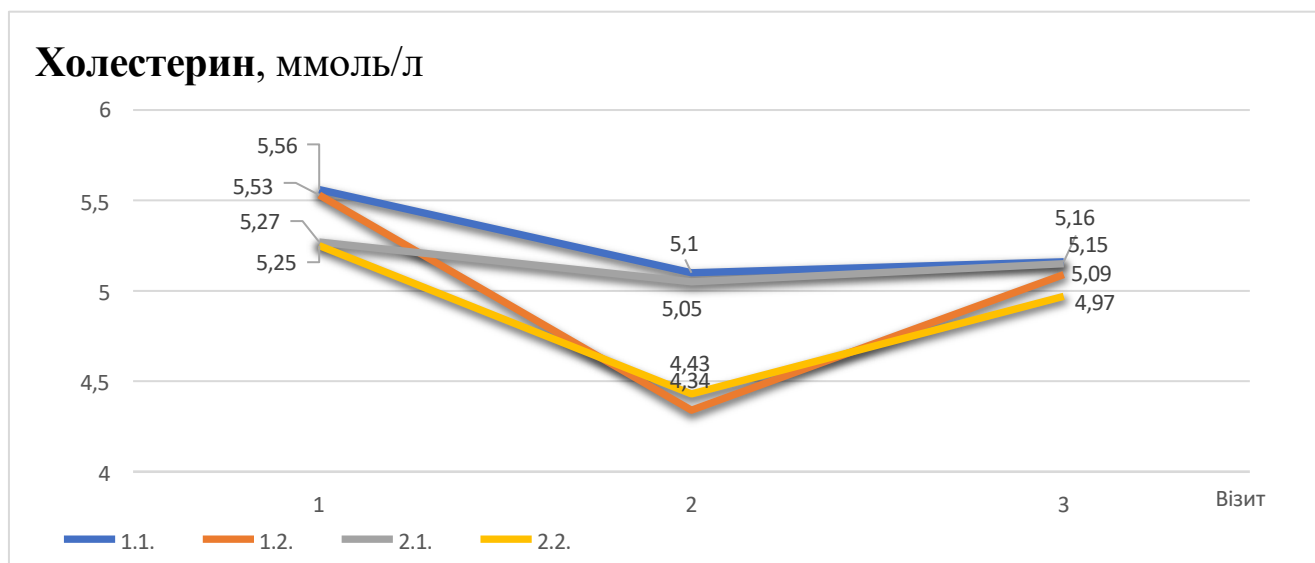


Рисунок 5.3. Концентрація загального холестерину у пацієнтів із ЦД 2 типу з різними фенотипами в динаміці терапії дапагліфлозином (візити 1–3).

У той же час, довгострокова терапія інгібітором НЗКТГ2 сприяла подальшим позитивним змінам показників ліпідного комплексу. У підгрупі без ожиріння із високим ВЖ середній рівень ТГ також достовірно знизився після лікування, хоча залишився вищим за норму.

Той факт, що рівні ТГ в сироватці крові після лікування у всіх підгрупах покращувалися, вказує на поліпшення енергетичної забезпеченості периферичних клітин, тому що ТГ виступають головним джерелом жирних кислот – найважливіших енергетичних субстратів.

У літературі повідомляють про суттєве зниження рівня ТГ під впливом терапії інЗКТГ2, це пояснюють через втрату калорій, зниження рівня глікемії без збільшення секреції інсуліну, що допомагає зменшити масу тіла та покращити чутливість до інсуліну. Зменшення інсулінорезистентності, у свою чергу, позитивно впливає на такі фактори ризику атеросклерозу, як дисліпідемія, гіпертонія та прозапальні цитокіни. Також використання інгібіторів НЗКТГ2 впливає на зміщення використання субстрату з вуглеводів на ліпіди та кетонів тіла [204].

Зниження рівня ТГ у циркуляції натще під впливом інЗКТГ2 може асоціюватись із поліпшенням рецепторного поглинання головної транспортної

форми ТГ – ЛПДНЩ [204]. Виявлено достовірне зниження ХС-ЛПДНЩ, яке відбувалось паралельно до падіння рівня ТГ у підгрупах з високим рівнем ВЖ (рис. 5.4).

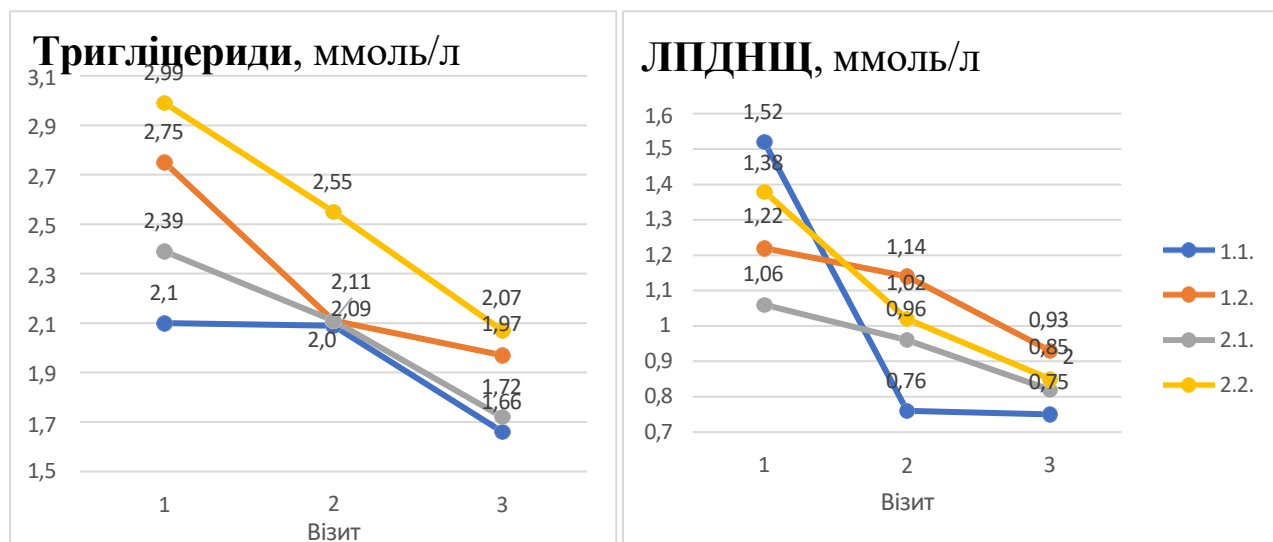


Рисунок 5.4. Концентрація тригліцеридів та ХС-ЛПДНЩ у сироватці крові натще у пацієнтів із ЦД 2 типу з різними фенотипами в динаміці терапії дапагліфлозином (візити 1–3).

Після курсу лікування іНЗКТГ2 виявлено також достовірне зниження рівня ЛПНЩ у сироватці крові усіх груп пацієнтів (рис. 5.5). Найбільш виражене падіння рівня ЛПНЩ після лікування зафіксовано у підгрупі 2.1.

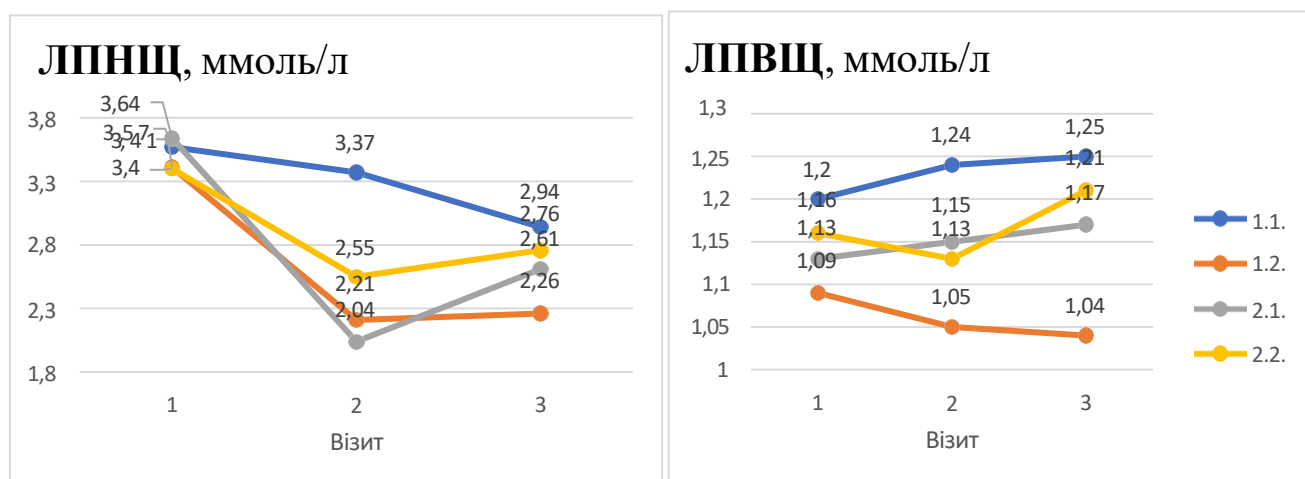


Рисунок 5.5. Концентрація холестерину ЛПНЩ та ЛПВЩ у сироватці крові пацієнтів із ЦД 2 типу з різними фенотипами в динаміці терапії дапагліфлозином (візити 1–3).

Фракція холестерину, яка транспортується у складі ЛПНЩ, вважається високо атерогенною, тому зниження рівня ХС-ЛПНЩ під впливом терапії може сприяти зменшенню ризику атерогенезу.

Сьогодні питання щодо змін у сироваткових рівнях ХС-ЛПВЩ і ХС-ЛПНЩ залишається дискусійним. Так, за даними Calarkulu et al., рівень холестерину ЛПНЩ знизився на 13,4 мг/дл через 6 місяців у пацієнтів із цукровим діабетом, які отримували дапагліфлозин (10 мг/добу). На відміну від цих даних, Cha et al. повідомили про підвищення на 1,3 мг/дл рівня ЛПНЩ після 24 тижнів додаткової терапії дапагліфлозином [205, 210]. Парадокс полягає у тому, що серцево-судинні та ренопротекторні ефекти інгібіторів НЗКТГ2 виникають, незважаючи на підвищення рівня ХС-ЛПНЩ, яке спостерігалось в деяких клінічних дослідженнях. [157, 206–211]. Відомо, що дапагліфлозин знижував рівень потужних атерогенних субфракцій ХС-ЛПНЩ – малих щільних часточок, і одночасно викликав підвищення вмісту великих збагачених холестерином часточок ХС-ЛПВЩ-2 – сприятливого кардіометаболічного маркера, який обернено пов'язаний із ТГ плазми та інсулінорезистентністю. Отже, хоча загальний рівень ХС-ЛПНЩ підвищувався при лікуванні дапагліфлозином, це було зумовлено підвищенням концентрації менш атерогенних великих часточок ХС-ЛПНЩ та підвищенням частки кардіопротекторних фракцій ХС-ЛПВЩ [108, 212]. У літературі опубліковано неоднозначні результати щодо впливу деяких інгібіторів НЗКТГ2 на рівень ХС-ЛПВЩ, при цьому не всі автори виявляють помітні зміни даного показника [205]. Згідно з даними дослідження Ogita et al., низький рівень холестерину ЛПВЩ є залишковим фактором ризику серцево-судинних наслідків, незважаючи на оптимальний рівень холестерину ЛПНЩ у пацієнтів із діабетом 2 типу зі стабільною ішемічною хворобою серця (ІХС), звідки автори заключають, що дапагліфлозин може бути кращим вибором у пацієнтів із низьким рівнем холестерину ЛПВЩ, в якості доповнення до метформіну та/або сульфонілсечовини [205, 213]. Зважаючи на ці дані, у

пацієнтів, які мають відхилення від норми рівнів ХС-ЛПНЩ і ХС-ЛПВЩ, застосування препаратів іНЗКТГ2 сприяє підвищенню вмісту ХС-ЛПВЩ.

У процесі терапії дапагліфлозином не виявлено достовірних змін рівня антиатерогенної фракції холестерину – ХС-ЛПВЩ (рис. 5.5). Як зазначено у розділі 3, у більшості обстежених нами пацієнтів рівень ХС-ЛПВЩ до початку лікування перебував у межах норми, а його середні рівні у всіх групах були вищі за 1,00 ммоль/л. Найнижчий рівень ХС-ЛПВЩ відзначено в підгрупі 1.2, при цьому в цій підгрупі був також відносно низький рівень ХС-ЛПНЩ впродовж усього лікування. Ці особливості можуть взаємно нейтралізувати одна одну у плані індукції/протидії атерогенезу в пацієнтів без загального ожиріння, але з не зниженим рівнем ВЖ. Можливо, що в когорті обстежених нами хворих на ЦД 2 типу без серйозних ССЗ (згідно з критеріями включення) та з близьким до норми рівнем ХС-ЛПВЩ саме через це не зафіксовано достовірних змін даного показника.

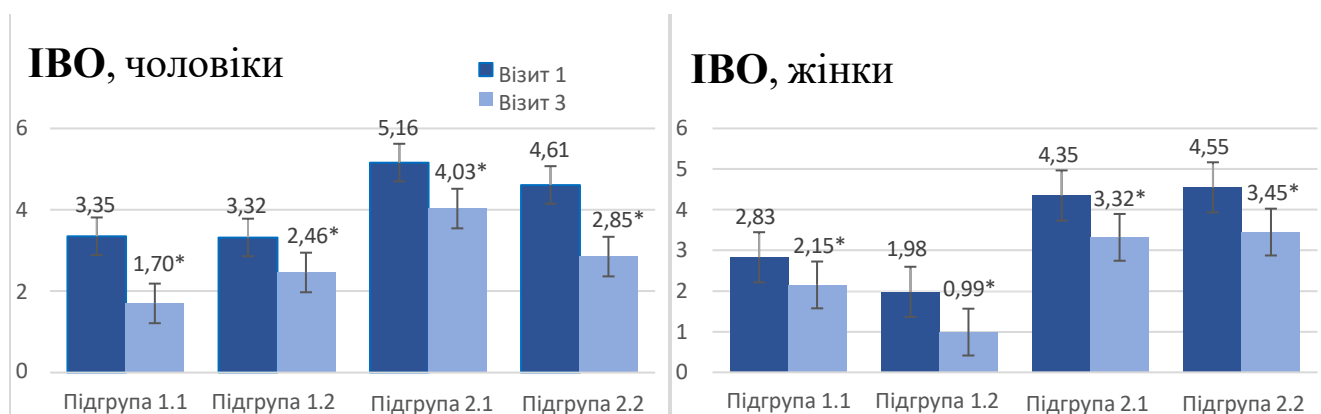


Рисунок 5.6. Індекс вісцерального ожиріння (ІВО) у чоловіків і жінок, хворих на ЦД 2 типу, з фенотипами без ожиріння (підгрупи 1.1, 1.2) та з ожирінням (підгрупи 2.1, 2.2) до і після лікування із застосуванням дапагліфлозину (візити 1 і 3).

Оцінка функціонального стану жирової тканини за допомогою комбінованого статево-специфічного індексу вісцерального ожиріння, який враховує як антропометричні виміри (ІМТ, ОТ), так і ліпідні показники (ТГ, ХС-

ЛПВЩ), показала поліпшення даного індексу після проведеного лікування у всіх досліджуваних групах пацієнтів ($P < 0,05$) (рис. 5.6).

5.3. Показники продукції та екскреції сечової кислоти

Вже досить давно було виявлено, що інгібітори НЗКТГ2 проявляють урикозуричну дію. Так, повідомлялося, що неселективний іНЗКТГ2 флоризин чинить урикозуричний ефект у результаті осмотичного ефекту та модулює транспорт сечової кислоти у здорових людей [214].

Зниження рівня сечової кислоти у сироватці крові спостерігалось для різних інгібіторів НЗКТГ2 [8, 215]. Так, експерименти *in vitro* показали, що лузеогліфлозин не мав прямого впливу на транспортери, залучені до ниркової реабсорбції СК. Проте високі концентрації глюкози (вище за 10 ммоль/л), які мають місце у проксимальних ниркових протоках за умов інгібування НЗКТГ2, стимулювали екскрецію СК через сприяння експресії переносника глюкози 9 (GLUT9, SLC2A9b), який локалізується на апікальній мембрані каналцевих клітин нирок і транспортує як СК, так і D-глюкозу [216]. Припускають, що глюкозурія сприяє інгібуванню реабсорбції сечової кислоти за допомогою ізоформи 2 GLUT9 у збірній протоці ниркових каналців [8].

У ході дослідження було вивчено показники продукції та екскреції СК в обстежених групах хворих на ЦД 2 типу в залежності від наявності і типу ожиріння у процесі терапії препаратом іНЗКТГ2 (табл. 5.3а і 5.3б).

Найвищий рівень СК спостерігався в підгрупах пацієнтів із загальним ожирінням (2.2 і 2.1) та в підгрупі 1.2 із вісцеральним ожирінням, а найнижчий – у підгрупі 1.1 без ожиріння, що відповідає відомим даним про зв'язок урикемії з ожирінням, зокрема повідомленням щодо асоціації безсимптомної гіперурикемії із фенотипом МНЗО [218].

Таблиця 5.3а.

