

Н.М. Гуріна, О.В. Корпачева-Зінич, А.А. Шупрович

## Взаємозв'язки показників обміну сечової кислоти і вмісту інсуліну та тестостерону в чоловіків, хворих на цукровий діабет 2-го типу

*Обстежено 95 чоловіків віком від 45 до 65 років, хворих на цукровий діабет (ЦД) 2-го типу з ознаками інсулінорезистентного синдрому (ІРС). У 37 % з них виявлено гіпоандрогенію (концентрація тестостерону менша ніж 10,4 нмоль/л), гіперурикемію (ГУ) – лише у 34 % випадків. Водночас у 70 % обстежених відзначено гіперпродукцію сечової кислоти (СК), що проявляється у збільшенні її добової екскреції порівняно з фізіологічною нормою. Оскільки рівень урикемії визначається співвідношенням процесів продукції та ниркової екскреції СК, нами виділено 2 основні типи порушення її обміну: нормоурикемічний гіперурикозуричний і гіперурикемічний. У чоловіків з нормоурикемією екскреція СК зростає паралельно зі збільшенням швидкості клубочкової фільтрації, а також збільшенням ступеня ожиріння, інсулінорезистентності, глікемії. Висока екскреція СК, яка підтримує її рівень в крові у межах фізіологічної норми, зумовлюється зниженням реабсорбції СК у ниркових каналцях, про що свідчить підвищення індексу елімінації уратів. Виявлені взаємозв'язки вказують на вплив інсуліну та тестостерону на процеси продукції, елімінації та реутилізації уратів у чоловіків з ЦД 2-го типу і ІРС.*

*Ключові слова: сечова кислота, обмін, діабет 2-го типу, інсулінорезистентний синдром, інсулін, тестостерон, чоловіки.*

### ВСТУП

У сучасній літературі традиційно приділяється багато уваги таким проявам інсулінорезистентного синдрому (ІРС), як порушення ліпідного, вуглеводного, енергетичного обміну, що сприяє розвитку серцево-судинних захворювань і цукрового діабету (ЦД). Але останнім часом накопичено дані, які свідчать про патогенетичну роль гіперурикемії (ГУ) у розвитку інсулінорезистентності, посиленні оксидативного стресу, порушенні функції ендотелію судин, стимуляції симпатичної нервової системи. Показано, що навіть помірно підвищена концентрація сечової кислоти (СК) зумовлює збільшення ризику гіпертензії, ЦД 2-го типу, фатальних серцево-судинних подій. Крім того, внаслідок поганої розчинності СК випадає у вигляді кристалів у різних

© Н.М. Гуріна, О.В. Корпачева-Зінич, А.А. Шупрович

органах, порушуючи мікроциркуляцію та викликаючи реактивне запалення в суглобах і в нирках [1, 3, 12, 20]. Продемонстровано асоціацію ГУ з високим ренальним і загальним судинним опором, що пов'язано з порушенням ендотеліальної продукції та біодоступності NO, а також зі впливом на ренін-ангіотензинову систему [30]. Всі ці дані обґрунтовують новітню концепцію про можливість патогенетичної ролі СК у розвитку ІРС [22].

Відомо що, прояви ІРС особливо розповсюджені серед людей старшої вікової групи, що пов'язують зі змінами балансу статевих гормонів. У чоловіків концентрація загального тестостерону прогресивно знижується, тоді як концентрація естрадіолу підвищується через ароматизацію тестостерону в естрадіол у жировій тканині.

