



Давыдчик Э.В.¹, Снежицкий В.А.¹, Мартинкевич О.Н.²

¹ Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

² Гродненская университетская клиника, Гродно, Беларусь

Влияние сахароснижающих препаратов на уровень мочевой кислоты

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Давыдчик Э.В. – обзор публикаций по теме статьи, концепция и дизайн исследования; Снежицкий В.А. – анализ, редактирование, концепция и дизайн исследования; Мартинкевич О.Н. – дизайн исследования.

Подана: 14.06.2022

Принята: 16.07.2022

Контакты: davydchike@mail.ru

Резюме

Учитывая частое сочетание и взаимосвязь нарушений пуринового и углеводного обменов, актуальным является выбор препаратов для коррекции данных нарушений, обладающих сочетанным положительным влиянием на уровень мочевой кислоты и глюкозы. В статье приведены группы сахароснижающих препаратов, которые оказывают положительное влияние на обмен мочевой кислоты.

Ключевые слова: гиперурикемия, мочева кислота, подагра, сахарный диабет, сахароснижающие препараты

Davydchik E.¹, Snezhitskiy V.¹, Martinkevich O.²

¹ Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

² Grodno University Clinic, Grodno, Belarus

Effect of Hypoglycemic Drugs on Uric Acid Levels

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Davydchik E. – a review of publications on the topic of the article, the concept and design of the study; Snezhitskiy V. – analysis, editing, the concept and design of the study; Martinkevich O. – design of the study.

Submitted: 14.06.2022

Accepted: 16.07.2022

Contacts: davydchike@mail.ru

Abstract

Considering the frequent combination and relationship of disorders of purine and carbohydrate metabolism, the choice of drugs for the correction of these disorders with a combined positive effect on uric acid and glucose levels is relevant. The article provides groups of hypoglycemic drugs that have a positive effect on uric acid metabolism.

Keywords: diabetes mellitus, hypoglycemic drugs, gout, hyperuricemia, uric acid

В настоящее время все чаще появляются сведения о возможном участии в патогенезе сахарного диабета (СД) нарушений пуринового обмена. В процессы диабетогенеза и формирования диабетических осложнений могут быть вовлечены нарушения пуринового обмена, касающиеся его заключительного этапа – образования при участии фермента ксантиноксидазы мочевой кислоты [1]. При СД зафиксированы достоверное усиление активности ксантиноксидазы – ключевого фермента окисления пуринов, а также существенное угнетение процессов реутилизации пуринов – активность гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансферазы снижена более чем у половины пациентов с СД. Все это в конечном итоге обуславливает чрезмерное образование мочевой кислоты, которая приводит к умеренно высокой ($>4,8$ ммоль/сут, но ≤ 6 ммоль/сут) или сверхвысокой ($>6,6$ ммоль/сут) урикурии [2]. Механизм развития гиперурикемии может быть обусловлен повышенной продукцией мочевой кислоты при относительно сохранных механизмах ее выведения через почки (метаболический, или гиперпродуктивный, тип гиперурикемии), нарушенной ренальной экскрецией мочевой кислоты при ее нормальной продукции (почечный, или гипоекскреторный, тип), комбинацией повышенной продукции мочевой кислоты и сниженной способности почек к элиминации уратов (смешанный, или гиперпродуктивно-гипоекскреторный, тип гиперурикемии). При СД имеют место все три перечисленных механизма, но их вовлеченность в процесс формирования гиперурикемии существенно зависит от типа диабета. При СД 2-го типа преобладает смешанный тип гиперурикемии, который встречается почти у каждого второго (44,5%) пациента, тогда как при СД 1-го типа в генезе гиперурикемии у значительной части пациентов (60,9%) доминирующее место занимает низкая ренальная элиминация уратов (гипоекскреторный тип) [3, 4].

Хотя мочевая кислота является антиоксидантом (в нормальной концентрации) и может препятствовать свободнорадикальному окислительному повреждению, высокий ее уровень, напротив, обладает прооксидантным потенциалом и служит маркером избыточных свободных радикалов и окислительного стресса. Кроме того, гиперурикемия тесно связана с другими кардиометаболическими факторами риска (ожирением, гипертонией, метаболическим синдромом и воспалением), которые увеличивают вероятность развития СД 2-го типа и подагры [5, 6].

Перспективным представляется изучение свойств препаратов для лечения СД 2-го типа, направленных на снижение уровня мочевой кислоты [2, 7]. Взаимосвязь гиперурикемии и СД 2-го типа диктует необходимость поиска препаратов, обладающих одновременным положительным влиянием на пуриновый и углеводный обмен [8].

