

UDK 613.25-055.2:616-074
COBISS.SR-ID 222030092

ISSN 0350-2899. - God. 41, br. 1 (2016), str. 20-26.

UTICAJ GOJAZNOSTI NA SERUMSKI NIVO MOKRAĆNE KISELINE KOD ŽENA U POSTMENOPAUI

INFLUENCE OF OBESITY ON SERUM URIC ACID LEVEL IN POSTMENOPAUSAL WOMEN

Aleksandra Klisić (1), Jelena Kotur-Stevuljević (2), Nebojša Kavarić (1), Milovan Jovanović (1)

(1) DOM ZDRAVLJA, PODGORICA, CRNA GORA, (2) FARMACEUTSKI FAKULTET, UNIVERZITET U BEOGRADU, SRBIJA

Sažetak: Cilj: U fiziološkim koncentracijama mokraćna kiselina (MK) je moćan neenzimski antioksidans. Ipak, u povišenoj koncentraciji, MK ispoljava oksidativno dejstvo, dovodeći do oštećenja ćelije sa posledičnim rizikom za nastanak brojnih oboljenja. Mehanizam putem kojeg povećana koncentracija MK dovodi do oboljenja uzrokovanih gojaznošću nije u potpunosti razjašnjen. Zato je cilj naše studije da se ispita uticaj gojaznosti na serumski nivo MK kod žena u postmenopauzi. Metode: U ovom istraživanju je bilo uključeno 100 predgojaznih/gojaznih žena u postmenopauzi. Svim ispitanicama su izvršena antropometrijska merenja, koja su obuhvatila merenje telesne visine, telesne mase i obima struka. Indeks telesne mase je izračunat. Određivani su sledeći biohemijski parametri: MK, glikemija, (insulinska rezistencija [HOMA-IR]), lipidni status, cistatin C, retinol – vezujući protein (RBP4) i visokosenzitivni C-reaktivni protein. Rezultati: Podelom MK na tercilne vrednosti, uočene su najveće vrednosti antropometrijskih parametara, HOMA-IR, RBP4, cistatina C i krvnog pritiska u grupi sa najvišim vrednostima MK. Primenom višestruke linearne regresije, najveći uticaj na varijabilitet MK pokazao je obim struka (Beta=0,414; p<0,001), zatim cistatin C (Beta=0,300; p<0,001), (R²=0,467; p<0,001). Zaključak: Abdominalna gojaznost je važna determinanta povišenih vrednosti MK kod žena u postmenopauzi. Bolje razumevanje mehanizama koji dovode do hiperurikemije i disfunkcije masnog tkiva u gojaznosti, kao što su poremećena regulacija adipocitokina i hronična inflamacija, te otkrivanje dodatnih terapijskih ciljeva, može biti od velikog značaja u lečenju komplikacija gojaznosti.

Ključne riječi: inflamacija, gojaznost, menopauza, mokraćna kiselina.

Summary: Introduction: At physiological concentrations uric acid (UA) is a powerful antioxidant. However, at higher concentrations UA acts as an oxidant leading to cell damage and consequent risk for many diseases. The underlying mechanism of the relationship between higher UA level and obesity-related diseases is not well elucidated. Therefore, the aim of the study was to determine the influence of obesity on serum UA level in postmenopausal women. Methods: A total of 100 overweight/obese postmenopausal women were included in this study. Anthropometric parameters: height, weight and waist circumference (WC) were measured, and body mass index was calculated in all participants. Biochemical parameters: uric acid, fasting glycemia, insulin resistance ((HOMA-IR) was calculated), lipid profile, cystatin C, retinol-binding protein 4 (RBP4), high sensitivity C-reactive protein were determined. Results: After dividing patients according to tertile values of UA concentration, significant increase in anthropometric measurements, HOMA-IR, cystatin C, RBP4, and blood pressure were found in the highest UA tertile. In multiple linear regression analysis, WC (Beta=0.414, p<0.001), and cystatin C (Beta=0.300, p<0.001), (R²=0.467; p<0.001) were the best predictors of higher UA level. Conclusion: Abdominal obesity is the important determinant of higher UA level in postmenopausal women. A better understanding of underlying mechanisms of hyperuricaemia and adipose tissue dysfunction in obesity, such as dysregulation of adipokines and chronic inflammation, together with discovering new target therapy may be of paramount importance for treating obesity complications.