Зниження вмісту біодоступного гормону зумовлюється також підвищенням концентрації тестостеронестрадіол-зв'язувального глобуліну [17, 23]. Паралельно до зниження вмісту андрогенів у чоловіків зростає кількість абдомінального (вісцерального) жиру. Відомо, що дефіцит тестостерону – сильний стимулятор росту вісцеральних адипоцитів, висока метаболічна активність яких сприяє посиленому розпаду тригліцеридів з утворенням вільних жирних кислот, які викликають інсуліно-резистентність гепатоцитів [2, 3, 12, 16]. У відповідь на це розвивається компенсаторна гіперінсулінемія, яка може призводити до розвитку гіперурикемії та гіпертензії, збільшуючи реабсорбцію СК і натрію в ниркових канальцях [25]. На початкових стадіях ЦД 2-го типу поширеним явищем є ниркова гіперфільтрація, яка супроводжується гіперурикозурією. При цьому вміст СК у крові може бути в межах норми або знижуватися, навіть до гіпоурикемії. Вважають, що посилена екскреція СК створює умови для пошкодження нирок уратами, а це знижує ниркову фільтрацію, і надалі розвивається гіперурикемія [1, 7]. Наявність ожиріння, особливо абдомінального типу, асоціюється з дисліпідемією, що значно підсилює інсулінорезистентність і продукцію СК, одночасно будучи чинником ризику розвитку гіперурикемії, гломерулосклерозу та серцево-судинних захворювань у осіб з ІРС і ЦД [1, 10–13, 28].

Природним наслідком пригнічення дії тестостерону та зниження відповіді тканин на інсуліновий сигнал в умовах інсулінорезистентності є зменшення інтенсивності анаболізму та посилення катаболічних процесів, зокрема збільшення розпаду пуринів, кінцевим продуктом якого є СК. Катаболічними компонентами субстратних циклів, котрі регулюють внутрішньоклітинний пул нуклеотидів, є ксантинооксидаза, яка окиснює ксантин і гіпоксантин до СК, а також 5'-нуклеотидази та аденозиндеза-

мінази. Діяльність цих ферментів супроводжується утворенням вільних радикалів, які є відомим чинником оксидативного стресу при ЦД.

Доведено, що на метаболізм пуринових нуклеотидів впливають статеві гормони. Показано, що кастрація самців щурів зменшує синтез нуклеотидів, а введення тестостерону відновлює ці показники [24, 29]. Levinson та співавт. виявили, що активність ксантинооксидази (ферменту, під дією якого утворюється СК) у дорослих самців щурів на 59 % вища, ніж у самиць. Досліди з кастрацією тварин та введенням статевих гормонів свідчать, що андрогени необхідні для повної експресії печінкової ксантинооксидази, а також засвідчують супресивну дію оваріальних гормонів на ксантинооксидазну активність.

Показано, що тестостерон посилює експресію таких мембранних транспортерів СК, як урат-транспортер 1 та транспортери органічних аніонів у нирках та в інших тканинах мишей і щурів, що може бути причиною більшої ниркової реабсорбції СК і вищого рівня урикемії у самців порівняно з самицями. Статева різниця вмісту СК визначається протилежною дією андрогенів, які стимулюють експресію генів уратних транспортерів, та естрогенів, які гальмують цей процес [19, 27].

Таким чином, інсулінорезистентність, що розвивається на тлі андрогенного дефіциту та абдомінального ожиріння, сприяє посиленню пуринового обміну: з одного боку, зниженню реутилізації пуринів і збільшенню їх розпаду з утворенням СК, з іншого – активізації біосинтезу пуринів *de novo*, що компенсує втрату необхідних організму мононуклеотидів.

Метою нашої роботи є вивчення взаємозв'язків показників пуринового обміну (продукції та екскреції СК) зі вмістом андрогенів і детермінантами ІРС (інсулінорезистентністю, інсулінемією, ступенем ожиріння й абдомінального розподілу жиру)

у чоловіків з ЦД 2-го типу у період зниження андрогенної функції.

## МЕТОДИКА

Обстежено 95 чоловіків віком від 45 до 65 років, що хворіють на ЦД 2-го типу від 1 міс до 20 років. У хворих визначали такі показники: індекс маси тіла (ІМТ), відношення об'ємів талії та стегон (ОТ/ОС), артеріальний тиск, глікемію натще і через 2 год після їжі. Концентрації тестостерону та імунореактивного інсуліну в сироватці крові натще визначали за допомогою наборів RIA "Immunotech" (Чехія). Розраховували індекс інсулінорезистентності НОМА-IR (від англ. homeostasis model assessment – insulin resistance) [21]. У сироватці крові та добовій сечі хворих визначали концентрацію СК (фосфорно-вольфрамовим методом) і креатиніну (підкратним методом) за допомогою наборів «Філісіт-Діагностика» (Дніпропетровськ, Україна). За цими результатами обчислювали добову екскрецію та кліренс СК і креатиніну.