**Показники обміну СК у пацієнтів із різними фенотипами до і після
3-місячного курсу лікування дапагліфлозином (M ± SD). Візит 1 і 2**

| Показники | ГРУПА 1 – без ожиріння (ІМТ < 30 кг/м ²) | | | | | | ГРУПА 2 – з ожирінням (ІМТ ≥ 30 кг/м ²) | | | | | |
|--|---|-------------------|---|----------------------------|------------------|---|--|-------------------|---|----------------------------|-------------------|-----|
| | Підгрупа 1.1 ВЖ < 12 од | | | Підгрупа 1.2 ВЖ > 12 од | | | Підгрупа 2.1 ВЖ < 12 од | | | Підгрупа 2.2 ВЖ > 12 од | | |
| | Візит 1 n = 44 | Візит 2 n = 10 | P | Візит 1 n = 28 | Візит 2 n = 8 | P | Візит 1 n = 26 | Візит 2 n = 12 | P | Візит 1 n = 68 | Візит 2 n = 20 | P |
| СК сироватки крові, мкмоль/л | 295,20 ±67,41 | 266,40 ±42,95 | – | 327,80 ±58,80 | 292,00 ±24,65 | – | 324,00 ±54,99 | 339,70 ±40,49 | * | 346,2 ±80,7 | 332,0 ±56,69 | * |
| Добова екскреція СК, мкмоль/л | 7961,00 ±2449 | 8376,0 ±4369 | – | 8386,00 ±1746 | 9710,0 ±4166 | – | 6669,0 ±2579 | 6550,0 ±1074 | – | 8156 ±3608 | 8875,0 ±3862 | – |
| Креатинін сироватки, ммоль/л | 71,68 ±16,02 | 80,62 ±15,81 | – | 79,43 ±11,09 | 81,38 ±8,20 | – | 72,91 ±15,64 | 66,17 ±16,76 | – | 75,33 ±17,70 | 71,80 ±9,51 | – |
| Кліренс СК, мл/хв | 9,47 ±2,81 | 9,81 ±3,53 | * | 8,89 ±1,80 | 9,78 ±3,13 | * | 7,70 ±2,31 | 8,62 ±1,15 | * | 8,46 ±3,17 | 8,80 ±1,91 | (*) |
| Кліренс креатиніну, мл/хв | 126,50 ±42,38 | 102,4 ±38,7 | – | 113,80 ±27,29 | 132,10 ±41,37 | – | 131,30 ±37,97 | 135,50 ±52,89 | – | 147,8 ±47,4 | 139,50 ±57,29 | – |
| Фракційна екскреція уратів, % | 8,12 ±3,17 | 8,76 ±2,92 | – | 8,12 ±2,15 | 7,75 ±2,21 | * | 6,25 ±2,28 | 7,36 ±1,87 | – | 6,12 ±2,43 | 7,70 ±1,98 | * |
| ГГФРТ | 0,33 ±0,10 | 0,29 ±0,10 | – | 0,33 ±0,07 | 0,28 ±0,11 | – | 0,28 ±0,09 | 0,29 ±0,01 | – | 0,27 ±0,09 | 0,29 ±0,07 | * |

Примітка: P < 0,05 – достовірна різниця показників між візитами 1 і 2;
(*) – тенденція до достовірності різниці показників (0,10 < P > 0,05); – –
відсутність достовірної різниці (P > 0,05).

Таблиця 5.3б.

Показники обміну сечової кислоти у пацієнтів із різними фенотипами до і після 12-місячного курсу лікування дапагліфлозином ($M \pm SD$). Візит 1 і 3

| Показники | ГРУПА 1 – без ожиріння (ІМТ < 30 кг/м ²) | | | | | | ГРУПА 2 – з ожирінням (ІМТ ≥ 30 кг/м ²) | | | | | |
|--------------------------------------|---|--------------------|-----|----------------------------|--------------------|---|--|--------------------|-----|----------------------------|--------------------|-----|
| | Підгрупа 1.1 ВЖ < 12 од | | | Підгрупа 1.2 ВЖ > 12 од | | | Підгрупа 2.1 ВЖ < 12 од | | | Підгрупа 2.2 ВЖ > 12 од | | |
| | Візит 1 n = 44 | Візит 3 n = 10 | P | Візит 1 n = 28 | Візит 3 n = 8 | P | Візит 1 n = 26 | Візит 3 n = 12 | P | Візит 1 n = 68 | Візит 3 n = 20 | P |
| СК сироватки крові, мкмоль/л | 295,20 ±67,41 | 252,00 ±22,85 | (*) | 327,80 ±58,80 | 277,50 ±34,40 | * | 334,00 ±54,99 | 293,30 ±24,20 | (*) | 346,20 ±80,70 | 295,30 ±42,31 | * |
| Добова екскреція СК, мкмоль/л | 7961,00 ±2449,0 | 8888,00 ±781,70 | – | 8386,00 ±1746,00 | 9226,00 ±700,80 | – | 6669,00 ±2579,0 | 7947,00 ±1088,0 | – | 8156,0 ±3608 | 9285,00 ±1172,0 | (*) |
| Креатинін сироватки, ммоль/л | 71,68 ±16,02 | 73,80 ±10,36 | – | 79,43 ±11,09 | 77,88 ±8,73 | – | 72,91 ±15,64 | 71,25 ±8,60 | – | 75,33 ±17,70 | 78,05 ±13,74 | – |
| Кліренс СК, мл/хв | 9,47 ±2,81 | 11,99 ±1,75 | * | 8,89 ±1,80 | 10,68 ±0,76 | * | 7,70 ±2,31 | 9,59 ±1,09 | * | 8,46 ±3,17 | 9,39 ±1,01 | (*) |
| Кліренс креатиніну, мл/хв | 126,50 ±42,38 | 116,00 ±16,06 | – | 113,80 ±27,29 | 107,10 ±10,25 | – | 131,30 ±37,97 | 137,80 ±28,20 | – | 147,80 ±47,4 | 129,10 ±16,13 | – |
| Фракційна екскреція уратів, % | 8,12 ±3,17 | 10,38 ±1,11 | * | 8,12 ±2,15 | 10,07 ±1,40 | * | 6,25 ±2,28 | 7,15 ±1,18 | (*) | 6,12 ±2,43 | 7,36 ±1,12 | * |
| ГГФРТ | 0,33 ±0,10 | 0,36 ±0,05 | – | 0,33 ±0,07 | 0,36 ±0,04 | – | 0,28 ±0,09 | 0,29 ±0,05 | – | 0,27 ±0,09 | 0,28 ±0,04 | – |

Примітка: $P < 0,05$ – достовірна різниця показників між візитами 1 і 3; (*) – тенденція до достовірності різниці показників ($0,10 < P > 0,05$); – – відсутність достовірної різниці ($P > 0,05$).

У підгрупах 1.2 і 2.2 із високим ВЖ одночасно було визначено найбільші концентрації тригліцеридів у сироватці крові (рис. 5.4). Це дозволяє припустити зв'язок між утворенням СК та ТГ із депонуванням останніх у вісцеральній жировій тканині.

3-місячне лікування іНЗКТГ2 привело до достовірного зростання кліренсу СК у всіх підгрупах та збільшення ФЕУ у підгрупах із високим ВЖ (табл. 5.3а).

Продовження терапії до 12 місяців сприяло подальшим позитивним змінам показників обміну СК. Рівень урикемії у підгрупах з високим ВЖ (1.2 і 2.2) після лікування достовірно знизився ($P < 0,05$). У підгрупах з нормальним ВЖ теж спостерігалася тенденція до зниження СК.

Ці результати узгоджуються з нашими даними щодо зменшення вмісту жиру в різних компартментах, а також із даними літератури про асоціацію концентрації СК в сироватці крові людей із показниками вісцерального, підшкірного та печінкового жиру, визначеними шляхом магнітного резонансу [216].

У ході лікування не виявлено достовірних змін в рівнях добової екскреції СК (рис. 5.6).

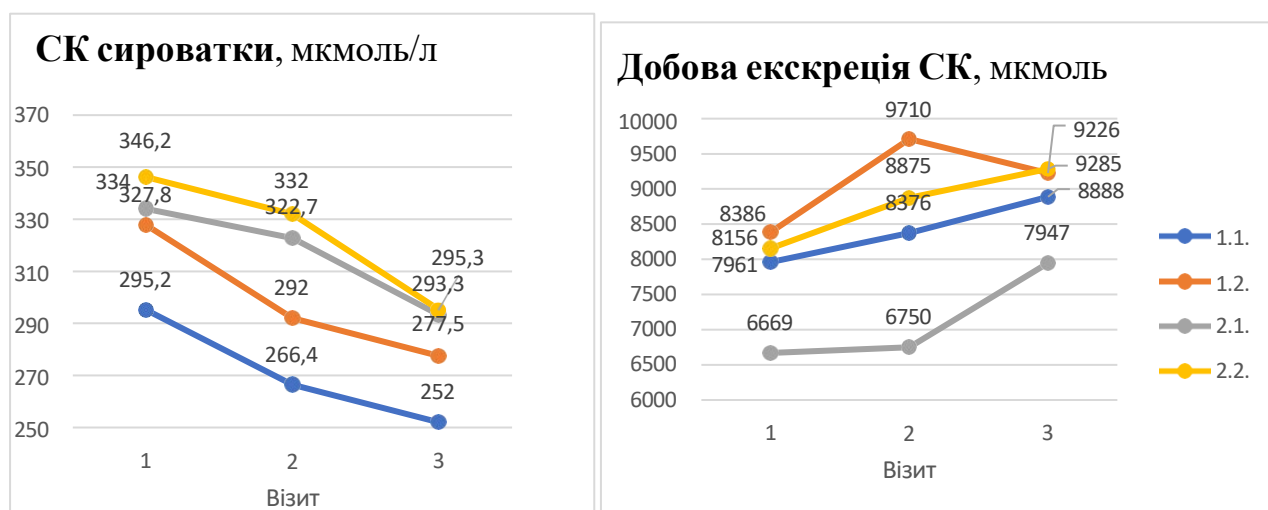


Рисунок 5.6. Концентрація сечової кислоти в сироватці крові та добова екскреція СК із сечею пацієнтів із ЦД 2 типу з різними фенотипами в динаміці терапії дапагліфлозином (візити 1–3).

У підгрупах 1.2 і 2.2 з високим ВЖ було визначено найбільші концентрації тригліцеридів у сироватці крові (рис. 5.4). Це дозволяє припустити зв'язок між утворенням СК та ТГ із депонуванням останніх у вісцеральній жировій тканині.

Кліренс СК достовірно збільшився після лікування в усіх групах пацієнтів ($P < 0,05$) (рис. 5.7), тим часом як кліренс креатиніну суттєво не змінювався ($P > 0,05$).

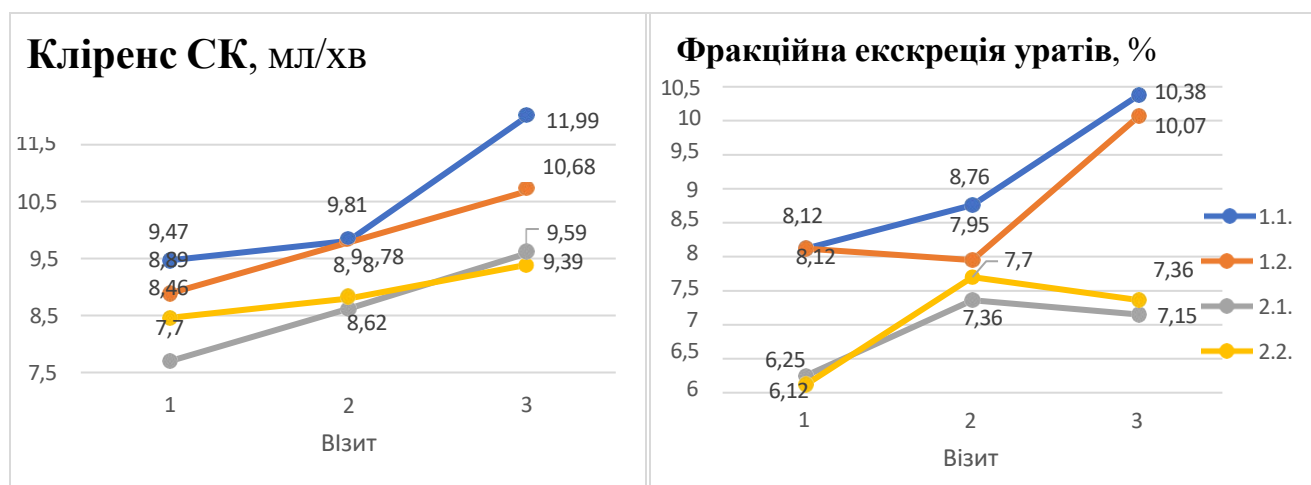


Рисунок 5.7. Кліренс та фракційна екскреція сечової кислоти (індекс елімінації уратів) у пацієнтів із ЦД 2 типу з різними фенотипами в динаміці терапії дапагліфлозином (візити 1–3).

Відповідно до названих змін екскреції СК за умов сталого рівня креатиніну та ШКФ, підвищувався показник фракційної екскреції уратів, який розраховується як екскреція СК у відсотках до екскреції креатиніну із сечею та дозволяє оцінити реабсорбцію уратів у ниркових каналцях. Чим вищий цей показник, тим менша кількість СК підлягає поверненню (реабсорбції) із первинної сечі до кровотоку (рис.5.7). Можна припустити, що елімінація уратів зростає невдовзі після початку прийому дапагліфлозину, у зв'язку з глюкозуричним впливом препарату.

Встановлено, що СК реабсорбується клітинами проксимальних каналців головним чином через транспортер сечової кислоти 1 (URAT1, SLC22A12), транспортери органічних аніонів 4 (OAT4, SLC22A11) та OAT10 (SLC22A13), і

транспортується до крові через ізоформу 1 GLUT9 (SLC2A9a). Урикозуричні агенти (бензбромарон і пробенецид), блокатори рецепторів ангіотензину II (лозартан) та саліцилова кислота інгібують URAT1, і це пояснює дію цих препаратів на зниження урикемії. Що стосується урикозуричного ефекту інгібіторів НЗКТГ2, то дослідженнями не було виявлено прямого впливу на транспортери, залучені до ниркової реабсорбції СК. Натомість була запропонована модель індукованої глюкозурією секреції СК шляхом впливу на функцію ізоформи 2 GLUT9 у проксимальному каналці та інгібування поглинання сечової кислоти за допомогою ізоформи 1 GLUT9 у збірній протоці ниркових каналців [8].

Той факт, що у наших пацієнтів під впливом лікування дапагліфлозином спостерігалось незалежне від швидкості ниркової фільтрації зростання елімінації СК, яке спричиняло збільшення екскреції фракційної СК та зниження рівня урикемії, може пояснюватись посиленням екскреції СК, пов'язаним з індукованим інгібітором ЗКТГ2 локальним підвищенням концентрації глюкози в проксимальних каналцях.

Відзначено зниження рівня фракційної екскреції СК у хворих групи 2 із фенотипом ожиріння порівняно з особами групи 1, як до лікування, так і після курсу терапії дапагліфлозином. У групі хворих з ожирінням рівень інсуліну був початково вищим ніж за відсутності надлишку жиру. Відомо, що інсулін володіє антиурикозуричною дією через вплив на реабсорбцію уратів. В останні роки показано, що інсулін стимулює як експресію високоємного транспортера уратів GLUT9, так і урат-транспортну активність більше, ніж інші транспортери уратів. GLUT9 є ексклюзивним базолатеральним транспортером реабсорбованого урату з проксимального каналця нирки в кров, а його ген SLC2A9 демонструє генетичну взаємодію з уратно-асоційованими сигнальними локусами інсуліну. Тому припускають, що антиурикозуричний ефект інсуліну в основному зумовлений посиленою експресією та активацією GLUT9 [170].

Анаболічний ефект високого вмісту інсуліну також може бути причиною посиленої продукції пуринів в організмі при ожирінні, що проявляється у підвищенні рівня урикемії у порівнянні з худими пацієнтами.

Отримані результати дозволили простежити різницю розрахункової активності ферменту реутилізації пуринів ГГФРТ між групами з різним фенотипом. В обох підгрупах групи 1 показник ГГФРТ (збільшення якого відображає дефіцит шляху зберігання пуринів) початково був вищим за такий у групі 2, тобто анаболічний шлях, який запобігає втраті пуринів, був менш активним у групі 1 без ожиріння та гіперінсулінемії (рис. 5.8).

Після 3-місячного лікування у підгрупі 2.2 показник ГГФРТ достовірно підвищився. Однак, на 12 місяці лікування достовірних змін виявлено не було (рис. 5.8).

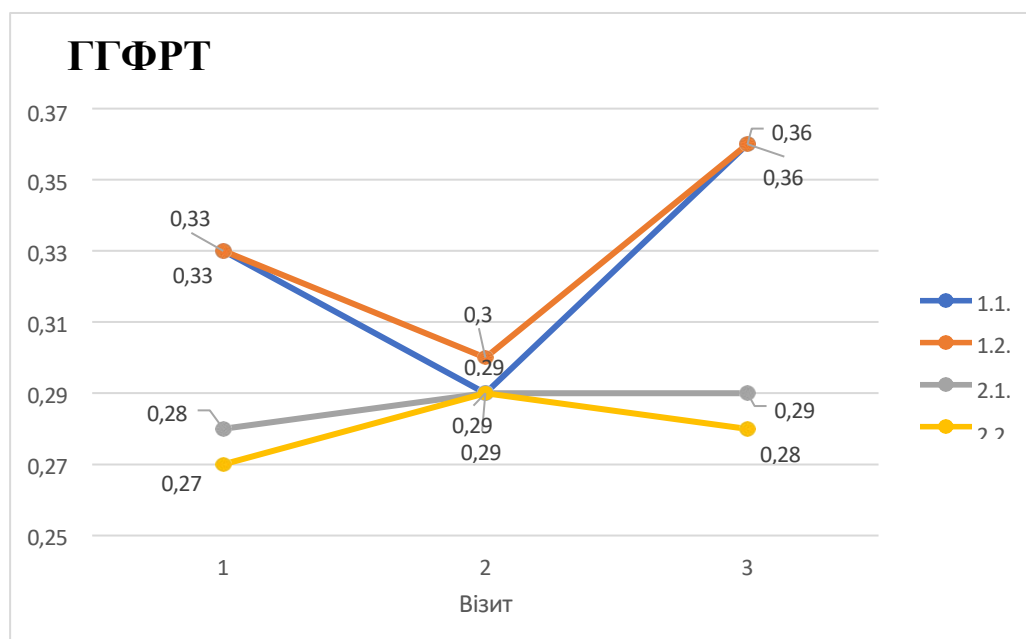


Рисунок 5.8. Оцінка активності ферменту реутилізації пуринів ГГФРТ у пацієнтів із ЦД 2 типу з різними фенотипами в динаміці терапії дапагліфлозином (візити 1–3).