Ингибиторы дипептидилпептидазы-4

Дипептидилпептидаза (ДПП) представляет собой сериновую протеазу с молекулярной массой 110 кДа, которая катализирует реакции деградации пептидов и белков. ДПП-4 участвует в расщеплении инкретинов – гормонов желудочно-кишечного тракта, регулирующих эндокринную активность поджелудочной железы и моторику ЖКТ, в частности глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и глюкозозависимого инсулиноотропного полипептида (ГИП), с нарушением действия и уменьшением содержания которых связан патогенез СД 2-го типа [9]. В зависимости от типа взаимодействия с ферментом ингибиторы ДПП-4 (иДПП-4) подразделяются

на пептидомиметики и непептидомиметики. К первой подгруппе относят ситаглиптин, вилдаглиптин и саксаглиптин, а с 2011 г. используются непептидомиметики – алоглиптин и линаглиптин [10]. Помимо своего влияния на углеводный обмен, ДПП-4 принимает участие в регуляции пуринового обмена, способствуя распаду нуклеиновых кислот, конечным продуктом которых является мочевая кислота. ДПП-4 способна образовывать комплекс с ферментом аденозиндезаминазой (АДА), что приводит к активации последнего [11]. АДА катализирует реакцию превращения пуринового азотистого основания аденозина в инозин, который в последующем превращается в гипоксантин и далее, под действием фермента ксантиноксидазы, в мочевую кислоту. Данный процесс может сопровождаться образованием активных форм кислорода. При отсутствии реакции дезаминирования с участием АДА, аденозин перефосфорилируется до 5-аденозинмонофосфата (5-АМФ) и аденозинтрифосфата (АТФ) с помощью аденозинкиназы [12]. Подавление образования субстрата ксантиноксидазы путем ингибирования активности АДА ингибировало образование свободных радикалов и сократительную дисфункцию [13].

Агонисты рецепторов ГПП-1

Одной из наиболее перспективных групп препаратов как с точки зрения контроля СД 2-го типа, так и в рамках коррекции сопутствующих метаболических нарушений являются агонисты рецепторов ГПП-1 (арГПП-1) [14]. Агонисты рецепторов ГПП-1 являются аналогами ГПП-1, одного из гормонов класса инкретинов, которые продуцируются в кишечнике после приема пищи и стимулируют выработку инсулина. Будучи инкретиномиметиками, агонисты рецепторов ГПП-1 связываются с рецепторами ГПП-1 в различных тканях и активируют глюкозозависимую секрецию инсулина β -клетками поджелудочной железы. Препараты этой группы оказывают стойкое сахароснижающее действие [15, 16], а также дают ряд дополнительных благоприятных, в том числе органопротективных, эффектов [17].

Большое значение, в том числе для пациентов с гиперурикемией и подагрой, имеют результаты исследований положительного влияния на сердечно-сосудистую систему, сердечно-сосудистые исходы и почечную функцию продолжительной терапии арГПП-1 [14]. Снижение артериального давления и массы тела при продолжительном применении препаратов данной группы также может оказывать положительное влияние на пуриновый обмен, что в совокупности с вышеупомянутым делает арГПП-1 потенциально привлекательными для назначения при сочетании СД 2-го типа с нарушениями пуринового обмена [12]. Среди механизмов, которые могут способствовать повышению экскреции мочевой кислоты при введении арГПП-1, предполагается ингибирование Na^+/H^+ -транспортера 3-го типа в проксимальных канальцах, что способствует выведению натрия и увеличению рН мочи, а также рН-зависимой активации транспортера органических кислот 4-го типа (ОАТ-4), который уменьшает реабсорбцию мочевой кислоты [18]. Противовоспалительные эффекты арГПП-1, влияющие на патогенетические компоненты подагры, также были отмечены в ряде исследований и включают ингибирование Toll-подобного рецептора 4 (ТПР-4), инфламماسомы NLRP3 и NF- κ B-обусловленной продукции интерлейкина-1 (ИЛ-1) [19, 20].