Індекс елімінації уратів (ІЕУ) розраховували як відношення кліренсів СК і креатиніну та виражали у відсотках. Ця величина характеризує ступінь реабсорбції СК відносно креатиніну; в нормі вона становить 8,3 %, при подагрі знижується до 6,4 % [9]. Активність ферменту реутилізації пуринів гіпоксантингуанінфосфорибозилтрансферази (ГГФРТ) оцінювали за відношенням концентрацій СК і креатиніну в сечі, яке у нормі становить від 0,19 до 0,50 ммоль СК на 1 ммоль креатиніну; значення більше ніж 0,51 можна розглядати як дефіцит активності ГГФРТ [9, 14].

Критерієм для оцінки рівнів урикемії та екскреції СК у хворих були прийняті норми для чоловіків. Нормоурікемію констатували при концентрації СК у сироватці крові (СК<sub>c</sub>) у межах від 260 до 450 мкмоль/л, гіперурікемію – при СК<sub>c</sub> більше ніж 450

мкмоль/л, гіпоурікемію – при СК<sub>c</sub> менше ніж 260 мкмоль/л. Нормальні значення добової екскреції СК становлять 1,18–4,43 ммоль/добу, кліренсу СК 5–7 мл/хв, креатиніну в сироватці крові 80–115 мкмоль/л кліренсу креатиніну 70–200 мл/хв [8, 9]. Наявність і тип ожиріння визначали відповідно до критеріїв ВООЗ для метаболічного синдрому: при ІМТ більше ніж 30 кг/м<sup>2</sup> відзначали загальне ожиріння; при ІМТ < 30 кг/м<sup>2</sup> – вважали, що хворі не мають ожиріння; відношення об'єму талії та стегон (ОТ/ОС) більше ніж 0,95 – критерій встановлення ожиріння абдомінального типу [26].

Обстежених з ЦД 2-го типу було розподілено на 3 групи залежно від типу обміну СК: 1-ша група (контроль) – нормоурікемія з екскрецією СК у межах норми (n=15); 2-га група – хворі з нормо- та гіпоурікемією та підвищеною екскрецією СК (n=47); 3-тя група – пацієнти з гіперурікемією (n=33). Між пацієнтами кожної з груп немає достовірної різниці за віком, тривалістю захворювання на ЦД, систолічним і діастолічним артеріальним тиском, рівнями глікемії натще та через 2 год після їжі. Це полегшує порівняння показників обміну СК, забезпеченості інсуліном і статевими гормонами для з'ясування причин його порушення.

Статистичну обробку результатів проводили з використанням критерію t Стьюдента. Різницю показників і коефіцієнти кореляції вважали достовірними при P < 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз індивідуальних показників у чоловіків з ЦД 2-го типу виявив надлишок маси тіла в 70 % хворих, при цьому абдомінальний тип розподілу жиру виявлено у 98 % усіх пацієнтів. У 67 % хворих зафіксовано стан інсулінорезистентності, тобто індекс НОМА-IR більше ніж 2,6, що вказує на порушення чутливості до інсуліну периферичних тканин, насамперед печінки [28].