Таким чином, довгострокова терапія інгібітором НЗКТГ2 дапагліфлозином сприяла зниженню рівня урикемії у групах пацієнтів з ожирінням та без ожиріння, хоча даний показник залишався у межах норми. У пацієнтів обох груп при цьому

спостерігалось підвищення кліренсу СК та фракційної екскреції СК, без суттєвих змін швидкості клубочкової фільтрації ендogenous креатиніну. Дані зміни свідчать про зниження ниркової реабсорбції СК, яка відбувається у проксимальних каналцях та підлягає регуляції інсуліном, високі рівні останнього стимулюють експресію GLUT9 – головного базолатерального транспортера уратів із проксимального каналця нирки в кров.

В обох підгрупах з ожирінням розрахунковий показник ГГФРТ після лікування практично не відрізнявся від початкового значення. Отримані нами результати узгоджуються із даними літератури про позитивні ефекти препаратів групи інгібіторів НЗКТГ2 на обмін сечової кислоти завдяки впливу на процеси реабсорбції та екскреції СК [8].

5.4. Баланс гормонів кори надниркових залоз у хворих із різними фенотипами в динаміці терапії дапагліфлозином

Встановлено, що гормони кори наднирників – глюкокортикоїди (ГК), які виділяються у процесі скоординованої реакції на стрес, відіграють критичну роль у регуляції метаболічного гомеостазу та анаболічно-катаболічного балансу. Надмірний та/або хронічний вплив стресових гормонів викликає метаболічні порушення, які включають ІР, гіперглікемію, дисліпідемію, центральне ожиріння та сприяють розвитку ЦД 2 типу, саркопенії, ССЗ, а відносно зниження рівня ДГЕА-С може спричинити зниження його анаболічної дії [11, 219].

Проаналізовано рівні стресового ГКН кортизолу та його функціонального антагоністу дегідроепіандростерону сульфату (ДГЕА-С) у сироватці крові пацієнтів із різними фенотипами в процесі лікування іНЗКТГ2 дапагліфлозином.

Під час обстеження, проведеного через 3 місяці терапії дапагліфлозином, у пацієнтів не виявлено достовірних змін концентрації ГКН у сироватці крові (табл. 5.4а).

Через 12 місяців лікування виявлено достовірне зростання концентрації ДГЕА-С та значне зменшення відношення кортизол/ДГЕА-С у сироватці крові

пацієнтів групи 1 (без загального ожиріння), на відміну від осіб з ожирінням (група 2) (табл. 5.4б).

Таблиця 5.4а.

Показники балансу ГКН у пацієнтів із різними фенотипами до і після курсу лікування дапагліфлозином ($M \pm SD$). Візит 1 і 2.

| Показники | ГРУПА 1 – без ожиріння (ІМТ < 30 кг/м ²) | | | | | | ГРУПА 2 – з ожирінням (ІМТ ≥ 30 кг/м ²) | | | | | |
|-----------------------------|---|-------------------|---|----------------------------|------------------|---|--|-------------------|---|----------------------------|-------------------|---|
| | Підгрупа 1.1 ВЖ < 12 од | | | Підгрупа 1.2 ВЖ > 12 од | | | Підгрупа 2.1 ВЖ < 12 од | | | Підгрупа 2.2 ВЖ > 12 од | | |
| | Візит 1 n = 44 | Візит 2 n = 10 | P | Візит 1 n = 28 | Візит 2 n = 8 | P | Візит 1 n = 26 | Візит 2 n = 12 | P | Візит 1 n = 68 | Візит 2 n = 20 | P |
| Кортизол, мкг/дл | 19,48 ±6,59 | 17,91 ±5,42 | – | 20,94 ±8,80 | 20,98 ±6,79 | – | 15,37 ±7,03 | 14,84 ±3,78 | – | 16,78 ±7,87 | 16,56 ±4,87 | – |
| ДГЕА- сульфат, мкг/дл | 96,76 ±57,06 | 110,40 ±62,76 | – | 113,30 ±56,50 | 131,20 ±17,54 | – | 150,50 ±63,05 | 158,30 ±9,29 | – | 126,90 ±67,43 | 127,00 ±52,82 | – |
| Кортизол/ ДГЕА-С | 0,28 ±0,20 | 0,22 ±0,10 | – | 0,23 ±0,14 | 0,17 ±0,05 | – | 0,13 ±0,09 | 0,09 ±0,02 | – | 0,19 ±0,15 | 0,15 ±0,09 | – |

Примітка: $P < 0,05$ – достовірна різниця показників між візитами 1 і 2; (*) – тенденція до достовірності різниці показників ($0,10 < P > 0,05$); – – відсутність достовірної різниці ($P > 0,05$).

Не вдалося зафіксувати достовірних змін рівнів кортизолемії натще у досліджуваних пацієнтів, у зв'язку з великими індивідуальними коливаннями даного показника.

Проте достовірні зміни відношення кортизол/ДГЕА-С свідчать про вплив довгострокової терапії дапагліфлозином на баланс ГКН у групі з фенотипом без ожиріння.

Таблиця 5.4б.

**Показники балансу ГКН у пацієнтів із різними фенотипами
до і після курсу лікування дапагліфлозином (M ± SD). Візит 1 і 3.**

| Показники | ГРУПА 1 – без ожиріння (ІМТ < 30 кг/м ²) | | | | | | ГРУПА 2 – з ожирінням (ІМТ ≥ 30 кг/м ²) | | | | | |
|-----------------------------|---|-------------------|---|----------------------------|------------------|-----|--|-------------------|---|----------------------------|------------------|---|
| | Підгрупа 1.1 ВЖ < 12 од | | | Підгрупа 1.2 ВЖ > 12 од | | | Підгрупа 2.1 ВЖ < 12 од | | | Підгрупа 2.2 ВЖ > 12 од | | |
| | Візит 1 n = 44 | Візит 3 n = 10 | P | Візит 1 n = 28 | Візит 3 n = 8 | P | Візит 1 n = 26 | Візит 3 n = 12 | P | Візит1 n = 68 | Візит3 n = 20 | P |
| Кортизол, мкг/дл | 19,48 ±6,59 | 16,00 ±4,31 | – | 20,94 ±8,8 | 16,85 ±2,62 | – | 15,37 ±7,03 | 14,38 ±2,86 | – | 16,78 ±7,87 | 14,59 ±5,25 | – |
| ДГЕА- сульфат, мкг/дл | 96,76 ±57,06 | 140,00 ±45,57 | * | 113,30 ±56,50 | 156,90 ±22,94 | (*) | 150,50 ±63,05 | 143,30 ±16,87 | – | 126,90 ±67,43 | 130,40 ±66,99 | – |
| Кортизол/ ДГЕА-С | 0,28 ±0,20 | 0,12 ±0,03 | * | 0,23 ±0,14 | 0,11 ±0,02 | * | 0,13 ±0,09 | 0,10 ±0,02 | – | 0,19 ±0,15 | 0,14 ±0,09 | – |

Примітка: P < 0,05 – достовірна різниця показників між візитами 1 і 3;
(*) – тенденція до достовірності різниці показників (0,10 < P > 0,05).;
– – відсутність достовірної різниці (P > 0,05).

Як відзначалось нами в розділі 3 (табл. 3.7), на початку спостереження сироваткові рівні кортизолу були достовірно вищими в обох підгрупах пацієнтів групи 1 із фенотипом без ожиріння, ніж у групі 2, при цьому медіана показника не перевищувала норму. Цей факт дозволяє припустити наявність у хворих на ЦД 2 типу із фенотипом без ожиріння наявність стану функціонального гіперкортицизму, який характеризується дерегуляцією ГГА-осі та субоптимальною продукцією кортизолу або зниженою чутливістю рецепторів кортизолу чи неадекватним зв'язуванням із транспортним білком. ФГК може асоціюватися із рисами метаболічного синдрому (ІР, вісцеральне ожиріння, дисліпідемія, дислікемія, гіперурикемія, коагулопатія тощо), за відсутності клінічних симптомів синдрому Кушинга.

Функціональний гіперкортицизм є поширеним явищем при таких станах, як цукровий діабет, ожиріння, синдром полікістозних яєчників, синдром обструктивного апное під час сну, важка депресія, тривожні розлади [91, 95, 220].

Клінічними наслідками помірного гіперкортицизму можуть бути ламкість кісток, артеріальна гіпертензія, субклінічний атеросклероз, ремоделювання серцево-судинної системи, дисліпідемія, порушення метаболізму глюкози, вісцеральне ожиріння, інфекції, пошкодження м'язів, психоневрологічні розлади [27, 221, 222].

Важливим аспектом, що характеризує анаболічно-катаболічний баланс, є оцінка секреції іншого кортикостероїда – ДГЕА-С, що виступає функціональним антагоністом кортизолу, урівноважуючи катаболічну дію кортизолу.

В обстежених нами пацієнтів на початку спостереження було визначено знижений середній рівень ДГЕА-С у групі 1 у порівнянні з таким у групі 2. У процесі лікування іНЗКТГ2 зафіксовано поступове підвищення цього показника в обох підгрупах із фенотипом без ожиріння, незалежно від рівня ВЖ (рис. 5.9).

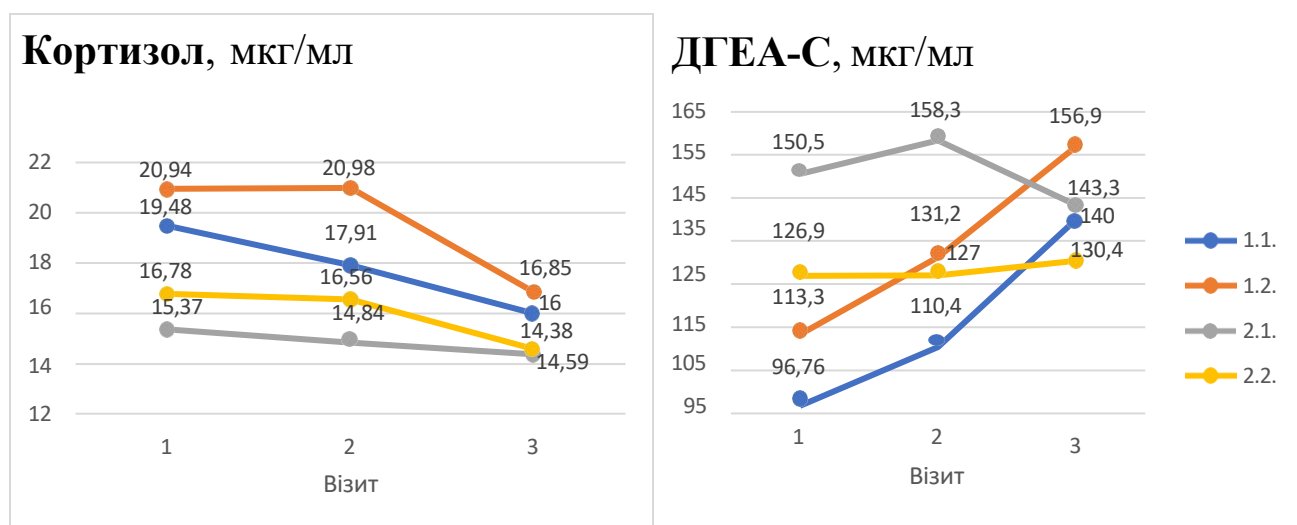


Рисунок 5.9. Концентрація кортизолу та ДГЕА-С у сироватці крові пацієнтів із ЦД 2 типу з різними фенотипами в динаміці терапії дапагліфлозином (візити 1–3).

Протилежна картина щодо балансу спостерігалась у пацієнтів із фенотипом ожиріння, в яких рівні кортизолу та ДГЕА-С не змінювались суттєво впродовж

лікування. Відсутність зміни відношення кортизол/ДГЕА-С в обох підгрупах групи 2 добре помітна з рис. 5.10.

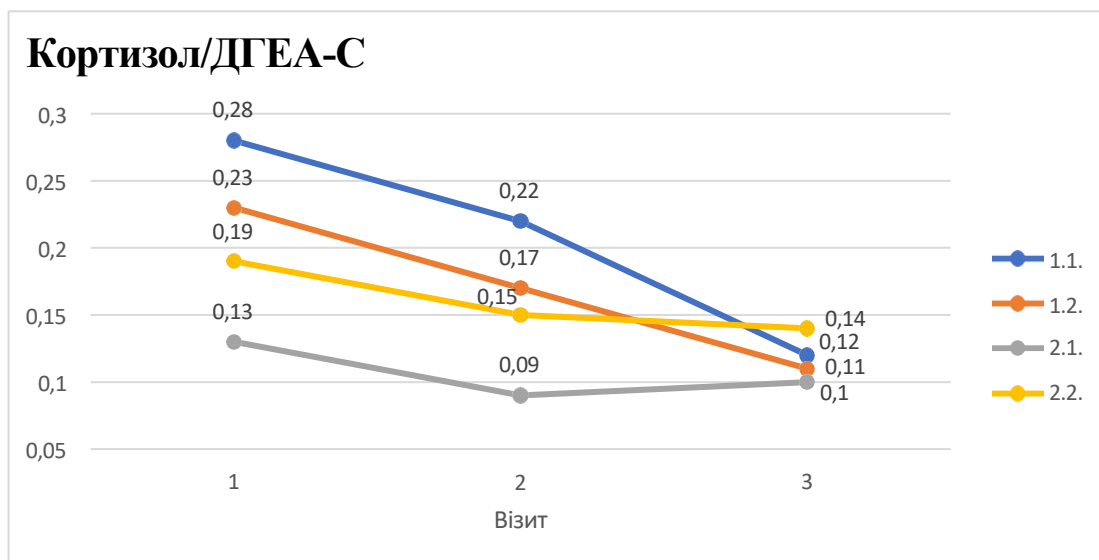


Рисунок 5.10. Відношення концентрації кортизолу та ДГЕА-С у групах хворих на ЦД 2 типу з фенотипами без ожиріння (підгрупи 1.1, 1.2) та з ожирінням (підгрупи 2.1, 2.2) до і після лікування із застосуванням дапагліфлозину (візити 1–3).

Отримані результати узгоджуються із даними клінічних досліджень останніх років про те, що застосування гліфлозинів, окрім забезпечення належного глікемічного контролю у пацієнтів із діабетом, може сприяти значному зниженню артеріального тиску, полегшити серцеву недостатність і серцево-судинну смертність у осіб із високим ризиком ЦД 2 типу [223–225]. У тварин із предіабетом інгібітори НЗКТГ2 покращували коронарну мікросудинну функцію та скорочувальну здатність серця [226–229]. Також існують дані про позитивний вплив застосування гліфлозинів на метаболічні параметри, масу тіла, нормалізацію інсулінемії та балансу ГКН при синдромі полікістозних яєчників [230–231].

Одержані дані щодо балансу гормонів кори наднирників показали, що у пацієнтів без ожиріння терапія дапагліфлозином сприяла покращенню можливих проявів функціонального гіперкортицизму та підвищенню зниженого рівня

функціонального антагоніста кортизолу ДГЕА-С. У пацієнтів з ожирінням після курсу лікування інгібітором НЗКТГ2 не спостерігалось достовірних змін концентрації обох ГКН і відношення кортизол/ДГЕА-С.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Проблема дослідження причин та механізмів порушення метаболічних процесів при МС та ЦД 2 типу є однією з найбільш актуальних у сучасній медицині, у зв'язку зі зростаючою поширеністю дисметаболічних станів та їх важкими наслідками для здоров'я населення у сучасному світі. Дисглікемія, дисліпідемія, гіперурикемія відомі як фактори ризику та патогенетичні чинники виникнення численних дисфункцій серцево-судинної, нервової, ниркової, опорно-рухової системи, які знижують якість життя, підвищують частоту втрати працездатності та смертності.

Маніфестація дисметаболічних станів суттєвим чином залежить як від генетичних особливостей організму, так і від так званих епігенетичних (зовнішніх) факторів: дієти, способу життя/навколишнього середовища, кишкової мікробіоти тощо, які модифікують експресію ключових генів, не впливаючи на первинну структуру ДНК. Фенотип організму формується у процесі онтогенезу в результаті взаємодії між генетичними та різними зовнішніми факторами. Метаболічні фенотипи, як сукупність шляхів обміну речовин, тісно пов'язані із зовнішніми ознаками, такими як ступінь ожиріння, тип розподілу жиру в організмі. Характерними метаболічними ознаками ЦД 2 типу є порушення гомеостазу глюкози, обміну ліпідів, білків і пуринів, які проявляються у різних співвідношеннях та визначають індивідуальний метаболічний фенотип у кожному випадку [2, 4].

Метаболічне фенотипування (інакше метаболоміка) – це визначення кількісного вмісту різноманітних розчинних метаболітів (біомаркерів) у біологічних рідинах, що дозволяє індивідуалізувати підходи до визначення патофізіологічних механізмів обмінних порушень та способів їх корекції [182, 232–234].

З метою встановлення фенотипічних особливостей взаємозв'язків пуринового та ліпідного обміну при ЦД 2 типу, обстежені нами 165 пацієнтів були розділені на групи в залежності від ступеня загального ожиріння та рівня

вісцерального жиру: група 1 – фенотип без ожиріння (з нормальною або помірно підвищеною масою тіла, $IMT < 30 \text{ кг/м}^2$) та група 2 – фенотип з ожирінням ($IMT \geq 30 \text{ кг/м}^2$). У кожній із цих груп за даними біоімпедансного аналізу, виділені підгрупи з нормальним (ВЖ < 12 од) та з підвищеним рівнем рівнем вісцерального жиру (≥ 12 од), оскільки саме абдомінальний жир вважається важливим чинником, що активно впливає на метаболічні процеси [79].

Дослідження показників обміну сечової кислоти та ліпідного спектру в пацієнтів із ЦД 2 типу в залежності від ступеня ожиріння дозволило виявити відмінності показників пуринового і ліпідного обміну, пов'язані з різним характером відкладення жиру при різних фенотипах.