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа

Препараты из группы ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2) блокируют реабсорбцию глюкозы в почках, вызывая глюкозурию, и за счет этого уменьшают уровень глюкозы в крови. Кроме того, они показали и дополнительные метаболические и кардиопротективные эффекты [21]. Влияние иНГЛТ-2 на пуриновый обмен рассмотрено в двух метаанализах. В первом, который включал результаты 62 исследований среди пациентов, получавших монотерапию иНГЛТ-2 или в комбинации с другими сахароснижающими препаратами по крайней мере 4 недели, отмечено среднее снижение уровня мочевой кислоты на 37,73 мкмоль/л (95% ДИ 40,51–34,95), причем уменьшение уровня мочевой кислоты было менее выражено при увеличении длительности СД 2-го типа, более высоком уровне гликированного гемоглобина и снижении расчетной скорости клубочковой фильтрации. Кроме того, только для дапаглифлозина было отмечено дозозависимое увеличение данного эффекта, но в то же время на величину эффекта любого иНГЛТ-2 не влияла длительность его приема. Результаты второго метаанализа, выполненного на основании результатов 31 работы, где основной целью был контроль за динамикой сывороточного уровня мочевой кислоты при применении иНГЛТ-2 с использованием только зарегистрированных дозировок, с продолжительностью наблюдения не менее 12 недель, также показали значимое снижение уровня мочевой кислоты сыворотки для всех препаратов этого класса. Таким образом, хотя оба метаанализа не учитывали возможное влияние других препаратов на уровень мочевой кислоты, а также различный исходный уровень мочевой кислоты, продемонстрирован класс-специфический уратснижающий эффект иНГЛТ-2 [22]. Для иНГЛТ-2 характерно снижение уровня мочевой кислоты в среднем на 5,9–17,8%, зависящее от уровня глюкозурии, вызванной лекарственным препаратом, но не от концентрации препарата в крови [23]. Механизм, с помощью которого иНГЛТ-2 уменьшают сывороточную мочевую кислоту, вероятно, обусловлен тем, что избыточное содержание глюкозы в первичной моче в сочетании с ингибированием НГЛТ-2 приводит к активации другого транспортера – GLUT-9 – для снижения глюкозурии, который является антипортом, одновременно усиливая выведение мочевой кислоты в обмен на глюкозу. Кроме того, как для СД 2-го типа, так и для подагры важно нефропротективное действие иНГЛТ-2, которое в перспективе может стать самостоятельным показанием для их назначения даже в отсутствие нарушений углеводного обмена. Блокада НГЛТ-2 может уменьшать избыток глюкозы в проксимальных тубулярных клетках, тем самым препятствуя их апоптозу, снижать окислительное повреждение путем подавления экспрессии фермента НАДФ(Н)-оксидазы, а также выраженность альбуминурии, экскрецию KIM-1 (kidney injury molecule-1) и ИЛ-6 с мочой [24].

Бигуаниды

Метформин является препаратом со множеством положительных эффектов не только в отношении углеводного обмена, однако механизм его действия длительное время оставался не до конца понятным. В настоящее время доминирующей концепцией является активация аденозинмонофосфат-протеинкиназного (АМРК) пути, что приводит к множеству эффектов, в том числе ингибированию мишени рапамицина у млекопитающих (mammalian target of rapamycin – mTOR) [25]. Потенциальные

механизмы развития уратиндуцированного нарушения обмена глюкозы могут быть обусловлены уратной ингибцией пролиферации β -клеток островков поджелудочной железы через внеклеточную сигнальную регуляцию киназ и ингибирование AMPK-пути, что способствует глуконеогенезу [26].