Keywords: inflammation, obesity, menopause, uric acid

Adresa autora: Jelena Kotur-Stevuljević, Katedra za medicinsku biohemiju, Farmaceutski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Vojvode Stepe 450, 11000 Belgrade, Serbia. E-mail: jkotur@pharmacy.bg.ac.rs
Rad primljen: 08. 1. 2016. Rad prihvaćen: 15. 01. 2016. Elektronska verzija objavljena: 28. 3. 2016.

UVOD

Mokraćna kiselina (MK) je slaba organska kiselina (pH 5,8), koja pri fiziološkoj vrednosti pH krvotokom cirkuliše u jonizovanom obliku, kao mononatrijum-urat [1]. Ona predstavlja konačni razgradni produkt purinskih baza, adenina i guanina, koje čine sastavni deo DNK i RNK [1].

Danas se smatra da je u fiziološkim koncentracijama MK moćan neenzimski antioksidans, sa sposobnošću neutralizacije preko 60% slobodnih radikala iz krvi [2]. Ipak, u povišenoj koncentraciji, MK ispoljava oksidativno dejstvo, dovodeći do oštećenja ćelije, prevashodno njenih lipidnih komponenti [3], sa posledičnim rizikom za nastanak metaboličkog sindroma, dijabetesa tip 2, kardiovaskularnih bolesti [4].

Biosinteza MK je katalizovana uz pomoć ksantin-oksidade, široko rasprostranjenog enzima u organizmu (jetra, creva, pluća, bubrezi, srce, mozak i plazma) [5]. Međutim, novija istraživanja pokazuju visoku ekspresiju ovog enzima i u masnom tkivu [6].

Danas se zna da je masno tkivo metabolički veoma aktivno, sa brojnim adipo/citokinima koji se odlikuju proinflamatornim, proaterogenim i protrombotičnim dejstvom. Zbog toga je kod gojaznih osoba poremećena ravnoteža između ovih molekula, tako da povećani broj adipocita i makrofaga produkuje više proinflamatornih adipocitokina (leptin, retinol-vezujući protein 4 [RBP4], faktor nekroze tumora alfa [TNF- α], interleukina 6 [IL-6]) i manje antiinflamatornih peptida (adiponektin), dovodeći do stanja koje podstiče razvoj insulinske rezistencije i endotelne disfunkcije [7, 8].

Mada mehanizam putem kojeg povećane vrednosti MK dovode do oboljenja posredovanih gojaznošću nije u potpunosti razjašnjen, pretpostavlja se da je pokretanje intracelularnog oksidativnog stresa i inflamacije u hipertrofičnom i hiperplastičnom masnom tkivu ključni faktor nastanka poremećaja niza signalnih puteva i, posledično, brojnih oboljenja [9].

Imajući u vidu nedovoljno rasvetljen patofiziološki mehanizam povezanosti između mokraćne kiseline i gojaznošću indukovanih poremećaja, cilj naše studije je da se ispita uticaj gojaznosti na serumski nivo MK kod žena u postmenopauzi.

ISPITANICE I METODE

U istraživanju je bilo uključeno 100 predgojaznih/gojaznih žena koje su u periodu postmenopauze. Postmenopauzalni status je definisan izostankom menstruacijskog krvarenja duže od jedne godine. Istraživanje je izvršeno u Domu zdravlja u Podgorici, od oktobra 2012. do maja 2013. godine, gde je obavljen odabir ispitanica koje su dolazile na rutinski pregled kod ginekologa, u dispanzeru za žene. Svim ispitanicama je uručen anketni upitnik i samo one koje su ispunjavale unapred navedene uslove za uključanje u studiju su sprovedene u dalje ispitivanje, koje je podrazumevalo uzimanje anamneze, klinički pregled i određivanje potrebnih antropometrijskih i biohemijskih parametara.