Гіпотеза полягала в тому, що ці відмінності можуть пояснюватись особливостями анаболічно-катаболічного балансу при різних метаболічних фенотипах. Ми припустили, що в групі 1 метаболізм має переважно катаболічну спрямованість, що проявляється порівняно з групою 2 у меншому абсолютному накопиченні загального та вісцерального жиру, нижчому рівні урикемії (за рахунок меншої реабсорбції уратів у ниркових каналцях, більш низькій активності анаболічного шляху реутилізації), що супроводжується нижчим рівнем анаболічних гормонів – інсуліну та ДГЕА-С та вищим – катаболічного стресового гормону кортизолу. На відміну від групи 1, у групі 2 загальне ожиріння, очевидно, зумовлено переважним впливом анаболічних гормонів (інсуліну, ДГЕА-С), які сприяють синтезу *de novo* жирних кислот та пуринових основ, реутилізації пуринів та реабсорбції СК, що веде до накопичення жиру у підшкірній і вісцеральній жировій тканині та підвищення рівня урикемії, за умов нижчого вмісту катаболічного гормону кортизолу.

Фенотип без ожиріння супроводжувався нижчими рівнями урикемії, меншою реабсорбцією уратів (можливо, через меншу експресію реабсорберів СК) та відносним дефіцитом шляху реутилізації, на тлі вищих рівнів катаболічного гормону кортизолу, співвідношення кортизол ДГЕА-С і нижчої секреції анаболічних гормонів інсуліну та ДГЕА-С, менших рівнів ВЖ і % загального жиру, що разом свідчить про катаболічний тип метаболізму.

Обидва фенотипи є варіантами інсулінорезистентного (метаболічного) синдрому, вони мають як загальні риси, так і суттєві метаболічні відмінності. Дані фенотипи можна прирівняти до відомих із літератури фенотипів «метаболічно нездорова нормальна маса» та «метаболічно нездорове ожиріння». Вони можуть супроводжуватись наявністю або відсутністю вісцерального ожиріння та/або гіперінсулінемії, при цьому надлишок ВЖ посилює метаболічні відхилення [147].

Взаємозв'язок ожиріння з гіперурикемією відомий із давніх часів, але його молекулярні механізми досі не до кінця розкриті, оскільки вони стосуються дуже різноманітних гормонально-метаболічних та генетичних аспектів [168, 169]. Недавні дослідження підтвердили, що жирова тканина є ще одним органом, відповідальним за виробництво СК; причинна роль ожиріння у розвитку гіперурикемії була встановлена в багатьох дослідженнях, підкреслюючи важливість жирової тканини для метаболізму СК [235, 236]. Також доведено зв'язок гіперурикемії з гіперінсулінемією, яка асоціюється з високим ступенем периферичної ІР (обчисленої згідно з моделлю НОМА-ІР), яка, у свою чергу, корелює з ІР жирової тканини та рівнем СК [236].

З літератури відомо, що одним із шляхів реалізації анаболічного впливу інсуліну щодо продукції пуринів у жировій тканині є стимулювання експресії ключових ферментів шляхів синтезу пуринів *de novo* та шляху зберігання (*salvage pathway*) [2, 5, 6, 19, 237]. Показано, що інсулін чинить свій вплив на ліпогенез в адипоцитах за рахунок підвищення експресії деяких генів ліпогенних ферментів (синтази жирних кислот, ацетил-КоА-карбоксилази 2, гліцерол-3-фосфатацил-трансферази 3 та 4), при цьому відбувається зниження сумарної концентрації 5'-нуклеотидів (АМФ і ГМФ), що активує ферменти новоутворення пуринів (синтази ФРПФ і фосфорибозиламіну) та призводить до компенсаторного посилення утворення пуринів *de novo* [11].

З іншого боку, встановлено, що інсулін стимулює реабсорбцію СК через регуляцію транспортера уратів 1 і АТФ-зв'язуючого касетного білка G2 на рівні експресії генів [7, 238]. Тому виявлене зниження фракційної екскреції СК у групі

з ожирінням може бути частково пов'язано з гіпоурикозуричним впливом вищих концентрацій інсуліну у цих пацієнтів у порівнянні з групою без ожиріння.

Визначення розрахунковим шляхом активності ферменту шляху реутилізації пуринів ГГФРТ у двох групах пацієнтів із різними фенотипами показало достовірно вищий рівень показника ГГФРТ у пацієнтів групи 1 порівняно з групою 2 ($P < 0,05$). В осіб без ожиріння з високим рівнем ВЖ, у порівнянні з субгрупою з нормальним ВЖ, гіперінсулінемія супроводжувалась значною гіперекскрецією СК, що може вказувати на гіперпродукцію СК у цій субгрупі. Виявлені нами метаболічні зміни при фенотипі ожиріння асоціювались із такими зовнішніми ознаками, як підвищені показники ОТ, ЩО, а також товщини шкірих складок, які є маркерами кількості відповідно абдомінального або підшкірного жиру та характеризують збільшення відсотку загального жиру та рівня ВЖ.

Перелічені ознаки вказують на анаболічний тип метаболізму при ожирінні, який характеризується посиленням синтезу жирних кислот, включенням останніх до складу ТГ та накопиченням ліпідів у жировій тканині. Встановлено, що збільшення ліпогенезу сприяє синтезу *de novo* пуринів через вироблення ФРПФ (лімітуючого субстрату пуриногенезу) в пентозофосфатному циклі [2]. Дані процеси підлягають нейрогормональній регуляції за участі анаболічних (інсулінових) і катаболічних (контрінсулінових) гормонів, які визначають баланс ліполізу та ліпогенезу, депонування та мобілізації ліпідів та впливають на пов'язані з ними процеси пуринового обміну.

На користь цього припущення свідчать результати визначення балансу глюкокортикоїдів, що показало підвищення рівня катаболічного гормону кортизолу та зниження його функціонального антагоніста ДГЕА-С у групі 1, на відміну від групи 2, де відношення кортизол/ДГЕА-С було значно нижчим на тлі вищого рівня інсулінемії. Встановлено, що ДГЕА-С може інгібувати 11-бета-гідроксистероїдегідрогеназу, а також гальмувати проліферацію та диференціацію адипоцитів, незалежно від активації рецепторів ГКН, та стимулювати інсулін-залежне поглинання глюкози [239].

Кортизол, як антагоніст інсуліну та ДГЕА-С, як відомо, підвищує активність ліпопротеїнліпази, головного жирозапасаючого ферменту. При цьому він також підвищує активність гормон-чутливої ліпази, головного ферменту, що вивільняє жирні кислоти з ТГ. Інсулін підвищує жиронакопичувальні властивості кортизолу і при цьому блокує його жироспалювальну функцію. Інсулін посилює активність у вісцеральній жировій тканині ферменту 11β -ГСД, який активніше перетворює неактивний кортизон в активний кортизол, що модулює експресію генів шляхом зв'язування з ядерними рецепторами та впливає на експресію про- та протизапальних цитокінів, провокує центральне ожиріння, стеатоз печінки, резистентність до інсуліну, непереносимість глюкози та дисліпідемію [240].

Фенотип без ожиріння відрізняється меншою кількістю підшкірної жирової тканини, проте спостерігається перерозподіл жиру до вісцерального депо, чому сприяє хронічно підвищений рівень стресового гормону кортизолу. Абдомінальний жир відомий високою чутливістю до стресових гормонів, які сприяють ліполізу, викиду в кровоток енергетичних субстратів – глюкози та жирних кислот, останні викликають периферичну інсулінорезистентність. Можна припустити, що внаслідок зниження інсуліночутливості гепатоцитів та адипоцитів, анаболічні шляхи (зокрема синтез *de novo* пуринів та шлях зберігання) у цих тканинах можуть бути загальмовані, при цьому утворення СК відбудуватиметься переважно за рахунок посилення катаболічних процесів, стимульованих стресовими гормонами. Ці дані літератури узгоджуються з отриманими нами результатами про те, що у пацієнтів з фенотипом без ожиріння, порівняно з особами з ожирінням, спостерігався вищий базальний рівень кортизолу разом із нижчими рівнями анаболічних чинників – інсуліну та ДГЕА-С.

У таблиці 1 схематично представлено відмінності двох розглянутих нами фенотипів за ознаками морфологічних, гормональних та метаболічних показників.

Таблиця 1.

Діагностичні критерії різних фенотипів у хворих на ЦД 2 типу.

| Показники | МОРФОМЕТАБОЛІЧНИЙ ФЕНОТИП | | | |
|---|--|---|---|---|
| | Без ожиріння: катаболічний, гормонально-метаболічний | | Ожиріння: анаболічний, аліментарно-гіпокінетичний | |
| | Без загального та вісцерального ожиріння (1.1) | Без загального з вісцеральним ожирінням (1.2) | З загальним без вісцерального ожиріння (2.1) | З загальним та вісцеральним ожирінням (2.2) |
| АНТРОПОМЕТРИЧНІ ТА КОМПОЗИЦІЙНІ ПОКАЗНИКИ: | | | | |
| Вісцеральний жир | N | ↑ | N | ↑↑ |
| ОТ | N | ↑ | ↑↑ | ↑↑↑ |
| ОС | N | N↑ | ↑ | ↑↑ |
| ОТ/ОС | N | N↑ | ↑ | ↑ |
| ІМТ | N | N↑ | ↑ | ↑↑ |
| ЩО | N↑, ↑ | N↑, ↑ | ↑↑ | ↑↑ |
| Складка шкіри (живіт) | N, ↑ | ↑ | ↑↑ | ↑↑↑ |
| Метаболічний вік | ↓ | ↓ | ↑ | ↑↑ |
| % загального жиру | N | N | ↑↑ | ↑↑ |
| % води | N | N | ↓ | ↓ |
| ВУГЛЕВОДНИЙ ОБМІН: | | | | |
| Глікемія натще | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ |
| Інсулін | N | N | N↑ | N↑ |
| НОМА-IR | ↑ | ↑ | ↑↑ | ↑↑ |
| ЛІПІДИ: | | | | |

| | | | | |
|---|-------|------|----|-----|
| ЗХС | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ |
| ТГ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑↑ |
| ХС-ЛПДНЩ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ |
| ХС-ЛПНЩ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ |
| ХС-ЛПВЩ | N | ↓ | ↓ | ↓ |
| ОБМІН СЕЧОВОЇ КИСЛОТИ: | | | | |
| СК сироватки крові | N | N | N | N↑ |
| Добова екскреція СК | ↑ | ↑↑ | ↑ | ↑↑ |
| Кліренс СК | ↑↑ | N↑ | N | N↑ |
| Фракційна екскреція СК (1/реабсорбція) | N↓, ↓ | N↓,↓ | ↓↓ | ↓↓↓ |
| Реутилізація СК (за рівнем ГГФРТ) | N | N | N | N |
| ГОРМОНИ КОРИ НАДНИРНИКІВ: | | | | |
| Кортизол | N | N↑ | N | N |
| ДГЕА-С | N↓ | N | N | N |
| Кортизол/ДГЕА-С | ↑ | ↑ | ↓ | ↓ |

Примітка. N – норма; ↑ – підвищений рівень показника; ↓ – знижений рівень показника; ↑↑ – значно підвищений рівень показника; N↑ – підвищений рівень показника в межах норми у порівнянні з іншими групами; N↓ – знижений рівень показника в межах норми у порівнянні з іншими групами.

Наступним завданням роботи було вивчення впливу терапії з застосуванням інгібіторів НЗКТГ2 на морфометричні, гормональні та біохімічні показники в залежності від фенотипу.

Базуючись на гіпотезі про різні метаболічні фенотипи, які відрізняються за станом анаболічно-катаболічного балансу та супроводжуються різним характером

депонування жиру й топографії жирових відкладень, ми проаналізували вплив терапії інЗКТГ2 на морфологічні та метаболічні показники пацієнтів із ЦД 2 типу з різними фенотипами.

В обох групах обстежених осіб (1 – без ожиріння та 2 – з ожирінням) після довгострокової терапії дапагліфлозином, на тлі поліпшення глікемічного контролю та інсуліночутливості (НОМА-IR) і зниження ІМТ, із використанням методики біоелектричного імпедансу зафіксовано зменшення відсоткового вмісту жиру та паралельне збільшення гідратації, збільшення м'язової маси та покращання оцінки тілобудови і скелетно-вісцерального індексу. Це відповідає даним літератури щодо поліпшення композиції тіла під впливом терапії дапагліфлозином.

Різниця ефектів дапагліфлозину щодо композиційних показників у групах 1 і 2 з різним рівнем вісцерального жиру полягала в тому, що після лікування рівень ВЖ достовірно зменшився у всіх пацієнтів, крім підгрупи 1.1.

Позитивні зміни композиції тіла пацієнтів супроводжувались нормалізацією ліпідного спектру, а саме зниженням рівня транспортної форми ХС-ЛПДНЩ, ХС-ЛПНЩ – атерогенних фракцій холестерину. Це відповідає зменшенню енергетичного дефіциту клітин через знижене рецепторне поглинання головних джерел жирних кислот – ТГ, як фактору розвитку атерогенезу.

Причиною зниження тригліцеридемії при довготривалому лікуванні дапагліфлозином може бути також пригнічення процесів синтезу ЖК *de novo* та утворення ТГ. Як відомо, процес ліпогенезу, який стимулюється інсуліном, сприяє утворенню пуринів *de novo* через активацію пентозофосфатного шляху з утворенням ФРПФ – промотора синтезу пуринів [2].

На початку дослідження кліренс та фракційна екскреція СК у групі 1 без ожиріння були на нижчому рівні, ніж у відповідних підгрупах пацієнтів групи 2 з ожирінням, що пояснює більшу елімінацію уратів із сечею та нижчу концентрацію СК в сироватці крові у групі 1. Після лікування в обох групах пацієнтів спостерігалось зниження рівня урикемії порівняно з вихідними значеннями (у межах нормальних концентрацій), яке відбувалось завдяки

збільшенню кліренсу та фракційної екскреції уратів і добової екскреції СК, практично без зміни швидкості клубочкової фільтрації. Збільшення показника ФЕУ відповідає меншій нирковій реабсорбції уратів. Це можна пов'язати з відомим урикозуричним впливом інгібіторів НЗКТГ2 через інгібування функції транспортеру уратів GLUT9 в умовах високого вмісту глюкози у вивідних каналцях [8, 9].

Відомо, що інсулін здатний стимулювати на рівні експресії генів синтез ферменту ГГФРТ – медіатора ключового етапу анаболічного шляху реутилізації пуринів. Початкові рівні цього ферменту були нижчі у групі 2. Після лікування у пацієнтів не зафіксовано достовірних змін активності ГГФРТ.

В обстежених пацієнтів обох підгруп без ожиріння в динаміці лікування не зафіксовано змін рівнів кортизолу на тлі одночасного підвищення рівня ДГЕА-С, тоді як у підгрупах з ожирінням спостерігався практично незмінний рівень цих показників. Достовірне зниження співвідношення кортизол/ДГЕА-С у групі 1 свідчить про позитивний вплив дапагліфлозину на секрецію ГКН, тобто зменшення дисбалансу цих гормонів.

У пацієнтів без ожиріння терапія іНЗКТГ2 допомагала нормалізувати баланс ГКН, знижуючи відношення між рівнями стресового гормону кортизолу та його функціонального антагоніста ДГЕА-С – антистресового гормона. Це є додатковим аргументом на користь можливої ролі дисбалансу цих ГКН у патогенезі метаболічних та морфометричних порушень у хворих на ЦД 2 типу з фенотипом без ожиріння, який можна назвати «стресовим» або «соціальним» [139, 240]. Даний фенотип супроводжується функціональним гіперкортицизмом, який, як відомо, спричиняє низку обмінних порушень, властивих МС [226].

У пацієнтів з ожирінням після курсу лікування дапагліфлозином не спостерігалось достовірних змін концентрації ГКН і відношення кортизол/ДГЕА-С. Це дає підставу припустити, що діабетогенну роль у даній групі могли відігравати чинники, пов'язані зі стилем життя і харчування (такі як надмірне споживання калорій, низька фізична активність), генетична схильність та епігенетичні модифікації активності ключових генів ліпідного, вуглеводного і

пуринового обміну, посилення секреції анаболічних гормонів. Даний фенотип можна назвати «аліментарно-гіпокінетичним» [139, 240].

У таблиці 2 представлено зведені дані щодо клінічного ефекту за всіма досліджуваними показниками у групах пацієнтів із різним фенотипом після 12-місячного курсу лікування інгібітором НЗКТГ2.

Перш за все, підкреслимо, що максимальний клінічний ефект (більше 0,8) спостерігався у всіх групах пацієнтів за рівнем глікемії, що сприяло позитивним змінам рівнів HbA1c, коефіцієнтів інсулінорезистентності НОМА-ІР та секреції інсуліну НОМА-бета. Відзначено значні або помірні зміни ІМТ, загального вмісту жиру та вісцерального жиру, оцінки тілобудови.

Спостерігалось помірне зменшення ОТ, ОС, шкірної складки в обох групах із високим ВЖ.

Крім морфологічних змін, підтверджено клінічно значимі зміни показників ліпідного комплексу (ТГ, ЛПНЩ, ЛПДНЩ); помірні/значні зміни рівнів урикемії виявлені в усіх групах пацієнтів, що вказує на можливість зменшення факторів ризику ССЗ. Індекс ІВО помітно знизився лише у чоловіків.

Середній ефект на рівні кортизолу, ДГЕА-С та відношення кортизол/ДГЕА-С у групі 1 засвідчують ефективність терапії дапагліфлозином, тобто вплив на важливий патогенетичний чинник у даних пацієнтів – субклінічну гіперкортизолемію та дефіцит анаболічного гормону ДГЕА-С.

Розрахунок клінічного ефекту показав, що особливо виражені зміни показників під впливом терапії відбувались у групі 1 із фенотипом без ожиріння (20 пунктів у групі 1.1 та 32 із 54 пунктів у групі 1.2), що вказує на значну ефективність препарату в даних пацієнтів у плані нормалізації анаболічно-катаболічного балансу.