Гіперінсулінемію (концентрація імунореактивного інсуліна більша ніж 22 мкОд/мл) не виявлено в жодного з пацієнтів. Підвищений артеріальний тиск (більший ніж 140/90 мм рт. ст.) зафіксовано у 50 % хворих. Таким чином, обстежені мають класичні ознаки ІРС, серед яких порушення вуглеводного обміну (ЦД 2-го типу), інсуліно-резистентність, артеріальна гіпертензія, загальне та абдомінальне ожиріння. До цього комплексу симптомів останнім часом долучають також гіпоандрогенію (концентрація тестостерону в сироватці крові менша ніж 10,41 нмоль/л, виявлена нами у 35 обстежених чоловіків, що становить 36,8 %), а також гіперурикемію, яку відзначено в 33,7 % обстежених (32 особи). Нормоурикемію встановлено в 53,7 % (51 особа), гіпоурикемію – в 12,6 % (12 осіб). Між хворими з гіпоурикемією і з нормоурикемією, за винятком рівнів урикемії та кліренсу СК, не виявлено достовірних відмінностей екскреції СК, інсулінемії, НОМА-IR, глікемії, вмісту загального тестостерону ( $P > 0,05$ ). При цьому для більшості з них характерні високі значення швидкості ниркової фільтрації (кліренс креатиніну більше ніж 137 мл/хв виявлено у 35 з 47 осіб). Це дало підстави об'єднати пацієнтів з нормо- і гіпоурикемією в одну групу як осіб з різним ступенем ниркової гіперфільтрації (2-га група), у яких нормальні або підвищені рівні ниркової фільтрації не забезпечують виведення надлишку СК з організму. У пацієнтів з гіперурикемією (3-тя група) частіше спостерігається зниження ниркової фільтрації (кліренс креатиніну менше ніж 93 мл/хв виявлено у 12 пацієнтів).

Добова екскреція СК з сечею, яка відображає продукцію СК в організмі, перевищувала верхню межу добової норми (4,43 ммоль/добу) у 74 % усіх пацієнтів, що рекомендують розглядати як ознаку гіперпродукції СК [9, 10]. Таким чином, у більшості чоловіків з ЦД 2-го типу пору-

шений пуриновий обмін, що проявляється у вигляді гіперпродукції СК.

Особливо виразне збільшення як добової екскреції, так і кліренсу СК спостерігається в чоловіків 2-ї групи: (8,96±0,52) ммоль/добу та (26,61±1,42) мл/хв порівняно з (3,62±0,18) ммоль/добу та (7,87±0,58) мл/хв у контролі відповідно ( $P < 0,05$ ), тобто нормо- або гіпоурикемія на тлі підвищеної продукції СК у цих хворих підтримується внаслідок посиленого виведення СК, поєднаного з нирковою гіперфільтрацією (кліренс креатиніну 198,65 мл/хв ± 11,27 мл/хв). Це підтверджується наявністю прямого кореляційного зв'язку показників екскреції і кліренсу СК з кліренсом креатиніну ( $r = 0,66; 0,37$ , відповідно,  $P < 0,05$ ). Підвищене значення ІЕУ (13,71±0,87 порівняно з 9,95 % ± 0,81 % у контролі,  $P < 0,05$ ) вказує на зменшення реабсорбції СК (таблиця). Той факт, що в цій групі чоловіків, як і в контрольній, існує значуща зворотна кореляція СК з кліренсом СК ( $r = -0,32$  та  $-0,67$  відповідно,  $P < 0,05$ ), свідчить про збереження ниркового механізму регуляції швидкості екскреції СК залежно від її концентрації в крові.

Посилення продукції СК у групі чоловіків з нормоурикемією може бути пов'язано зі стимуляцією інсуліном процесів синтезу *de novo* глюкози, тригліцеридів, пуринів, (що, як відомо, відбувається при ЦД 2-го типу) або з наявністю загального та абдомінального ожиріння, що розвивається на тлі інсулінорезистентності. На це вказують достовірні кореляційні зв'язки між показником добової екскреції СК та ІРІ /НОМА-IR ( $r = 0,25; 0,31$ ,  $P < 0,05$ ); останні, в свою чергу, корелюють зі значеннями ІМТ та ОТ/ОС ( $r = 0,31-0,38$ ,  $P < 0,05$ ).