Исследования показывают, что основной субклеточной мишенью метформина являются митохондрии, где препарат накапливается, достигая концентраций, в 1000 раз более высоких в сравнении с внеклеточной средой. На мембране митохондрий метформин обратимо ингибирует НАДН-убихинон-оксидоредуктазу («комплекс I» цепи переноса электронов). Ингибирование данного фермента приводит к снижению энергетического потенциала клетки, что проявляется снижением синтеза аденозинтрифосфата (АТФ) и увеличением соотношения аденозинмонофосфата и АТФ. Избыток аденозинмонофосфата приводит к активации AMPK, которая реагирует на дефицит энергии [27]. Активация AMPK приводит к фосфорилированию молекул TSC2 и Raptor, что способствует снижению активности C1-фрагмента и образованию комплекса mTORC1. Сигнальный путь mTOR частично регулирует продукцию ИЛ-8 и ИЛ-1 β и, следовательно, может представлять интерес в качестве мишени для ингибирования хронического воспаления у пациентов с подагрой [28]. Эффекты AMPK направлены на восстановление физиологического энергетического баланса путем активации катаболических путей, что приводит к генерации АТФ, и одновременным ингибированием анаболических процессов, потребляющих АТФ. Использование комбинации аллопуринол + метформин ассоциировалось с более низкой частотой приступов подагры в сравнении с группой, получавшей только аллопуринол ($p=0,010$). Средняя частота возникновения приступов составила 2,04 (95% ДИ 1,29–2,38) в год в группе аллопуринол + метформин и 4,00 (95% ДИ 2,57–5,43) в год в группе сравнения [29]. Другое большое ретроспективное исследование «случай – контроль» 7536 пациентов с СД 2-го типа показало, что использование метформина снижает отношение шансов (ОШ) развития подагры по сравнению с пациентами, не использующими метформин [30]. В отечественном исследовании влияния метформина (1500 мг/сут) на пуриновый обмен и инсулинорезистентность у 30 пациентов в межприступном периоде подагры со средней длительностью заболевания 6 лет, не имеющих СД 2-го типа, показано среднее снижение уровня мочевой кислоты с $569,5 \pm 109,5$ до $442,8 \pm 107,4$ мкмоль/л ($p < 0,01$) через 12 месяцев терапии. Отмечено достижение нормоурикемии (< 360 мкмоль/л) у 11 пациентов, достоверное снижение уровня инсулина крови натощак (с $23,9$ [14,3; 33,8] до $15,9$ [11,5; 24,0] мкЕд/мл; $p < 0,01$), индекса НОМА (с $6,5$ [3,7; 9,1] до $3,7$ [2,9; 5,6]; $p < 0,01$), липопротеинов низкой плотности и триглицеридов. При этом гипоурикемический эффект метформина не связан с почечной экскрецией мочевой кислоты, снижением артериального давления и уменьшением массы тела. Предполагается, что снижение уровня мочевой кислоты обусловлено ингибированием синтеза свободных жирных кислот в печени, что приводит к снижению синтеза пуринов de novo [25, 27].