Таблиця 2.

Розмір клінічного ефекту дапагліфлозину за динамікою показників між візитом 1 та 3 (Bias corrected за Hedges)

| Показники | Без загального та вісцерального ожиріння (1.1) | Без загального з вісцеральним ожирінням (1.2) | З загальним без вісцерального ожиріння (2.1) | З загальним та вісцеральним ожирінням (2.2) |
|--------------------------|--|---|--|---|
| С-пептид | 0,09 | 0,17 | 0,31 | 0,49 |
| НbA1c | 0,64 | 0,66 | 1,44 | 0,50 |
| Інсулін | 0,13 | 0,34 | 0,62 | 0,48 |
| Глюкоза | 0,93 | 1,14 | 1,23 | 0,81 |
| Зріст | 0,03 | 0,28 | 0,01 | 0,24 |
| Вага | 0,08 | 0,08 | 0,63 | 0,40 |
| ІМТ | 0,44 | 0,93 | 0,99 | 0,66 |
| % жиру | 0,63 | 0,96 | 1,38 | 0,81 |
| % води | 0,63 | 0,85 | 1,35 | 1,05 |
| М'язова маса | 0,54 | 0,76 | 0,90 | 0,49 |
| Оцінка тілобудови | 0,25 | 0,87 | 0,57 | 1,17 |
| Кісткова маса | 0,25 | 0,48 | 0,36 | 0,17 |
| Метаболічний вік | 0,45 | 0,58 | 0,37 | 0,31 |
| Рівень ВЖ | 0,36 | 1,13 | 0,97 | 0,50 |
| % жиру ПР | 0,46 | 0,60 | 0,38 | 0,39 |
| % жиру ЛР | 0,56 | 0,51 | 0,33 | 0,39 |
| % жиру корпус | 0,41 | 0,90 | 0,44 | 0,39 |
| % жиру ПН | 0,69 | 0,52 | 0,34 | 0,34 |
| % жиру ЛН_ | 0,58 | 0,49 | 0,32 | 0,25 |

| | | | | |
|-----------------------------|------|------|------|------|
| М'язова маса ПР | 0,41 | 0,62 | 0,19 | 0,33 |
| М'язова маса ЛР | 0,34 | 0,52 | 0,19 | 0,40 |
| М'язова маса корпусу | 0,35 | 0,59 | 0,28 | 0,31 |
| М'язова маса ПН | 0,33 | 0,43 | 0,37 | 0,25 |
| М'язова маса ЛН | 0,37 | 0,46 | 0,36 | 0,26 |
| ОТ | 0,01 | 0,78 | 0,20 | 0,62 |
| ОС | 0,12 | 0,67 | 0,15 | 0,48 |
| Складка | 0,13 | 0,82 | 0,49 | 0,70 |
| Складка руки | 0,38 | 0,24 | 0,14 | 0,66 |
| ХС загальний | 0,34 | 0,29 | 0,11 | 0,23 |
| ТГ | 0,42 | 1,07 | 0,73 | 0,58 |
| ЛПВЩ | 0,18 | 0,13 | 0,15 | 0,11 |
| ЛПНЩ | 0,63 | 0,88 | 1,25 | 0,75 |
| ЛПДНЩ_ | 0,59 | 0,81 | 0,57 | 0,73 |
| Індекс атерогенності | 0,08 | 0,49 | 0,38 | 0,18 |
| ДГЕА-С | 0,77 | 0,83 | 0,13 | 0,05 |
| Кортизол крові | 0,55 | 0,50 | 0,16 | 0,29 |
| Об'єм сечі | 0,11 | 0,32 | 0,22 | 0,36 |
| Креатинін крові | 0,13 | 0,32 | 0,19 | 0,27 |
| Креатинін сечі | 0,14 | 0,14 | 0,12 | 0,16 |
| СК крові | 0,69 | 0,90 | 0,63 | 0,68 |
| СК сечі_ | 0,61 | 0,29 | 0,55 | 0,07 |
| Кортизол/ДГЕА-С | 0,86 | 0,95 | 0,35 | 0,37 |
| ОТ/ОС | 0,03 | 0,10 | 0,06 | 0,01 |
| ЩО | 0,14 | 0,13 | 0,00 | 0,48 |
| ІВО чол. | 1,33 | 0,67 | 1,06 | 0,48 |
| ІВО жін. | 0,01 | 0,00 | 0,53 | 0,83 |

| | | | | |
|------------------------------------|------|------|------|------|
| Добова екскреція СК | 0,41 | 0,51 | 0,56 | 0,35 |
| Добова екскреція креатиніну | 0,00 | 0,26 | 0,53 | 0,19 |
| Кліренс СК | 0,94 | 1,07 | 0,92 | 0,32 |
| Кліренс креатиніну | 0,26 | 0,26 | 0,18 | 0,43 |
| ФЕ СК (ІЕУ) | 0,77 | 0,95 | 0,44 | 0,56 |
| ГГФРТ | 0,34 | 0,42 | 0,20 | 0,09 |
| НОМА-ІР | 0,70 | 0,81 | 0,99 | 0,76 |
| НОМА-бета | 0,70 | 1,00 | 1,21 | 0,23 |

Примітка. За рекомендаціями Hedge, Cohen, Glass:

| | | | |
|----------------|--------------------|----------------|------------------|
| до 0,2 | – ефект відсутній; | від 0,2 до 0,5 | – ефект слабкий; |
| від 0,5 до 0,8 | – ефект середній; | більше 0,8 | – ефект великий. |

На основі отриманих результатів можна зробити важливий практичний висновок щодо переважної ефективності дапагліфлозину у пацієнтів з фенотипом без ожиріння, особливо в осіб з субфенотипом лише вісцерального ожиріння. В даній групі зафіксовано максимальний клінічний ефект після довгострокового лікування інгібітором НЗКТГ2, що проявилось у поліпшенні топографії розподілу жирової тканини, показників ліпідного комплексу, зменшенні дисбалансу глюкокортикоїдів (відношення кортизол/ДГЕА-С).

Отримані нами результати, узгоджуючись із даними літератури, доводять, що фенотип ожиріння (аліментарно-гіпокінетичний) у хворих на ЦД 2 типу супроводжується більш виразними несприятливими змінами показників ліпідного обміну, функціональної активності наднирникових залоз та β -клітин підшлункової залози, ніж у хворих без ожиріння. Можна припустити, що фенотип ожиріння у хворих на ЦД 2 типу може розвиватися як результат анаболічного впливу відносно високої кількості інсуліну, який здатний частково компенсувати

інсулінорезистентність жирової тканини, стимулювати синтез і накопичення жирів, особливо в абдомінальному жировому депо. При ЦД 2 типу без ожиріння метаболічні порушення можуть бути пов'язаними не з високою секрецією інсуліну, а переважно з катаболічною дією глюкокортикоїдів. В обох випадках має місце ІР периферичних тканин та інші прояви МС, але первинні механізми їх виникнення будуть відрізнятися в залежності від фенотипу пацієнта, зовнішньою ознакою якого може бути наявність або відсутність ожиріння. У відповідності до цього, можуть знадобитися різні фармакотерапевтичні підходи до корекції гормонально-метаболічних порушень у пацієнтів із різними фенотипічними ознаками.

Отримані нами дані є підґрунтям для виокремлення маркерів гормонально-метаболічних змін в осіб із певними фенотипічними особливостями. Розробка критеріїв для індивідуальної клініко-лабораторної діагностики цих порушень та шляхів їх корекції представляє актуальне завдання для дальшої роботи з метою персоналізації лікування хворих на ЦД 2 типу.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення актуальної науково-практичної проблеми клінічної ендокринології – визначення превалюючих гормонально-метаболических механізмів порушення обміну сечової кислоти у хворих на цукровий діабет 2 типу з різним фенотипами ожиріння. Продемонстровано нові грані фармакотерапевтичного впливу протидіабетичного препарату групи інгібіторів НЗКТГ2 - дапагліфлозину на показники продукції та екскреції сечової кислоти в залежності від стану анаболічно-катаболічного балансу організму.

1. Встановлено, що пацієнти з ІМТ < 30 кг/м² вирізнялися нижчими рівнями ВЖ, м'язової маси (загальної та сегментарної), мінеральної маси кісток, базального метаболізму і метаболічного віку порівняно з ІМТ > 30 кг/м² (P < 0,05).

2. У хворих з загальним ожирінням незалежно від вмісту вісцерального жиру, зафіксовано нижчі показники кортизолу та відношення кортизол/ДГЕА-С на тлі вищих рівнів інсулінемії, ДГЕА-С у порівнянні з групою без ожиріння (P < 0,05).

3. Досліджувані пацієнти без абдомінального та вісцерального ожиріння відрізнялися від інших обстежуваних осіб нижчими рівнями урикемії, високими показниками елімінації уратів (кліренсу, фракційної екскреції СК) та розрахункового показника ГГФРТ на тлі нижчого рівня інсуліну (P < 0,05), що може відповідати частковому дефіциту анаболічного шляху реутилізації пуринів.

4. Застосування протягом 12-місячної терапії дапагліфлозину приводить до статистичнозначущого зниження відсотку загального жиру, індексу маси тіла, рівню вісцерального жиру в організмі, товщини складки шкіри, ступеню гідратації (більше 0,8 за Hedge) на тлі покращення показників ліпідного та вуглеводного обмінів у підгрупах з загальним та/або вісцеральним ожирінням (P < 0,05).

5. При оцінці впливу дапагліфлозину на показники обміну сечової кислоти виявлено найбільш виражену терапевтичну дію на рівні урикемії, кліренсу та фракційної екскреції СК (клінічний ефект за рекомендацією Hedge - 0,90, 1,07 та 0,95, відповідно) без змін у показниках ниркової функції (кліренсу креатиніну) у підгрупі пацієнтів лише з вісцеральним ожирінням.

6. Виявлено диференційований ефект дапагліфлозину щодо змін показників співвідношення концентрації кортизолу і ДГЕА-С у хворих без ожиріння за наявності та відсутності надлишку вісцерального жиру (клінічний ефект -0,86 та 0,96 за рекомендацією Hedge).

НАУКОВА НОВИЗНА

1. Вперше проведено комплексне дослідження особливостей обміну сечової кислоти у взаємозв'язку з гормонально-метаболічними показниками у хворих на ЦД 2 типу з різними фенотипами, що дало можливість визначати фактичний метаболічний стан досліджуваних груп пацієнтів.

2. Вперше встановлено особливості конституційних параметрів складу тіла за наявності різних фенотипових рис у обстежуваних пацієнтів за допомогою методу біоімпедансу. Пацієнти з $IMT < 30 \text{ кг/м}^2$ та надлишком вісцерального жиру відрізняються від відповідних підгруп осіб з $IMT > 30 \text{ кг/м}^2$ нижчим рівнем вісцерального жиру, м'язової та кісткової маси, метаболічного віку

3. Вперше показано, що порушення обміну СК мають особливості у хворих на ЦД 2 типу з різними фенотипами. У пацієнтів без ожиріння з та без вісцерального жиру спостерігається підвищення показників елімінації уратів (кліренсу СК, фракційної екскреції СК), розрахункового показника ГГФРТ порівняно з аналогічними показниками у відповідних підгрупах осіб з ожирінням.

4. Вперше продемонстровано обернено пропорційну кореляцію між рівнем урикемії та фракційною екскрецією уратів при ожирінні незалежно від рівня ВЖ. Високий рівень останнього асоціювався з підвищенням урикемії та добової екскреції СК незалежно від фенотипових особливостей обстежуваних.

5. Вперше встановлені вищі значення кортизолу та нижчі рівні ДГЕА-С та інсуліну у пацієнтів без ожирінням на відміну від осіб з загальним ожирінням незалежно від рівня вісцерального жиру, що вказує на переважно катаболічну спрямованість метаболічних процесів.

6. Вперше доведено, що довгострокова терапія іНЗКТГ2 сприяла зниженню рівня урикемії за рахунок підвищення кліренсу СК і фракційної екскреції СК незалежно від наявності ожиріння та без змін швидкості клубочкової фільтрації.

7. Встановлено, що найбільш виражений клінічний ефект дапагліфлозину відносно корекції показників обміну сечової кислоти (рівня СК, кліренса СК, фракційної елімінації уратів) спостерігається у пацієнтів без

загального ожиріння, але з надлишком вісцерального жиру.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Рекомендовано проводити оцінку композиційного складу тіла за методом біоелектричного імпедансу (кількості вісцерального та підшкірного жиру, ступеню гідратації, рівня м'язової та кісткової маси, базального метаболізму), а також показників інсуліну, ДГЕА-С, кортизолу у сироватці крові, що дозволить встановити анаболічну та катаболічну спрямованість метаболічних процесів у хворих на цукровий діабет 2 типу з різними фенотипами ожиріння.

2. З метою розширення уявлення щодо фактичного метаболічного стану та прогнозування ризику серцево-судинних ускладнень рекомендовано визначення показників продукції й екскреції СК у пацієнтів з різним ступенем загального та вісцерального ожиріння.

3. Проведене клінічне дослідження дозволяє рекомендувати пацієнтам різних фенотипів, особливо за наявності надлишку ВЖ без загального ожиріння, призначення терапії дапагліфлозином 10 мг, що сприятиме як зменшенню ступеня загального та абдомінального ожиріння так і корекції показників обміну сечової кислоти, зокрема рівня сечової кислоти, кліренсу СК, фракційної екскреції уратів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. WHO methods and data sources for life tables 1990-2019 (Global Health Estimates Technical Paper WHO/DDI/DNA/GHE/2020.1)
2. Dewulf JP, Marie S, Nassogne MC. Disorders of purine biosynthesis metabolism. *Mol Genet Metab*. 2022 Jul; 136 (3): 190–198.
3. Schwartsburd P. Catabolic and anabolic faces of insulin resistance and their disorders: a new insight into circadian control of metabolic disorders leading to diabetes. *Future Sci OA*. 2017 Aug; 3 (3): FSO201.
4. Goossens GH. The metabolic phenotype in obesity: fat mass, body fat distribution, and adipose tissue function. *Obes. Facts*. 2017; 10 (3): 207–215.
5. Gessner P, Lum J, Frenguelli BG. The mammalian purine salvage pathway as an exploitable route for cerebral bioenergetic support after brain injury. *Neuropharmacology*. 2023 Feb 15; 224: 109370.
6. Pareek V, Pedley AM, Benkovic SJ. Human de novo purine biosynthesis. *Crit Rev Biochem Mol Biol*. 2021 Feb; 56 (1): 1–16.
7. Yang B, Xin M, Liang S, Xu X, Cai T, Dong L, et al. New insight into the management of renal excretion and hyperuricemia: Potential therapeutic strategies with natural bioactive compounds. *Front Pharmacol*. 2022; 13: 1026246.
8. Chino Y, Kuwabara M, Hisatome I. Factors Influencing Change in Serum Uric Acid After Administration of the Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Luseogliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Pharmacol*. 2022 Mar; 62 (3): 366–375.
9. Llorens-Cebrià C, Molina-Van den Bosch M, Vergara A, Jacobs-Cachá C, Soler MJ. Antioxidant Roles of SGLT2 Inhibitors in the Kidney. *Biomolecules*. 2022 Jan 16; 12 (1): 143. doi: 10.3390/biom12010143.
10. Martinez R, Lloyd-Sherlock P, Soliz P, Ebrahim S, Vega E, Ordunez P, McKee M. Trends in premature avertable mortality from non-communicable diseases for 195 countries and territories, 1990–2017: a population-based study. *Lancet Glob Health*. 2020 Apr; 8 (4): e511–e523.

11. Lee RA, Harris CA, Wang JC. Glucocorticoid Receptor and Adipocyte Biology. *Nucl Receptor Res.* 2018; 5: 101373.
12. Ling C, Bacos K, Rönn T. Epigenetics of type 2 diabetes mellitus and weight change — a tool for precision medicine? *Nat Rev Endocrinol.* 2022; 18, 433–448.
13. Pujia R, Tarsitano M, Arturi F, De Lorenzo A, Lenzi A, Pujia A, Montalcini T. Advances in phenotyping obesity and in its dietary and pharmacological treatment: a narrative review. *Front. Nutr.* 2022; 9: 804719.
14. Wu YL, Lin ZJ, Li CC, Lin X, Shan SK, Guo B, et al. Epigenetic regulation in metabolic diseases: mechanisms and advances in clinical study. *Sig Transduct Target Ther.* 2023; 8 (1): 98.
15. Xu Z, Liu Y, Yan C, Yang R, Xu L, Guo Z. Measurement of visceral fat and abdominal obesity by single-frequency bioelectrical impedance and CT: a cross-sectional study. *BMJ Open.* 2021 Oct 11; 11 (10): e048221.
16. Alizadeh S. Metabolic phenotypes of obese, overweight, and normal weight individuals and risk of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Arch. Endocrinol. Metab.* 2019; 63 (4): 427–437.
17. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, et al. 2019 update to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia.* 2020; 63: 221–228. doi: 10.2337/dci19–0066
18. Chiang KM, Tsay YC, Vincent Ng TC, Yang HC, Huang YT, Chen CH, Pan WH. Is Hyperuricemia, an Early-Onset Metabolic Disorder, Causally Associated with Cardiovascular Disease Events in Han Chinese? *J Clin Med.* 2019 Aug 12; 8 (8): 1202.
19. Nagao H, Nishizawa H, Tanaka Y, Fukata T, Mizushima T, Furuno M, et al. Hypoxanthine secretion from human adipose tissue and its increase in hypoxia. *Obesity (Silver Spring)* 2018; 26: 1168–1178.
20. Lee BJ, Nam J, Kim JY. Predictors of metabolic abnormalities in phenotypes that combined anthropometric indices and triglycerides. *BMC. Complem Altern Med.* 2016; 16 (59): 1–12.