При гіперурикемії (3-тя група) також відзначена гіперпродукція СК (добова екскреція СК 6,75 ± 0,63 порівняно 3,62 ммоль/добу ± 0,18 ммоль/добу в контрольній групі,  $P < 0,05$ ), проте кліренс СК суттєво знижений до (8,96±0,87) мл/хв

порівняно з (26,61±1,42) мл/хв у 2-й групі, P<0,05). Зберігається кореляція між показниками екскреції/кліренсу СК і швидкості клубочкової фільтрації (r= 0,63; 0,53, P<0,05), але немає значущої кореляції між рівнем урикемії та кліренсом СК, яка спостерігалась у попередній групі хворих, тобто у групі чоловіків з гіперурикемією можна спостерігати порушення регуляторного механізму, який забезпечує зростання елімінації уратів за умов високих концентрацій СК у крові.

Відзначене збільшення продукції СК у 2-й та 3-й групах хворих супроводжується достовірним підвищенням інсулінемії та інсулінорезистентності порівняно з контрольною групою (P<0,05). Це може свідчити про стимуляцію інсуліном утворення СК за умов інсулінорезистентності. При цьому у пацієнтів з нормоурикемією вищі, ніж у контролі, концентрації інсуліну (11,41 мкОд/мл ± 0,76 мкОд/мл), очевидно, не призводять до посилення реабсорбції СК у ниркових каналцях. На зниження реабсорбції СК вказує високе значення ІЕУ (13,71±0,87 порівняно з 9,95 % ± 0,81 % у контролі, P<0,05). У цій групі спостерігається також тенденція до підвищення показника ГГФРТ, що вказує на зниження

активності реутилізації уратів та може спричиняти посилення процесів утворення пуринів. Крім того, у хворих з нормоурикемією не виявлено кореляцій між інсулінемією та показниками ІЕУ, ГГФРТ (r = 0,09; -0,21, P>0,05).

У пацієнтів з гіперурикемією загальна ниркова фільтрація знижена та одночасно підвищений у порівнянні з контролем вміст інсуліну (13,01 мкОд/мл ± 1,00 мкОд/мл), збільшена продукція та реабсорбція СК (ІЕУ у 3-й групі становить 8,24±0,62, порівняно з 13,71 % ± 0,87 % у 2-й групі, P<0,05). Оскільки є невисока, але достовірна зворотна кореляція між вмістом інсуліну та показниками ГГФРТ, ІЕУ (r = -0,29; -0,31, P<0,05), можна припустити, що особливістю хворих на ЦД 2-го типу, в яких розвивається гіперурикемія, є прояв антиурикозуричної дії інсуліну. Також існує можливість негативної регуляції інсуліном синтезу білків ферментів ГГФРТ, або ж впливу на експресію ключових ферментів каскаду синтезу пуринів *de novo* (наприклад, фосфорибозилпірофосфатсинтетази) [14].

Вміст загального тестостерону у всіх обстежених не проявляє достовірної різниці між собою. Можна відзначити більшу

**Показники обміну сечової кислоти, вміст інсуліну та тестостерону в сироватці крові чоловіків, хворих на цукровий діабет 2 типу, з різним типом обміну сечової кислоти**

Показники	Контроль (1-ша група, n=15)	Нормо- і гіпоурикемія (2-га група, n=47)	Гіперурикемія (3-тя група, n=33)
Інсулін, мкОд/мл	6,74±1,00	11,41±0,76 *	13,01±1,00 *
Індекс інсулінорезистентності НОМА-IR	2,77±0,59	4,45±0,37 *	4,72±0,45 *
Тестостерон, нмоль/л	11,50±0,87	13,09±1,28	11,76±0,88
Сечова кислота сироватки крові, мкмоль/л	327,47±13,07	337,33±12,84	529,84±11,22 *, **
Креатинін сироватки крові, мкмоль/л	104,00±3,13	94,04±2,31 *	113,28±3,54 *, **
Добова екскреція сечової кислоти, ммоль	3,62±0,18	8,96±0,52 *	6,75±0,63 *, **
Кліренс сечової кислоти, мл/хв	7,87±0,58	26,61±1,42 *	8,96±0,87 **
Кліренс креатиніну, мл/хв	89,89±8,77	198,65±11,27 *	136,93±13,80*, **
Активність гіпоксантингуанінфосфорибозилтрансферази	0,32±0,02	0,37±0,02	0,33±0,02
Індекс елімінації уратів, %	9,95±0,81	13,71±0,87 *	8,24±0,62 **

\* – достовірність різниці з хворими 1-ї групи; \*\* – достовірність різниці з хворими 2-ї групи (P<0,05).