Таким образом, положительные эффекты основных групп сахароснижающих препаратов на уровень мочевой кислоты могут быть потенциально полезны у пациентов с коморбидностью СД 2-го типа и гиперурикемией.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Madyanov I.V. Hyperuricemia and diabetes mellitus. *RMJ. Medical Review*. 2019;1(1):20–24. (in Russian)
2. Zhelyabina O.V., Eliseev M.S., Glukhova S.I. Risk factors for type 2 diabetes mellitus in patients with gout: results from a prospective study. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(1):52–59. doi: 10.14412/1996-7012-2022-1-52-59. (in Russian)
3. Ito H., Antoku S., Abe M. Comparison of the Renoprotective Effect of Febuxostat for the Treatment of Hyperuricemia between Patients with and without Type 2 Diabetes Mellitus: A Retrospective Observational Study. *Intern Med*. 2016;55(22):3247–3256.
4. Kushiya A., Tanaka K., Hara S., Kawazu S. Linking uric acid metabolism to diabetic complications. *World J Diabetes*. 2014;5(6):787–795.
5. Barysenka T.L., Snezhitskiy V.A. The Role of Hyperuricemia in the Development of Atrial Fibrillation. *Cardiac Arrhythmias*. 2021;1(1):7–16. Available at: <https://doi.org/10.17816/cardar66609>
6. Kuwabara M., Niwa K., Hisatome I. Asymptomatic hyperuricemia without comorbidities predicts cardiometabolic diseases: five-year Japanese cohort study. *Hypertension*. 2017;69(6):1036–1044. Available at: <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.116.08998>
7. Hasan A.A., Hoher B. Role of soluble and membrane-bound dipeptidyl peptidase-4 in diabetic nephropathy. *Journal of Molecular Endocrinology*. 2017;59(1):1–10. Available at: <https://doi.org/10.1530/jme-17-0005>
8. Zuo T., Liu X., Jiang L. Hyperuricemia and coronary heart disease mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016;16(1):207. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12872-016-0379-z>
9. Yamagishi S., Ishibashi Y., Ojima A. Linagliptin, a xanthine-based dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, decreases serum uric acid levels in type 2 diabetic patients partly by suppressing xanthine oxidase activity. *Int J Cardiol*. 2014;176(2):550–552. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.07.023>
10. McGill J.B., Sloan L., Newman J. Long-term efficacy and safety of linagliptin in patients with Type 2 diabetes and severe renal impairment: a 1-year, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Care*. 2012;36(2):237–244. Available at: <https://doi.org/10.2337/dc12-0706>
11. Cornel J.H., Bakris G.L., Stevens S.R. Effect of sitagliptin on kidney function and respective cardiovascular outcomes in Type 2 diabetes: outcomes from TECOS. *Diabetes Care*. 2016;39(12):2304–2310. Available at: <https://doi.org/10.2337/dc16-1415>
12. Kabel A.M., Omar M.S., Alhadhrami A. Linagliptin potentiates the effect of l-dopa on the behavioural, biochemical and immunohistochemical changes in experimentally-induced Parkinsonism: Role of toll-like receptor 4, TGF- β 1, NF- κ B and glucagon-like peptide 1. *Physiol Behav*. 2018;188:108–118. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2018.01.028>
13. Kusunoki M., Natsume Y., Miyata T. Effects of concomitant administration of a Dipeptidyl Peptidase-4 inhibitor in Japanese patients with Type 2 diabetes showing relatively good glycemic control under treatment with a sodium glucose Co-Transporter 2 inhibitor. *Drug Res (Stuttg)*. 2018;68(12):704–709. Available at: <https://doi.org/10.1055/a-0585-0145>
14. Marso S.P., Daniels G.H., Brown-Frandsen K. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):311–322. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603827>
15. Drucker D.J. Mechanisms of action and therapeutic application of glucagon-like peptide-1. *Cell Metab*. 2018;27(4):740–56.
16. Nauck M.A., Quast D.R., Wefers J. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes – state-of-the-art. *Mol Metab*. 2021;46:101–102.
17. Zatorski H., Salaga M., Fichna J. Role of glucagon-like peptides in inflammatory bowel diseases – current knowledge and future perspectives. *Naunyn-Schmiedeberg Arch Pharmacol*. 2019;392(11):1321–30.
18. Hagos Y., Stein D., Ugele B. Human renal organic anion transporter 4 operates as an asymmetric urate transporter. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(2):430–439. Available at: <https://doi.org/10.1681/ASN.2006040415>
19. Chen X., Huang Q., Feng J. GLP-1 alleviates NLRP3 inflammasome-dependent inflammation in perivascular adipose tissue by inhibiting the NF- κ B signalling pathway. *J Int Med Res*. 2021;49(2):030006052199298. Available at: <https://doi.org/10.1177/0300060521992981>
20. Dai Y., Dai D., Wang X. DPP-4 inhibitors repress NLRP3 inflammasome and interleukin-1 β via GLP-1 receptor in macrophages through protein kinase C pathway. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2014;28(5):425–432. Available at: <https://doi.org/10.1007/s10557-014-6539-4>
21. Staels B. Cardiovascular protection by sodium glucose cotransporter 2 inhibitors: potential mechanisms. *Am J Cardiol*. 2017;120:28–36.
22. Xin Y., Guo Y., Li Y. Effects of sodium glucose cotransporter-2 inhibitors on serum uric acid in type 2 diabetes mellitus: A systematic review with an indirect comparison meta-analysis. *Saudi Journal of Biological Sciences*. 2019;26(2):421–426. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2018.11.013>
23. Wilding J.P. The role of the kidneys in glucose homeostasis in type 2 diabetes: clinical implications and therapeutic significance through sodium glucose co-transporter 2 inhibitors. *Metabolism clinical and experimental*. 2014;63(10):1214–1237.
24. Fralick M., Chen S.K., Patomo E. Assessing the Risk for Gout With Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Patients With Type 2 Diabetes: A Population-Based Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2020;172(3):186–194. Available at: <https://doi.org/10.7326/M19-2610>
25. Coperchini F., Leporati P., Rotondi M. Expanding the therapeutic spectrum of metformin: from diabetes to cancer. *J Endocrinol Invest*. 2015;38(10):1047–1055. doi: 10.1007/s40618-015-0370-z
26. Lanaspa M.A., Cicerchi C., Garcia G. Counteracting roles of AMP deaminase and AMP kinase in the development of fatty liver. *PLoS One*. 2012;7(11):488–501. doi: 10.1371/journal.pone.0048801
27. Menegazzo L., Scattolini V., Cappellari R. The antidiabetic drug metformin blunts NETosis in vitro and reduces circulating NETosis biomarkers in vivo. *Acta Diabetologica*. 2018;55(6):593–601. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00592-018-1129-8>
28. Lin H., Chang K., Hung C. Effects of the mTOR inhibitor Rapamycin on Monocyte-Secreted Chemokines. *BMC Immunol*. 2014;15(1):37–42. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12865-014-0037-0>
29. Vazirpanah N., Ottria A., van der Linden M. mTOR inhibition by metformin impacts monosodium urate crystal-induced inflammation and cell death in gout: a prelude to a new add-on therapy? *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2019;78(5):663–671. Available at: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-214656>
30. Bruderer S.G., Bodmer M., Jick S.S. Poorly controlled type 2 diabetes mellitus is associated with a decreased risk of incident gout: a population-based case-control study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2014;74(9):1651–1658. Available at: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205337>