21. Joseph JJ, Golden SH. Cortisol dysregulation: the bidirectional link between stress, depression, and type 2 diabetes mellitus. *Ann N Y Acad Sci.* 2017 Mar; 1391 (1): 20–34.
22. Joseph AM, Janssen JL. New Insights into the Role of Insulin and Hypothalamic-Pituitary-Adrenal (HPA) Axis in the Metabolic Syndrome. *Int. J. Mol. Sci.* 2022, 23 (15), 8178.
23. Yildiz M, Isik E, Yavas Z, Keskin M, et al. Clinical and hormonal profiles correlate with molecular characteristics in patients with 11 β -hydroxylase deficiency. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2021. – V. 106, № 9. – P. e3714–e3724.
24. Toyoda Y, Cho SK, Tasic V, Pavelcová K, Bohatá J, Suzuki H, et al. Identification of a dysfunctional exon-skipping splice variant in GLUT9/SLC2A9 causal for renal hypouricemia type 2. *Front Genet.* 2023 Jan 17; 13: 1048330.
25. Taniguchi T, Ashizawa N, Matsumoto K, Saito R, Motoki K, Sakai M, Chikamatsu N, Hagihara C, Hashiba M, Iwanaga T. Pharmacological Evaluation of Dotinurad, a Selective Urate Reabsorption Inhibitor. *J Pharmacol Exp Ther.* 2019 Oct; 371 (1): 162–170.
26. Zhang Q, Li GQ, Zhong Y, Wang J, Wang AN, Zhou X, Mao XM. Empagliflozin improves chronic hypercortisolism-induced abnormal myocardial structure and cardiac function in mice. *Ther Adv Chronic Dis.* 2020 Nov 25; 11: 2040622320974833.
27. Favero V, Cremaschi A, Parazzoli C, Falchetti A, Gaudio A, Gennari L, Scillitani A, et al. Pathophysiology of Mild Hypercortisolism: From the Bench to the Bedside. *Int J Mol Sci.* 2022 Jan 8; 23 (2): 673.
28. Kelley RE, Andersson HC. Disorders of purines and pyrimidines. *Handb Clin Neurol.* 2014; 120: 827–38.
29. Gwozdziński K, Pieniasek A, Gwozdziński L. Reactive Oxygen Species and Their Involvement in Red Blood Cell Damage in Chronic Kidney Disease. *Oxid Med Cell Longev.* 2021; 2021: 6639199.
30. Ghazizadeh H, Kathryn Bohn M, Ghaffarian Zirak R, Kamel Khodabandeh A, Zare-Feyzabadi R, Saberi-Karimian M, et al. Comprehensive laboratory reference

intervals for routine biochemical markers and pro-oxidant-antioxidant balance (PAB) in male adults. *J Clin Lab Anal.* 2020 Nov; 34 (11): e23470.

31. Settle T, Klandorf H. The Role of Uric Acid as an Antioxidant in Selected Neurodegenerative Disease Pathogenesis: A Short Review. *Brain Disord.Ther.*2014;3: 3.

32. Kang DH, Ha S. Uric Acid Puzzle: Dual Role as Anti-oxidant and Pro-oxidant Electrolyte Blood Press. 2014; 12 (1): 1–6.

33. Choi YJ, Yoon Y, Lee KY, Hien TT, Kang KW, Kim KC, et al. Uric acid induces endothelial dysfunction by vascular insulin resistance associated with the impairment of nitric oxide synthesis. *FASEB J.* 2014 Jul; 28 (7): 3197–204.

34. Aziz N, Jamil.RT. Biochemistry, Xanthine Oxidase. [Updated 2020 Sep 11. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2021. Jan. – Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545245/>.

35. Wang CH, Zhang C, Xing XH. Xanthine dehydrogenase: An old enzyme with new knowledge and prospects. *Bioengineered.* 2016; 7 (6): 395–405.

36. Zinych OV, Shuprovich AA, Kushnaryova NM, Prybyla OV. Indices of body composition and uric acid metabolism as markers of metabolic phenotype in normouricemic type 2 diabetic man. *Clinl Endocr Endocr Surgery.* 2020; 72 (4): 50–60.

37. Rocha EP, Vogel M, Stanik J, Pietzner D, Willenberg A, Körner A, Kiess W. Serum Uric Acid Levels as an Indicator for Metabolically Unhealthy Obesity in Children and Adolescents. *Horm Res Paediatr.* 2018; 90 (1): 19–27.

38. Lee MK, Han K, Kim MK, Koh ES, Kim ES, Nam GE, Kwon HS. Changes in metabolic syndrome and its components and the risk of type 2 diabetes: a nationwide cohort study. *Sci Rep.* 2020 Feb 11; 10 (1): 2313.

39. Hashimoto Y, Tanaka M, Okada H, Senmaru T, Hamaguchi M, Asano M, et al. Metabolically Healthy Obesity and Risk of Incident CKD. *CJASN* Apr 2015; 10 (4): 578–583.

40. Jalal DI. Hyperuricemia, the kidneys, and the spectrum of associated diseases: a narrative review. *Curr Med Res Opin.* 2016 Nov; 32 (11): 1863-1869.

41. Benn CL, Dua P, Gurrell R, Loudon P, Pike A, Storer RI, Vangjeli C. Physiology of Hyperuricemia and Urate-Lowering Treatments. *Front Med (Lausanne)*. 2018 May 31; 5: 160.
42. Antonini-Canterin F, Di Nora C, Pellegrinet M, Vrizz O, La Carrubba S, Carerj S, et al. Effect of uric acid serum levels on carotid arterial stiffness and intima-media thickness: A high resolution Echo-Tracking Study [Internet]. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2019 Mar; 89 (1).
43. Fridman A, Saha A, Chan A, Casteel DE, Pilz RB, Boss GR. Cell cycle regulation of purine synthesis by phosphoribosyl pyrophosphate and inorganic phosphate. *Biochem J*. 2013 Aug 15; 454 (1): 91–9.
44. Del Arco J, Fernández-Lucas J. Purine and pyrimidine salvage pathway in thermophiles: a valuable source of biocatalysts for the industrial production of nucleic acid derivatives. *Appl. Microbiol. Biotechnol*. 2018; 102: 7805–7820.
45. Knejzlík Z, Herkommerová K, Hocková D, Pichová I. Hypoxanthine-Guanine Phosphoribosyltransferase Is Dispensable for *Mycobacterium smegmatis* Viability. *J Bacteriol*. 2020 Feb 11; 202 (5): e00710–19.
46. Li L, Qiao X, Liu F, Wang J, Shen H, Fu H, Mao JH. Description of the Molecular and Phenotypic Spectrum of Lesch-Nyhan Disease in Eight Chinese Patients. *Front Genet*. 2022 Apr 26; 13: 868942.
47. Shayota BJ, Donti TR, Xiao J, Gijavanekar C, Kennedy AD, Hubert L, Rodan L, Vanderpluym C, Nowak C, Bjornsson HT, Ganetzky R, Berry GT, Pappan KL, Sutton VR, Sun Q, Elsea SH. Untargeted metabolomics as an unbiased approach to the diagnosis of inborn errors of metabolism of the non-oxidative branch of the pentose phosphate pathway. *Mol Genet Metab*. 2020 Sep-Oct; 131 (1–2): 147–154.
48. Bartlett J, Predazzi IM, Williams SM, Bush WS, Kim Y, Havas S, et al. Is Isolated Low High-Density Lipoprotein Cholesterol a Cardiovascular Disease Risk Factor? New Insights From the Framingham Offspring Study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2016; 9 (3): 206–212.

49. Min HK, Kim HR. Does normouricemic status in acute gouty arthritis really reflect a normal status? Consider confounders of serum levels of urate. *Korean J Intern Med.* 2020 Jan; 35 (1): 62–64.
50. Xu L, Shi Y, Zhuang S, Liu N. Recent advances on uric acid transporters. *Oncotarget.* 2017 Aug 10; 8 (59): 100852–100862.
51. Hyndman D, Liu S, Miner JN. Urate Handling in the Human Body. *Curr Rheumatol Rep.* 2016 Jun; 18 (6): 34.
52. Кондратюк ВЄ, Тарасенко ОМ. Сучасний погляд на патогенетичні аспекти подагри (огляд літератури). *Укр Ревм Ж.*, 2018; 74 (4): 32–37.
53. Nakatochi M, Kanai M, Nakayama A, Hishida A, Kawamura Y, Ichihara S, et al. Genome-wide meta-analysis identifies multiple novel loci associated with serum uric acid levels in Japanese individuals. *Commun Biol.* 2019 Apr 8; 2: 115.
54. Vadakedath S, Kandi V. Probable Potential Role of Urate Transporter Genes in the Development of Metabolic Disorders. *Cureus.* 2018 Mar 28; 10 (3): e2382.
55. Ghazizadeh H, Yaghooti-Khorasani M, Khodabandeh AK, Hasanzadeh E, Sahranavard T, Banihashem-Rad SH et al. Reference intervals for routine biochemical markers and body mass index: A study based on healthcare center database in northeastern Iran. *IUBMB Life.* 2021 Feb; 73 (2): 390–397.
56. Yakupova SP. Gout. New opportunities of diagnosis and treatment. *Ter Arkh.* 2018 May 11; 90 (5): 88–92.
57. Kumrić M, Borovac JA, Kurir TT, Božić J. Clinical Implications of Uric Acid in Heart Failure: A Comprehensive Review. *Life (Basel).* 2021 Jan 14; 11 (1): 53.
58. Singh G, Lingala B, Mithal A. Gout and hyperuricaemia in the USA: prevalence and trends. *Rheumatology (Oxford).* 2019 Dec 1; 58 (12): 2177–2180.
59. Zheng X, Wei Q, Long J, Gong L, Chen H, Luo R, et al. Gender-specific association of serum uric acid levels and cardio-ankle vascular index in Chinese adults. *Lipids Health Dis.* 2018 Apr 11; 17 (1): 80.
60. Zhu GH, Sun XP, Li J, Liu RK, Yang Z, Hua Q. Association between serum uric acid level and endothelial dysfunction in elderly individuals with untreated mild hypertension. *J Geriatr Cardiol.* 2020 May; 17 (5): 264–269.

61. Zhang WZ. Why Does Hyperuricemia Not Necessarily Induce Gout? *Biomolecules*. 2021 Feb 14; 11 (2): 280.
62. Chang CC, Wu CH, Liu LK, Chou RH, Kuo CS, Huang PH, Chen LK, Lin SJ. Association between serum uric acid and cardiovascular risk in nonhypertensive and nondiabetic individuals: The Taiwan I-Lan Longitudinal Aging Study. *Sci Rep*. 2018 Mar 27; 8 (1): 5234.
63. Brucato A, Cianci F, Carnovale C. Management of hyperuricemia in asymptomatic patients: A critical appraisal. *Eur J Intern Med*. 2020 Apr; 74: 8–17.
64. Golovach IYu, Yehudina YD, Ter-Vartanian SK. Asymptomatic hyperuricemia: secret relationships, invisible effects and potential complications. *Rheumatol Sci Pract*. 2020; 58 (6): 725–733 (in Russian).
65. Kuwabara M, Niwa K, Hisatome I, Nakagawa T, Roncal-Jimenez CA, Andres-Hernando A, et al. Asymptomatic Hyperuricemia Without Comorbidities Predicts Cardiometabolic Diseases: Five-Year Japanese Cohort Study. *Hypertension*. 2017 Jun; 69 (6): 1036–1044.
66. Kiss LZ, Bagyura Z, Csobay-Novák C, Lux Á, Polgár L, Jermendy Á, et al. B. Serum Uric Acid Is Independently Associated with Coronary Calcification in an Asymptomatic Population. *J Cardiovasc Transl Res*. 2019 Jun; 12 (3): 204–210.
67. Paul BJ, Anoopkumar K, Krishnan V. Asymptomatic hyperuricemia: is it time to intervene? *Clin Rheumatol*. 2017 Dec; 36 (12): 2637–2644.
68. Alqarni NA, Hassan AH. Knowledge and practice in the management of asymptomatic hyperuricemia among primary health care physicians in Jeddah, Western Region of Saudi Arabia. *Saudi Med J*. 2018 Dec; 39 (12): 1218–1225.
69. Chalès G. How should we manage asymptomatic hyperuricemia? *Joint Bone Spine*. 2019 Jul; 86 (4): 437–443.
70. Barkas F, Elisaf M, Liberopoulos E, Kalaitzidis R, Liamis G. Uric acid and incident chronic kidney disease in dyslipidemic individuals. *Curr Med Res Opin*. 2018 Jul; 34 (7): 1193–1199.

71. Hayden MR, Tyagi SC. Uric acid: A new look at an old risk marker for cardiovascular disease, metabolic syndrome, and type 2 diabetes mellitus: The urate redox shuttle. *Nutr Metab (Lond)*. 2004 Oct 19; 1 (1): 10.
72. Cota E Souza LA, D'Angelo GCO, da Silva GN, Lima AA. Uric acid level in climacteric women and its association with clinical and metabolic parameters. *Sci Rep*. 2023 May 25; 13 (1): 8475.
73. Kawamoto R, Kikuchi A, Ninomiya D, Tokumoto Y, Kumagi T. Serum uric acid to creatinine ratio is a useful predictor of all-cause mortality among hypertensive patients. *Clin Hypertens*. 2023 Apr 1; 29 (1): 10.
74. Zhao G, Huang L, Song M, Song Y. Baseline serum uric acid level as a predictor of cardiovascular disease related mortality and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective studies. *Atherosclerosis*. 2013 Nov; 231 (1): 61–8.
75. Furuhashi M. New insights into purine metabolism in metabolic diseases: role of xanthine oxidoreductase activity. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2020 Nov 1; 319 (5): E827–E834.
76. Tsushima Y, Nishizawa H, Tochino Y, Nakatsuji H, Sekimoto R, Nagao H, Shirakura T, Kato K, Imaizumi K, Takahashi H, Tamura M, Maeda N, Funahashi T, Shimomura I. Uric acid secretion from adipose tissue and its increase in obesity. *J Biol Chem*. 2013 Sep 20; 288 (38): 27138–27149.
77. Huang X, Jiang X, Wang L et al. Visceral adipose accumulation increased the risk of hyperuricemia among middle-aged and elderly adults: a populationbased study. *J. Transl. Med*. 2019; 17: 341.
78. Pedley AM, Pareek V, Benkovic SJ. The Purinosome: A Case Study for a Mammalian Metabolon. *Annu Rev Biochem*. 2022 Jun 21; 91: 89–106. doi: 10.1146/annurev-biochem-032620–105728.
79. Tsuchiya M, Yoshikawa H, Itakura M, Yamashita K. Increased de novo purine synthesis by insulin through selective enzyme induction in primary cultured rat hepatocytes. *Am J Physiol*. 1990 May; 258 (5 Pt 1): C841–8.
80. Zamudio-Cuevas Y, Fernández-Torres J, Martínez-Nava GA, Martínez-Flores K, Ramírez Olvera A, Medina-Luna D, et al. Phagocytosis of monosodium urate

crystals by human synoviocytes induces inflammation. *Exp Biol Med* (Maywood). 2019 Apr; 244 (5): 344–351.

81. Landis RC, Yagnik DR, Florey O, Philippidis P, Emons V, Mason JC, Haskard DO. Safe disposal of inflammatory monosodium urate monohydrate crystals by differentiated macrophages. *Arthritis Rheum*. 2002 Nov; 46 (11): 3026–33.

82. Han Y, Zhang Y, Cao Y, Yin Y, Han X, Di H, Chu X, Zeng X. Exploration of the association between serum uric acid and testosterone in adult males: NHANES 2011-2016. *Transl Androl Urol*. 2021 Jan; 10 (1): 272–282.

83. Kou F, Yang S, Wang S, Liu M, He Y. Association between serum uric acid and major chronic diseases among centenarians in China: based on the CHCCS study. *BMC Geriatr*. 2021 Apr 7; 21 (1): 231.

84. Pineda C, Soto-Fajardo C, Mendoza J, Gutiérrez J, Sandoval H. Hypouricemia: what the practicing rheumatologist should know about this condition. *Clin Rheumatol*. 2020 Jan; 39 (1): 135–147.

85. Pasquali R, Vicennati V, Cacciari M, Pagotto U. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in obesity and the metabolic syndrome. *Ann N Y Acad Sci*. 2006 Nov; 1083: 111–28.

86. Spindler M, Palombo M, Zhang H, Thiel CM. Dysfunction of the hypothalamic-pituitary adrenal axis and its influence on aging: the role of the hypothalamus. *Sci Rep*. 2023 Apr 27; 13 (1): 6866.

87. Joseph JJ, Wang X, Diez Roux AV, Sanchez BN, Seeman TE, Needham BL, Golden SH. Antecedent longitudinal changes in body mass index are associated with diurnal cortisol curve features: The multi-ethnic study of atherosclerosis. *Metabolism*. 2017 Mar; 68: 95–107.

88. Paredes S, Ribeiro L. Cortisol: the villain in metabolic syndrome? *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2014 Jan-Feb; 60 (1): 84–92.

89. Mir N, Chin SA, Riddell MC, Beaudry JL. Genomic and Non-Genomic Actions of Glucocorticoids on Adipose Tissue Lipid Metabolism. *Int J Mol Sci*. 2021 Aug 7; 22 (16): 8503.