частку чоловіків з його вмістом нижче від норми (10,4 нмоль/л) у групі хворих з гіперурикемією, де таких хворих 47 %, тоді як у контролі та у пацієнтів з нормоурикемією ця частка становить 33 та 31 % відповідно. Цілком вірогідно, що у 3-й групі, де найбільше виражена інсулінорезистентність, спостерігається паралельне підвищення концентрації тестостеронестрадіолзв'язувального глобуліну та відповідне зменшення вмісту фракції вільного тестостерону, який є біологічно активним і може стимулювати утворення транспортерів СК і її реабсорбцію в нирках, але це питання потребує окремих досліджень.

## ВИСНОВКИ

1. У 70 % серед обстежених 95 чоловіків з ЦД 2-го типу в період зниження забезпеченості статевими стероїдами відзначено гіперпродукцію СК, що проявляється у збільшенні її добової екскреції порівняно з фізіологічною нормою. Нами виділено 2 основні типи порушення обміну СК: нормоурикемічний гіперурикозуричний, гіперурикемічний.

2. Нормоурикемія з гіперекскрецією СК у чоловіків з ЦД 2-го типу передбачає посилення продукції СК, прямо пов'язане з такими ознаками ІРС, як ожиріння, гіперглікемія, інсулінорезистентність. Екскреція СК зростає паралельно до збільшення швидкості ниркової фільтрації та зумовлюється зниженням її реабсорбції в ниркових канальцях, про що свідчить підвищення ІЕУ.

**Н.М. Гурина, О.В. Корпачева-Зинич,  
А.А. Шупрович**

### **ВЗАИМОСВЯЗИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОБМЕНА МОЧЕВОЙ КИСЛОТЫ И СОДЕРЖАНИЯ ИНСУЛИНА И ТЕСТОСТЕРОНА У МУЖЧИН, БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА**

Обследовано 95 мужчин в возрасте от 45 до 65 лет, больных сахарным диабетом (СД) 2-го типа с признаками инсулино-резистентного синдрома (ИРС). У 37 % из них выявлена гипоандрогения (концентрация тестостерона менее 10,4

нмоль/л), гиперурикемия (ГУ) – только в 34 % случаев. В то же время у 74 % обследованных зафиксирована гиперпродукция мочевой кислоты (МК), о чем свидетельствует повышенная ее суточная экскреция. Поскольку уровень урикемии определяется соотношением процессов продукции МК и ее почечной экскреции, нами выделены 2 основных типа нарушения ее обмена: нормоурикемический гиперурикозурический тип и гиперурикемический. У мужчин с нормоурикемией экскреция МК возрастает параллельно с увеличением скорости клубочковой фильтрации, а также степени ожирения, инсулинорезистентности, гликемии. Высокая экскреция МК, которая поддерживает ее уровень в крови в пределах физиологической нормы, обусловлена снижением реабсорбции МК в почечных канальцах, о чем свидетельствует повышение индекса элиминации уратов. Выявленные взаимосвязи указывают на влияние инсулина и тестостерона на процессы продукции, элиминации и реутилизации уратов у мужчин с СД 2-го типа и ИРС.

Ключевые слова: мочевая кислота, обмен, диабет 2 типа, инсулинорезистентный синдром, инсулин, тестостерон, мужчины.