90. Tirabassi G, Muscogiuri G, Colao A, Balercia G. Dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis increases central body fat accumulation in males affected by diabetes mellitus and late-onset hypogonadism. *Endocr Pract.* 2016 Apr; 22 (4): 427–33.
91. Chiodini I. Clinical review: Diagnosis and treatment of subclinical hypercortisolism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 May; 96 (5): 1223–36.
92. Limberg JK, Soares RN, Padilla J. Role of the Autonomic Nervous System in the Hemodynamic Response to Hyperinsulinemia-Implications for Obesity and Insulin Resistance. *Curr Diab Rep.* 2022 Apr; 22 (4): 169–175.
93. Young BE, Greaney JL, Keller DM, Fadel PJ. Sympathetic transduction in humans: recent advances and methodological considerations. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2021 Mar 1; 320 (3): H942–H953.
94. Li J X, Cummins CL. Fresh insights into glucocorticoid-induced diabetes mellitus and new therapeutic directions. *Nat Rev Endocrinol.* 2022; 18: 540–557.
95. Lam JC, Shields GS, Trainor BC, Slavich GM, Yonelinas AP. Greater lifetime stress exposure predicts blunted cortisol but heightened DHEA responses to acute stress. *Stress Health.* 2019 Feb; 35 (1): 15–26.
96. Pickering RT, Lee MJ, Karastergiou K, Gower A, Fried SK. Depot Dependent Effects of Dexamethasone on Gene Expression in Human Omental and Abdominal Subcutaneous Adipose Tissues from Obese Women. *PLoS One.* 2016 Dec 22; 11 (12): e0167337.
97. Mochón-Benguigui S, Carneiro-Barrera A, Dote-Montero M, Castillo MJ, Amaro-Gahete FJ. Sleep and Anabolic/Catabolic Hormonal Profile in Sedentary Middle-Aged Adults: The FIT-AGEING Study. *Int J Mol Sci.* 2022 Nov 25; 23 (23): 14709.
98. Klinge CM, Clark BJ, Prough RA. Dehydroepiandrosterone Research: Past, Current, and Future. *Vitam Horm.* 2018; 108: 1–28.
99. Clark BJ, Prough RA, Klinge CM. Mechanisms of Action of Dehydroepiandrosterone. *Vitam Horm.* 2018; 108: 29–73.

100. Zouhal H, Jayavel A, Parasuraman K, Hayes LD, Tourny C, Rhibi F, et al. Effects of Exercise Training on Anabolic and Catabolic Hormones with Advanced Age: A Systematic Review. *Sports Med.* 2022 Jun; 52 (6): 1353–1368.

101. van Bommel EJM, Muskiet MHA, van Baar MJB, Tonneijck L, Smits MM, Emanuel AL, et al. The renal hemodynamic effects of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin are caused by post-glomerular vasodilatation rather than pre-glomerular vasoconstriction in metformin-treated patients with type 2 diabetes in the randomized, double-blind RED trial. *Kidney Int.* 2020 Jan; 97 (1): 202–212.

102. ADA. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care.* 2021; 44 (Supplement 1): S15–S33 44. doi: 10.2337/dc21-S002.

103. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, et al. Consensus statement by the American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm – 2017 executive summary. *Endocr Pract.* 2017 Feb; 23 (2): 207–238.

104. Summary of Revisions: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care.* 2020 Jan; 43 (Suppl 1): S4–S6.

105. Scheen AJ. Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drugs.* 2015 Jan; 75 (1): 33–59.

106. Palmer SC, Tendal B, Mustafa RA, Vandvik PO, Li S, Hao Q, et al. Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2021 Jan 13; 372: m4573.

107. Nauck MA. Update on developments with SGLT2 inhibitors in the management of type 2 diabetes. *Drug Des Devel Ther.* 2014 Sep 11; 8: 1335-80.

108. Chung S, Kim GH. Urate Transporters in the Kidney: What Clinicians Need to Know. *Electrolyte Blood Press.* 2021 Jun; 19 (1): 1–9.

109. Nigam SK, Bush KT, Martovetsky G, Ahn SY, Liu HC, Richard E, Bhatnagar V, Wu W. The organic anion transporter (OAT) family: a systems biology perspective. *Physiol Rev.* 2015 Jan; 95 (1): 83–123.
110. Otani N, Ouchi M, Hayashi K, Jutabha P, Anzai N. Roles of organic anion transporters (OATs) in renal proximal tubules and their localization. *Anat Sci Int.* 2017 Mar; 92 (2): 200–206.
111. Fadieieva A, Prystupa L, Pogorelova O, Kirichenko N, Dudchenko I. [Role of *slc2a9* and *abcg2* gene polymorphisms in origin of hyperuricemia and gout]. *Georgian Med News.* 2016 Mar; (252): 79–83. (Russian).
112. Liu S, Yuan Y, Zhou Y, Zhao M, Chen Y, Cheng J, Lu Y, Liu J. Phloretin attenuates hyperuricemia-induced endothelial dysfunction through co-inhibiting inflammation and GLUT9-mediated uric acid uptake. *J Cell Mol Med.* 2017 Oct; 21 (10): 2553–2562.
113. Borse SP, Chhipa AS, Sharma V, Singh DP, Nivsarkar M. Management of Type 2 Diabetes: Current Strategies, Unfocussed Aspects, Challenges, and Alternatives. *Med Princ Pract.* 2021; 30 (2): 109–121.
114. Abdul-Ghani MA, Norton L, DeFronzo RA. Renal sodium-glucose cotransporter inhibition in the management of type 2 diabetes mellitus. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2015 Dec 1; 309 (11): F889–900.
115. Kahn SE, Cooper ME, Del Prato S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. *Lancet.* 2014 Mar 22; 383 (9922): 1068–83.
116. Kalra S. Sodium Glucose Co-Transporter-2 (SGLT2) Inhibitors: A Review of Their Basic and Clinical Pharmacology. *Diabetes Ther.* 2014 Dec; 5 (2): 355–66.
117. Merovci A, Mari A, Solis-Herrera C, Xiong J, Daniele G, Chavez-Velazquez A, et al. Dapagliflozin lowers plasma glucose concentration and improves β -cell function. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 May; 100 (5): 1927–32.
118. Mudaliar S, Henry RR, Boden G, Smith S, Chalamandaris AG, Duchesne D, Iqbal N, List J. Changes in insulin sensitivity and insulin secretion with the sodium

glucose cotransporter 2 inhibitor dapagliflozin. *Diabetes Technol Ther.* 2014 Mar; 16 (3): 137–44.

119. Pop DI, Oroian M, Bhardwaj S, Marcovici A, Khuroo A, Kochhar R, Vlase L. Bioequivalence of Two Formulations of Gliclazide in a Randomized Crossover Study in Healthy Caucasian Subjects Under Fasting Conditions. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2019 Jan; 8 (1): 16–21.

120. Cherney DZI, Dekkers CCJ, Barbour SJ, Cattran D, Abdul Gafor AH, Greasley PJ, et al. DIAMOND investigators. Effects of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin on proteinuria in non-diabetic patients with chronic kidney disease (DIAMOND): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020 Jul; 8 (7): 582–593.

121. Ni L, Yuan C, Chen G, Zhang C, Wu X. SGLT2i: beyond the glucose-lowering effect. *Cardiovasc Diabetol.* 2020 Jun 26; 19 (1): 98.

122. Patel DK, Strong J. The Pleiotropic Effects of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors: Beyond the Glycemic Benefit. *Diabetes Ther.* 2019 Oct; 10 (5): 1771–1792.

123. Rosenwasser RF, Sultan S, Sutton D, Choksi R, Epstein BJ. SGLT-2 inhibitors and their potential in the treatment of diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2013 Nov 27; 6: 453–67.

124. Vergara A, Jacobs-Cachá C, Soler MJ. Sodium-glucose cotransporter inhibitors: beyond glycaemic control. *Clin Kidney J.* 2019 Mar 6; 12 (3): 322–325.

125. Ahmadieh H, Azar S. Effects of Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibitors on Serum Uric Acid in Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Technol Ther.* 2017 Sep; 19 (9): 507–512.

126. Wright EM, Loo DD, Hirayama BA. Biology of human sodium glucose transporters. *Physiol Rev.* 2011 Apr; 91 (2): 733–94.

127. Powell DR, Smith M, Greer J, Harris A, Zhao S, DaCosta C, et al. LX4211 increases serum glucagon-like peptide 1 and peptide YY levels by reducing sodium/glucose cotransporter 1 (SGLT1)-mediated absorption of intestinal glucose. *J Pharmacol Exp Ther.* 2013 May; 345 (2): 250–9.

128. Devineni D, Polidori D. Clinical Pharmacokinetic, Pharmacodynamic, and Drug-Drug Interaction Profile of Canagliflozin, a Sodium-Glucose Co-transporter 2 Inhibitor. *Clin Pharmacokinet*. 2015 Oct; 54 (10): 1027–41.
129. Tahara A, Takasu T, Yokono M, Imamura M, Kurosaki E. Characterization and comparison of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in pharmacokinetics, pharmacodynamics, and pharmacologic effects. *J Pharmacol Sci*. 2016 Mar; 130 (3): 159–69.
130. Schork A, Saynisch J, Vosseler A, Jaghutriz BA, Heyne N, Peter A, et al. Effect of SGLT2 inhibitors on body composition, fluid status and renin-angiotensin-aldosterone system in type 2 diabetes: a prospective study using bioimpedance spectroscopy. *Cardiovasc Diabetol*. 2019 Apr 5; 18 (1): 46.
131. Pratama KG, Tandarto K, Hengky A. Weight loss effect of sodium-glucose cotransporter-2 (sglt2) inhibitors in patients with obesity without diabetes: a systematic review. *Acta Endocrinol (Buchar)*. 2022 Apr-Jun; 18 (2): 216–224.
132. Usman M, Khan M, Siddiqui H, Gangat S, Siddiqi T, Hall M, et al. SGLT2 Inhibitors in Patients with Overweight or Obesity: Systematic Review and Meta-Analyses. Abstract 14060. *Circulation*. 2022; 146: A14060.
133. Bolinder J, Ljunggren Ö, Kullberg J, Johansson L, Wilding J, Langkilde AM, et al. Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control on metformin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Mar; 97 (3): 1020–31.
134. Polidori D, Sanghvi A, Seeley RJ, Hall KD. How Strongly Does Appetite Counter Weight Loss? Quantification of the Feedback Control of Human Energy Intake. *Obesity (Silver Spring)*. 2016 Nov; 24 (11): 2289–2295.
135. Johannsen W. The genotype conception of heredity. 1911. *Int J Epidemiol*. 2014 Aug; 43 (4): 989–1000.
136. Zarzour A, Kim HW, Weintraub NL. Epigenetic Regulation of Vascular Diseases. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019 Jun; 39 (6): 984–990.

137. Wu YL, Lin ZJ, Li CC, Lin X, Shan SK, Guo B, et al. Epigenetic regulation in metabolic diseases: mechanisms and advances in clinical study. *Sig Transduct Target Ther.* 2023; 8 (1): 98.

138. Корпачев ВВ, Прибила ОВ, Корпачева-Зиных ОВ, Кушнарера НН, Гурина НМ, Ковальчук АВ. Антропометрические, гормональные и биохимические маркеры метаболических фенотипов у больных сахарным диабетом 2-го типа. *Universum: Медицина и фармакология: электрон. научн. журн.* 2016; № 1–2 (24).

139. Dhana K, Koolhaas CM, van Rossum EF, Ikram MA, Hofman A, Kavousi M, Franco OH. Metabolically Healthy Obesity and the Risk of Cardiovascular Disease in the Elderly Population. *PLoS One.* 2016 Apr 21; 11 (4): e0154273.

140. Karelis AD, Brochu M, Rabasa-Lhoret R. Can we identify metabolically healthy but obese individuals (MHO)? *Diabetes Metab.* 2004 Dec; 30 (6): 569–72.

141. Calori G, Lattuada G, Piemonti L, Garancini MP, Ragogna F, Villa M, Mannino S, Crosignani P, Bosi E, Luzi L, Ruotolo G, Perseghin G. Prevalence, metabolic features, and prognosis of metabolically healthy obese Italian individuals: the Cremona Study. *Diabetes Care.* 2011 Jan; 34 (1): 210–5.

142. Worm D, Madsbad S, Hansen DL. Metabolic Health in Severely Obese Subjects: A Descriptive Study. *Metab Syndr Relat Disord.* 2019 Mar; 17 (2): 115–119.

143. Tang A, Coster ACF, Tonks KT, Heilbronn LK, Pocock N, Purcell L, et al. Samocha-Bonet D. Longitudinal Changes in Insulin Resistance in Normal Weight, Overweight and Obese Individuals. *J Clin Med.* 2019 May 8; 8 (5): 623.

144. Gomez-Huelgas R, Ruiz-Nava J, Santamaria-Fernandez S, Vargas-Candela A, Alarcon-Martin AV, Tinahones FJ, Bernal-Lopez MR. Impact of Intensive Lifestyle Modification on Levels of Adipokines and Inflammatory Biomarkers in Metabolically Healthy Obese Women. *Mediators Inflamm.* 2019 Apr 9; 2019: 4165260.

145. Eckel N, Meidtner K, Kalle-Uhlmann T, Stefan N, Schulze MB. Metabolically healthy obesity and cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2016 Jun; 23 (9): 956–66.

146. Goossens GH. The metabolic phenotype in obesity: fat mass, body fat distribution, and adipose tissue function. *Obes. Facts.* 2017; 10 (3): 207–215.

147. Wildman RP, Muntner P, Reynolds K, McGinn AP, Rajpathak S, Wylie-Rosett J, Sowers MR. The obese without cardiometabolic risk factor clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering: prevalence and correlates of 2 phenotypes among the US population (NHANES 1999-2004). *Arch Intern Med.* 2008 Aug 11; 168 (15): 1617–24.

148. Stidsen JV, Henriksen JE, Olsen MH, Thomsen RW, Nielsen JS, Rungby J, et al. Pathophysiology-based phenotyping in type 2 diabetes: A clinical classification tool. *Diabetes Metab Res Rev.* 2018 Jul; 34 (5): e3005.

149. Ward LC. Bioelectrical impedance analysis for body composition assessment: reflections on accuracy, clinical utility, and standardisation. *Eur J Clin Nutr.* 2019; 73 (2): 194–9.

150. Farzad H. Prognostic significance of the Complex "Visceral Adiposity Index" vs. simple anthropometric measures: Tehran lipid and glucose study. *Cardiovasc. Diabetol.* 2012; 11: 20.

151. Сідорова ІЛ та інш. Діагностичний гід. Лабораторні рішення клінічних задач. Методичне видання. ТОВ МЛ «Діла». 2019. К.Видавництво «АГАПІТ ПРІНТ».-380с

152. Amato MC, Giordano C, Galia M, Criscimanna A. Visceral Adiposity Index. A reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. *Diab. Care.* 2010; 33 (4): 920–922.

153. Sculley DG, Dawson PA, Emmerson BT, Gordon RB. A review of the molecular basis of hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HPRT) deficiency. *Human Genetics.* 1992; 90 (3): 195–207.

154. Lee YH, Suk C, Shin SI, Hong JY. Salivary cortisol, dehydroepiandrosterone, and chromogranin A levels in patients with gingivitis and periodontitis and a novel biomarker for psychological stress. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023 Apr 11; 14: 1147739.

155. Marciniak M, Sato M, Rutkowski R, Zawada A, Juchacz A, Mahadea D, et al. Effect of the one-day fasting on cortisol and DHEA daily rhythm regarding sex, chronotype, and age among obese adults. *Front Nutr.* 2023 Feb 6; 10: 1078508.

156. Cai T, Gao Y, Zhang L, Yang T, Chen Q. Effects of different dosages of Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors on lipid levels in patients with type 2 diabetes mellitus. A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine.* 2020; 99 (29): e20735.

157. Lee S, Lacy M, Jankowich M, Correa A, Wu W. Association between obesity phenotypes of insulin resistance and risk of type 2 diabetes in african americans: The Jackson Heart Study. *JClin. Transl Endocrinol.* 2019; 19: 100210. doi: 10.1016/j.jcte.2019.100210.

158. Sumsuzzman D, Choi J, Khan Z, Kamenos G, Hong Y, Soon N, et al. Melatonin Maintains Anabolic-Catabolic Equilibrium and Regulates Circadian Rhythm During Osteoarthritis Development in Animal Models: A Systematic Review and Meta-analysis. *Frontiers in Pharmacology.* 2021: 714974. 10.3389/fphar.2021.714974.

159. Sampath Kumar A, Arun Maiya G, Shastry BA, Vaishali K, Maiya S, Umakanth S. Correlation between basal metabolic rate, visceral fat and insulin resistance among type 2 diabetes mellitus with peripheral neuropathy. *Diabetes Metab Syndr.* 2019; 13 (1): 344–348.

160. DeLany J, Kelley D, Hames K, Jakicic J, Goodpaster B. High energy expenditure masks low physical activity in obesity. *Int J Obes (Lond).* 2013 Jul;37(7):1006-11. doi: 10.1038/ijo.2012.172. Epub 2012 Oct 23.

161. Titov V, Shirinsky VP. Insulin resistance: the conflict between biological settings of energy metabolism and human lifestyle (a glance at the problem from evolutionary viewpoint). *Diabetes mellitus.* 2016; 19 (4): 286–294. (In Russ.)

162. Kleber ME, Delgado GE, März W. LDL receptor traffic: in the fast lane. *Eur Heart J* 2020; 41 (9, 1): 1054–1056.

163. Bartlett J, Predazzi IM, Williams SM, Bush WS, Kim Y, Havas S, et al. Is Isolated Low High-Density Lipoprotein Cholesterol a Cardiovascular Disease Risk

Factor? New Insights from the Framingham Offspring Study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2016; 9 (3): 206–212.

164. Bonilha I, Luchiari B, Nadruz W, Sposito AC. Very low HDL levels: clinical assessment and management. *Arch Endocrinol Metab*. 2023; 67 (1): 3–18.

165. Dalbeth N, Merriman TR, Stamp LK. Gout. *Lancet*. 2016; 388: 2039–2052.

166. Maiuolo J, Oppedisano F, Gratteri S, Muscoli C, Mollace V. Regulation of uric acid metabolism and excretion. *Int J Cardiol*. 2016; 213: 8–14.

167. Estiverne C, Mandal A, Mount D. Molecular Pathophysiology of Uric Acid Homeostasis. *Seminars in nephrology*. 2020; 40 (6), 535–549.

168. Copur S, Demiray A, Kanbay M. Uric acid in metabolic syndrome: Does uric acid have a definitive role? *Eur J Intern Med*. 2022 Sep; 103: 4–12.

169. Mandal A, Leask M, Estiverne C, Choi H, Merriman T, Mount D. Genetic and Physiological Effects of Insulin on Human Urate Homeostasis. *Front Physiol*. 2021; 12: 713710.