**N.M.Gurina, O.V.Korpacheva-Zinych,  
A.A.Shuprovich**

### **INTERRELATIONS OF URIC ACID METABOLISM INDICES WITH INSULIN AND TESTOSTERON LEVELS IN MEN WITH TYPE 2 DIABETES**

95 men aged 45-65, suffering from type 2 diabetes for 0.1-20 years (4.5±1.4) were examined. Hypoandrogenia (serum testosterone < 10,4 nmol/ml) was noted in 37 % of investigated patients. Hyperuricemia (HUA), defined by serum uric acid (UA) content more than 450 pmol/L, was detected in 34 % of subjects. In 74 % of patients there was a high level of 24h UA urine excretion (UA<sub>24</sub>>4.43 mmol), suggesting a hyperproduction of UA. Because the level of uricemia is defined by UA production and excretion, we outline two main types of alterations in UA metabolism: normouricemic, hyperuricosuric and hyperuricemic. In normouricemic and hyperuricosuric men UA excretion growth in parallel with the rate of kidney filtration, obesity, glycemias. High urate elimination index (UEI) suggests a decrease of UA reabsorption in kidney. The results allow us to suggest a significance of insulin and testosterone influence on regulation of UA metabolism in aged men with type 2 diabetes and insulin resistance syndrome.

*V.P. Komissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of Academy of Medical Sciences, Kyiv*

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Балкаров И.М. Подагрическая (уратная) почка. – В кн: Диагностика и терапия в клинике внутренних болезней. – М.: Здоровье человека, 2004. – С.219–233.