170. Toyoki D, Shibata S, Kuribayashi-Okuma E, Xu N, Ishizawa K, et al. Insulin stimulates uric acid reabsorption via regulating urate transporter 1 and ATP-binding cassette subfamily G member 2. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2017 Sep 1; 313 (3): F826–F834.

171. Boiko AS, Mednova IA, Kornetova EG, Bokhan NA, Semke AV, Loonen AJM. Cortisol and DHEAS Related to Metabolic Syndrome in Patients with Schizophrenia *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2020; 16: 1051–1058.

172. Joseph J, Wang X, Roux A. Antecedent longitudinal changes in body mass index are associated with diurnal cortisol curve features: The multi-ethnic study of atherosclerosis. *Metabolism*. 2017; 68: 95–107.

173. de Oliveira LFG, Souza-Junior TP, Fechio JJ, Gomes-Santos JAF, Sampaio RC, Vardaris CV, Lambertucci RH, de Barros MP. Uric Acid and Cortisol Levels in Plasma Correlate with Pre-Competition Anxiety in Novice Athletes of Combat Sports. *Brain Sciences*. 2022; 12 (6): 712.

174. Dube S, Norby BJ, Pattan V, Carter RE, Basu A, Basu R. 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase types 1 and 2 activity in subcutaneous adipose tissue in

humans: implications in obesity and diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Jan; 100 (1): E70-6.

175. Schorr M, Lawson EA, Dichtel LE, Klibanski A, Miller KK. Cortisol Measures Across the Weight Spectrum. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Sep;100(9):3313-21. doi: 10.1210/JC.2015-2078. Epub 2015 Jul 14.

176. Schorr M, Lawson EA, Dichtel LE, Klibanski A, Miller KK. Cortisol Measures Across the Weight Spectrum. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Sep;100(9):3313-21.

177. Shukla R, Basu A, Manda B, et al. 11β Hydroxysteroid dehydrogenase – 1 activity in type 2 diabetes mellitus: a comparative study. *BMC Endocr. Disord.* – 2019. – V. 19, № 15.

178. Aschner P. New IDF clinical practice recommendations for managing type 2 diabetes in primary care. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017 Oct; 132: 169–170.

179. Lubaki F, Omole O, Francis J. Glycaemic control among type 2 diabetes patients in sub-Saharan Africa from 2012 to 2022: a systematic review and meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr.* 2022; 14: 134.

180. Giria B, Dey S, Dasb T, Sarkar M, Banerjee J, Dasha SK, et al. Chronic Hyperglycemia Mediated Physiological Alteration and Metabolic Distortion Leads to Organ Dysfunction, Infection, Cancer Progression and Other Pathophysiological Consequences: An Update on Glucose Toxicity. *Biomed Pharmacother.* 2018; 107: 306–28.

181. Aschner P, Gagliardino JJ, Mbanya JC, Ilkova H, Shestakova M. Persistent Poor Glycaemic Control in Individuals With Type 2 Diabetes in Developing Countries: 12 Years of Real-World Evidence of the International Diabetes Management Practices Study (IDMPS). *Diabetologia.* 2020; 63: 711–21.

182. Gerhardt J, Dine S, Foster D, Lodolo A, McIntire A, Peters M, et al. Development of a pharmacist-managed protocol for the transition from intravenous to subcutaneous insulin in critically ill adults. *Am J Health-System Pharm,* 2022; 79 (Suppl 3): S 65–S73.

183. Chan J, Chan M. SGLT2 Inhibitors: The Next Blockbuster Multifaceted Drug? *Medicina* 2023, 59 (2): 388.
184. Staplin N, Haynes R, Mayne K, Roddick A, et al. The Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group and the SGLT2 inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium. Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. *The Lancet*. 2022; 400 (10365): 1788–1801.
185. Liu X, Chen Y, Liu T, Cai L, Yang X, Mou C. The effects of Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on adipose tissue in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Endocrinol, Sec Obesity*. Jan 2023; 14 | <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1115321>.
186. Li M, Yi T, Fan F, Qiu L, Wang Z, Weng H, Wei al. Effect of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on blood pressure in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol*. 2022; 21, Article number: 139.
187. Jasleen B, Vishal G, Sameera M, Fahad M, O'Brien B, Santander D, Pemminati S. Sodium-Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibitors: Benefits Versus Risk. *Cureus*. 2023 Jan; 15 (1): e33939.
188. Carvalho PEP, Veiga TMA, Simões E Silva AC, Gewehr DM, Dagostin CS, Fernandes A, Nasi G, Cardoso R. Cardiovascular and renal effects of SGLT2 inhibitor initiation in acute heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Res Cardiol*. 2023 Jan 2: 1–12.
189. Ekingen T, Sob C, Hartmann C, Hartmann C, Rühli F, Matthes K, et al. Associations between hydration status, body composition, sociodemographic and lifestyle factors in the general population: a cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2022; 22: 900.
190. Serra-Prat M, Lorenzo I, Palomera E, Yébenes JC, Campins L, Cabre M. Intracellular water content in lean mass is associated with muscle strength, functional capacity, and frailty in community-dwelling elderly individuals. A cross-sectional study. *Nutrients*. 2019; 11 (3): 661.

191. Stookey JD, Kavouras S, Suh H, Lang F. Underhydration is associated with obesity, chronic diseases, and death within 3 to 6 years in the U.S. population aged 51–70 years. *Nutrients*. 2020; 12 (4): 905.
192. Li S, Li S, Ding J, Zhou W. Visceral fat area and body fat percentage measured by bioelectrical impedance analysis correlate with glycometabolism. *BMC Endocr Disord*. 2022; 22: 231.
193. Liu D, Yun Y, Yang D, Hu X, Dong Xi, et al. What Is the Biological Function of Uric Acid? An Antioxidant for Neural Protection or a Biomarker for Cell Death. *Disease Markers*. 2019; 2019 | Article ID 4081962:9.
194. Terada T, Boulé NG, Forhan M, Prado CM, Kenny GP, Prud'homme D, Ito E, Sigal RJ. Cardiometabolic risk factors in type 2 diabetes with high fat and low muscle mass: At baseline and in response to exercise. *Obesity (Silver Spring)*. 2017 May; 25 (5): 881–891.
195. Tian S, Xu Y. Association of sarcopenic obesity with the risk of all-cause mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Geriatr Gerontol Int*. 2016; 16 (2): 155–166.
196. Wang Q, Zheng D, Liu J, Fang L, Li Q. Skeletal muscle mass to visceral fat area ratio is an important determinant associated with type 2 diabetes and metabolic syndrome. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2019 Aug 14; 12: 1399–1407.
197. Dahlen EM, Tengblad A, Lanne T, Clinchy B, Ernerudh J, Nystrom FH, Ostgren CJ. Abdominal obesity and low-grade systemic inflammation as markers of subclinical organ damage in type 2 diabetes. *Diabetes Metab*. 2014; 40 (1): 76–81.
198. Kohara K. Sarcopenic obesity in aging population: current status and future directions for research. *Endocrine*. 2014; 45 (1): 15–25.
199. Yaribeygi H, Sathyapalan T, Maleki M, Jamialahmadi T, Sahebkar A. Molecular mechanisms by which SGLT2 inhibitors can induce insulin sensitivity in diabetic milieu: A mechanistic review. *Life Sci*. 2020 Jan 1; 240: 117090.
200. Wiviott S, Raz I, Bonaca P, Mosenzon O, Kato T, Cahn A, Silverman G, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N. Engl. J. Med*. 2019 2019 Jan 24; 380 (4): 347–357.

201. Furtado R, Bonaca MP, Raz I, Zelniker TA, Mosenzon O, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Previous Myocardial Infarction. *Circulation*. 2019 May 28;139 (22): 2516–2527.
202. Kluger AY, Tecson KM, Lee AY, Lerma EV, Rangaswami J, Lepor NE, et al. Class effects of SGLT2 inhibitors on cardiorenal outcomes. *Cardiovasc Diabetol*. 2019 Aug 5; 18 (1): 99.
203. Magavern E, Khong TK. Effect of dapagliflozin on cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Drug Ther Bull*. 2021 Feb; 59 (2): 22–23.
204. Szekeres Z, Toth K, Szabados E. The Effects of SGLT2 Inhibitors on Lipid Metabolism. *Metabolites*. 2021; 11 (2): 87.
205. Cha S-A, Park Y-M, Yun J-S, Lim T-S, Song K-H, Yoo K-D, et al. A comparison of effects of DPP-4 inhibitor and SGLT2 inhibitor on lipid profile in patients with type 2 diabetes. *Lipids Health Dis*. 2017; 16: 58.
206. Dar S, Siddiqi A, Alabduladhem T, Mustafa A, Sarfraz R, Talha Maniya, et al. Effects of novel glucose-lowering drugs on the lipid parameters: A systematic review and meta-analysis. *Ann Med Surg*. 2022; 77 (5): 103633.
207. Fadini G, Bonora B, Zatti G, Vitturi N, Iori E, Marescottiet M, et al. Effects of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin on HDL cholesterol, particle size, and cholesterol efflux capacity in patients with type 2 diabetes: a randomized placebo-controlled trial. *Cardiovasc Diabetol*. 2017; 16: 42.
208. Lazarte J, Kanagalingam T, Hegele R. Lipid effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors. *Cur Opin Lipidol*. 2021; 32 (3): 183–190.
209. Ptaszynska A, Johnsson KM, Parikh SJ, de Bruin TW, Apanovitch AM, List JF. Safety profile of dapagliflozin for type 2 diabetes: pooled analysis of clinical studies for overall safety and rare events. *Drug Saf*. 2014 Oct; 37 (10): 815–29.
210. Rodríguez-Gutiérrez R, Gonzalez-Saldivar G. Canagliflozin. *Clevel. Clin. J. Med*. 2014; 81 (2): 87–88.
211. Briand F, Mayoux E, Brousseau E, Burr N, Urbain I, Costard C, et al. Empagliflozin, via Switching Metabolism Toward Lipid Utilization, Moderately

Increases LDL Cholesterol Levels Through Reduced LDL Catabolism *Diabetes* 2016; 65 (7): 2032–2038.

212. Hayashi T, Fukui T, Nakanishi N, Yamamoto S, Tomoyasu M, Osamura A, et al. Dapagliflozin decreases small dense low-density lipoprotein-cholesterol and increases high-density lipoprotein 2-cholesterol in patients with type 2 diabetes: comparison with sitagliptin. *Cardiovasc Diabetol.* 2017; 16: Article number 8.

213. Ogita M, Miyauchi K, Miyazaki T, Naito R, Konishi H, Tsuboi S, et al. Low high-density lipoprotein cholesterol is a residual risk factor associated with long-term clinical outcomes in diabetic patients with stable coronary artery disease who achieve optimal control of low-density lipoprotein cholesterol. *Heart Vessels.* 2014; 29: 35–41.

214. Skeith MD, Healey LA, Cutler RE. Effect of phloridzin on uric acid excretion in man. *Am J Physiol.* 1970; 219: 1080–1082.

215. Ferrannini E, Seman L, Seewaldt-Becker E, et al. A Phase IIb, randomized, placebo-controlled study of the SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2013; 15: 721–728.

216. Kimura T, Takahashi M, Yan K, Sakurai H. Expression of SLC2A9 isoforms in the kidney and their localization in polarized epithelial cells. *PLoS One.* 2014; 9: e84996.

217. Rospleszcz S, Dermyski D, Müller-Peltzer K et al. Association of serum uric acid with visceral, subcutaneous and hepatic fat quantified by magnetic resonance imaging. *Sci Rep.* 2020; 10: 442.

218. Yu J, Sun H, Zhu J, Wei X, Shi H, Shen B, et al. Asymptomatic Hyperuricemia and Metabolically Unhealthy Obesity: A Cross-Sectional Analysis in the Tianning Cohort. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2021; 14: 1367–1374.

219. Yanagita I, Fujihara Y, Kitajima Y, Tajima M, Honda M, Kawajiri T, et al. A High Serum Cortisol/DHEA-S Ratio Is a Risk Factor for Sarcopenia in Elderly Diabetic Patients. *J Endocr Soc.* 2019 Mar 5; 3 (4): 801–813.

220. Zhang Q, Hu WM, Deng YL, Wan JJ, Wang YJ, Jin P. Dysbiosis of gut microbiota and decreased propionic acid associated with metabolic abnormality in Cushing's syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023 Jan 23; 13: 1095438.

221. Aresta C, Soranna D, Giovanelli L, Favero V, Parazzoli C, Gennari L, et al. Endocrine Practice When to suspect hidden hypercortisolism in type 2 diabetes: A meta-analysis. *Endocr. Pract.* 2021, 27, 1216–1224.

222. Giovanelli L, Aresta C, Favero V, Bonomi M, Cangiano B, Eller-Vainicher C, et al. Hidden hypercortisolism: a too frequently neglected clinical condition. *J Endocrinol Invest.* 2021 Aug; 44 (8): 1581–1596.

223. Damman K, Beusekamp JC, Boorsma EM, Swart HP, Smilde TDJ, Elvan A, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre pilot study on the effects of empagliflozin on clinical outcomes in patients with acute decompensated heart failure (EMPA-RESPONSE-AHF). *Eur J Heart Fail* 2020; 22: 713–722.

224. Latva-Rasku A, Honka MJ, Kullberg J, et al. The SGLT2 inhibitor dapagliflozin reduces liver fat but does not affect tissue insulin sensitivity: a randomized, double-blind, placebo-controlled study with 8-week treatment in type 2 diabetes patients. *Diabetes Care* 2019; 42: 931–937.

225. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med.* 2020; 383: 1413–1424.

226. Zhang Q, Li GQ, Zhong Y, Wang J, Wang AN, Zhou X, Mao XM. Empagliflozin improves chronic hypercortisolism-induced abnormal myocardial structure and cardiac function in mice. *Ther Adv Chronic Dis.* 2020 Nov 25; 11: 2040622320974833.

227. Adingupu DD, Göpel SO, Grönros J, et al. SGLT2 inhibition with empagliflozin improves coronary microvascular function and cardiac contractility in prediabetic ob/ob(-/-) mice. *Cardiovasc Diabetol.* 2019; 18: 16.

228. Li C, Zhang J, Xue M, et al. SGLT2 inhibition with empagliflozin attenuates myocardial oxidative stress and fibrosis in diabetic mice heart. *Cardiovasc Diabetol* 2019; 18: 15.

229. Lee HC, Shiou YL, Jhuo SJ, et al. The sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor empagliflozin attenuates cardiac fibrosis and improves ventricular hemodynamics in hypertensive heart failure rats. *Cardiovasc Diabetol* 2019; 18: 45.

230. Rakic D, Jakovljevic V, Jovic N, Bicanin Ilic M, Dimitrijevic A, Vulovic T, Arsenijevic P, et al. The Potential of SGLT-2 Inhibitors in the Treatment of Polycystic Ovary Syndrome: The Current Status and Future Perspectives. *Biomedicines*. 2023; 11 (4): 998.
231. Tan S, Ignatenko S, Wagner F, Dokras A, Seufert J, Zwanziger D, Dunschen K, et al. Licogliflozin versus placebo in women with polycystic ovary syndrome: A randomized, double-blind, phase 2 trial. *Diabetes Obes Metab*. 2021 Nov; 23 (11): 2595–2599.
232. Lépine G, Tremblay-Franco M, Boudier S, Dimina L, Fouillet H, Mariotti F, Polakof S. Investigating the Postprandial Metabolome after Challenge Tests to Assess Metabolic Flexibility and Dysregulations Associated with Cardiometabolic Diseases. *Nutrients*. 2022 Jan 21; 14 (3): 472.
233. Nicholson J, Holmes E, Kinross J, Darzi AW, Takats Z, Lindon JC. Metabolic phenotyping in clinical and surgical environments. *Nature*. 2012; 491: 384–392.
234. Naureen Z, Cristoni S, Donato K, Medori MC, Samaja M, Herbst KL, et al. Metabolomics application for the design of an optimal diet. *J Prev Med Hyg*. 2022 Oct 17; 63 (2 Suppl 3): E142–E149.
235. Li X, Meng X, He Y, Spiliopoulou A, Timofeeva M, Wei WQ, et al. Genetically Determined Serum Urate Levels and Cardiovascular and Other Diseases in UK Biobank Cohort: A Phenome-Wide Mendelian Randomization Study. *PLoS Med*. 2019; 16 (10): e1002937.
236. Sun H, Chang X, Bian N, An Y, Liu J, Leng S, Wang G. Adipose Tissue Insulin Resistance Is Positively Associated With Serum Uric Acid Levels and Hyperuricemia in Northern Chinese Adults. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Jun 10; 13: 835154.
237. Boutchueng-Djidjou M, Collard-Simard G, Fortier S, Hébert SS, Kelly I, Landry CR, Faure RL. The last enzyme of the de novo purine synthesis pathway 5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleotide formyltransferase/IMP cyclohydrolase

(ATIC) plays a central role in insulin signaling and the Golgi/endosomes protein network. *Mol Cell Proteomics*. 2015 Apr; 14 (4): 1079–92.

238. Toyoki D, Shibata S, Kuribayashi-Okuma E, Xu N, Ishizawa K, Hosoyamada M, Uchida S. Insulin stimulates uric acid reabsorption via regulating urate transporter 1 and ATP-binding cassette subfamily G member 2. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2017; 313 (3): F826–F834.

239. Garcez A, Leite HM, Weiderpass E, et al. Basal cortisol levels and metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Psychoneuroendocrinology*. 2018; 95: 50–62.

240. Гуріна НМ, Корпачев ВВ, Корпачева-Зінич ОВ, Шупрович АА, Кушнарьова НМ, Прибила ОВ, Шишкань-Шишова КО. Порушення обміну сечової кислоти та ліпідів у хворих на цукровий діабет 2-го типу як прояв конституційно-метаболичного фенотипу (частина 2). *Ендокринологія*, 2016; 21 (1): 10–15.