2. Гинзбург М.М., Козупица Г.С. Синдром инсулино-резистентности // Пробл. эндокринологии. – 1997. – **43**, №1. – С.40–43.
3. Демидова Т.Ю., Аметов А.С., Титова И.О. Современные возможности коррекции инсулинорезистентности у пациентов с метаболическим синдромом // Терап. архив. – 2006. – **78**, № 10. – С. 36–40.
4. Дудинская В., Хлыничак А., Скотницкая Е., Суска М. Метаболизм пуринов в эритроцитах человека (обзор) // Биохимия. – 2006. – **71**, №5. – С. 581–591.
5. Кинев К.Г. Подагра. – М.: Медицина, 1980. – 124 с.
6. Мадянов И.В., Балаболкин М.И., Марков Д.С., Маркова Т.Н. Основные причины гиперурикемии при сахарном диабете // Терап. архив. – 2000. – №2. – С.58–60.
7. Мухин Н.А., Балкаров И.М., Бритов А.Н. Тубулоинтерстициальный нефрит и артериальная гипертензия – клиническое и популяционное значение // Там же. – 1997. – **69**, №7. – С.5–10.
8. Оранская А.Н., Мкртумян А.М. Болезнь без возраста, болезнь без времени // Здоровье Украины. – 2008. – **1**, №182. – С.36–37.
9. Руководство по клинической лабораторной диагностике / Под ред. В.В.Меньшикова. – М.: Медицина, 1982. – 576 с.
10. Шамхалова М.Ш., Клефтортова И.И., Трубицына Н.П., Шестакова М.В. Поражение почек при СД 2-го типа (обзор) // Терап. архив. – 2006. – **78**, №10. – С. 27–33.
11. Шестакова М.В., Чугунова Л.А., Шамханова М.Ш. Диабетическая нефропатия: факторы риска быстрого прогрессирования почечной недостаточности // Там же. – 1999. – №6. – С.45–49.
12. Byrne C., Wareham N., Day N. Decreased non-esterified fatty acid suppression and features and of the insulin resistance syndrome occur in a sub-group of individuals with normal glucose tolerance // Diabetologia. – 1995. – **38**, № 11. – P. 1358–1366.
13. Dodesini A., Lepore G., Tiengo A. Insulin resistance as a progression promoter in diabetic nephropathy // Ibid. – 2004. – **47** (S.1), A21 (Ref. 50).
14. Fox J., Kelley W. Human phosphoribosylpyrophosphate synthetase // J.Biol. Chem. – 1972. – **247**, №7. – P. 2126–2131.
15. Gazzola C., Ferraro P., Moras M. Cytosolic high Km 5'(3')-deoxyribonucleotidase in substrate cycles involved in nucleotide metabolism // J. Biol. Chem. – 2001. – **276**, № 9. – P. 6185–6190.
16. Geloneze S., Tambascia M., Parejra J. Non-esterified fatty acid (NEFA) release in vivo by visceral adipose tissue in humans // Diabetologia. – 2004. – **47**, № 51, A 54, Ref. 139.
17. Harman S.M., Metter E.J., Tobin J.D. Baltimore Longitudinal Study of Aging. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore Longitudinal Study of Aging // J. Clin. Endocrinol. and Metabol. – 2001. – **86**. – P. 724–731.
18. Levinson D.J. Rat hepatic xanthine oxidase activity // Amer. J. Epidemiol. – 2008. – **23**, № 1. – P. 77–82.
19. Ljubojevic M., Herak-Kramberger C.M., Hagos Y., Bahn A., Endou H., Burckhardt G., Sabolic I. Rat renal cortical OAT1 and OAT3 exhibit gender differences determined by both androgen stimulation and estrogen inhibition // Amer. J. Physiol. Renal Physiol. 2004. – **287**. – P. F124–F138.
20. Matsumoto S., Koshiishi I., Inoguchi T. Confirmation of superoxide generation via xantine oxidase in streptozotocin-induced diabetic mice // Free Radic. Res. – 2003. – **37**, № 7. – P.767–772. 21.
21. Matthews D., Hosker J., Rudenski A., Naylor B., Nreacer D., Turner R. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man // Diabetologia. – 1985. – **28**. – P. 412–419.
22. Nakagawa T., Tuttle K., Short R. Johnson R. J. Hypothesis: fructose-induced hyperuricemia as a causal mechanism for the epidemic of the metabolic syndrome // Nat. Clin. Pract. Nephrol. – 2005. – № 1. – P. 80–86.
23. Orwoll E., Lambert L.C., Marshall L.M. Testosterone and estradiol among older men // J. Clin. Endocrinol. and Metabol. – 2006. – **91**, №4. – P. 1336–1344.
24. Pizzichini M., Leoncini R., Vannoni D., Marinello E., Pagani R. The influence of testosterone on purine nucleotide metabolism in rat liver // Life Sci. – 1995. – **57**. – P. 2127–2135.
25. Reaven G. The kidney: An unwilling accomplice in syndrome X // Amer. J. Kidney Dis. – 1997. – 30, № 6. – P. 928–931.
26. Sala-Newby G.B., Freeman N.V., Skladanowski A.C. Distinct roles for recombinant cytosolic 5'-nucleotidase-I and -II in AMP catabolism in COS-7 and H9c2 rat myoblast cell lines // J. Biol. Chem. – 2000. – **275**, № 16. – P. 11666–11671.
27. Sekine T., Miyazaki H., Endou H. Molecular physiology of renal organic anion transporters // Amer. J. Physiol. Renal Physiol. – 2006. – **290**. – P. F251–F261.
28. Taniguchi Y., Hayashi T., Tsumura K., Endo G., Fujii S., Okada K. Serum uric acid and risk for hypertension and type 2 diabetes in Japanese men: The Osaka Health Survey // J. Hypertens. – 2001. – **19**, № 7. – P.1209–1215.
29. Vizzotto L., Vartemati M., Marinello E., Leoncini R., Pagani R., Pizzichini M. Effect of testosterone on purine metabolism and morphometric parameters in the rat liver // Mol. Cell. Endocrinol. – 1996. – **119**. – P. 123–127.
30. Xiang G., Qi Lu, Qiao N. Intake of added sugar and sugar-sweetened drink and serum uric acid concentration in us men and women // Hypertension. – 2007. – **50**. – P. 306.

ДУ «Ін-т ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка АМН України», Київ  
E-mail: admin@iem.kiev.ua

Матеріал надійшов до редакції 13.12.2008