Studija je izvedena u skladu sa etičkim standardima datim u Helsinškoj deklaraciji i u skladu sa pravilima Etičkog komiteta Doma zdravlja u Podgorici. Sve osobe od kojih je uziman biološki materijal, koji se kasnije koristio u studiji, kao i lični podaci, potpisale su pristanak da su obaveštene o ciljevima i očekivanim ishodima studije. Kriterijumi za uključanje ispitanica u studiju su bili: dobrovoljni pristanak za učešće u studiji, da su u postmenopauzi (definisana izostankom menstruacijskog krvarenja duže od jedne godine), ITM ≥ 25 kg/m², stabilna telesna masa u poslednjih 6 meseci, da nisu na terapiji koja može uticati na vrednosti ispitivanih biohemijskih parametara (antilipemici, antihipertenzivi, oralni kontraceptivi, hormonska supstitucionarna terapija, antiinflamatorna terapija), da ne postoji klinički i laboratorijski potvrđena akutna infekcija, da ispitanice nisu pušači, niti konzumenti alkohola.

Svim ispitanicama sa glikemijom $\geq 5,6$ mmol/L, a $\leq 6,9$ mmol/L je odrađen test opterećenja glukozom (engl. oral glucose tolerance test, OGTT) sa 75g glukoze u 250ml vode, kako bi se isključilo postojanje dijabetesa. Ispitanice sa glikemijom našte $\geq 7,0$ ili $\geq 11,1$ mmol/L 2h nakon opterećenja glukozom, isključene su iz studije [10].

Kriterijumi za isključenje ispitanica iz studije su, sem toga, bili: giht, dijagnostikovana kardiovaskularna oboljenja, oboljenja jetre, bubrega, endokrinološki poremećaji (dijabetes, hipo i hipertireoidizam), znaci bilo kakvog imunološkog, alergijskog ili neoplastičnog oboljenja.

ANTROPOMETRIJSKA MERENJA

Sva antropometrijska merenja vršena su dva puta u jutarnjim časovima i prikazana je srednja vrednost. Svim ispitanicama su bili izmereni sledeći antropometrijski parametri: telesna visina (TV, cm), telesna masa (TM, kg) i obim struka (cm), a indeks telesne mase (ITM) je izračunat kao količnik telesne mase (izražene u kilogramima) i kvadrata telesne visine (izražene u metrima): $ITM=TM(kg)/TV(m)^2$

Merenje telesne mase vršeno je medicinskom vagom sa pokretnim tegovima, sa preciznošću merenja do 0,1kg. Ispitanice su merene ujutru, bez uzimanja hrane i napitaka, u donjem vešu. Dobijene vrednosti su izražavane u kg.

Merenje telesne visine vršeno je pomoću antropometra (visinometra), a ispitanice su merene bose, golglave, u stojećem stavu, sa rukama opuštenim uz tijelo, sastavljenih peta i odmaknutih prstiju, leđima okrenute metalnoj šipci antropometra, pogleda upravljenog pravo napred tako da je donja ivica orbite u istoj horizontalnoj ravni sa spoljnim ušnim kanalom. Klizač antropometra spušta se do dodira sa temenom i očitavana je vrednost do najbližih 0,5 cm.

Merenje obima struka vršeno je u stojećem položaju ispitanica, sa razmaknutim petama, ruku opuštenih pored tela, na sredini rastojanja između rebarnog luka i grebena ilijačne kosti, na srednjoj aksilarnoj liniji, upotrebom centimetarske trake od nerastegljive plastike. Vrednosti su izražavane u cm.

Sva merenja su vršena dva puta zaredom, u istom danu, u jutarnjim časovima i izračunata je srednja vrednost.

Merenje arterijskog krvnog pritiska vršilo se pomoću živinog sfigmomanometra, nakon što su ispitanice prethodno mirovale 15 minuta i prosek tri merenja na desnoj nadlaktici, u vremenskom intervalu od po 5 minuta je prikazan.

BIOHEMIJSKE ANALIZE

Mokraćna kiselina, glikemija, insulin, lipidni status (ukupni holesterol, trigliceridi, koncentracija holesterola u lipoproteinima male gustine (LDL-holesterol) i koncentracija holesterola u lipoproteinima velike gustine (HDL-holesterol), RBP4, cistatin C i visokosenzitivni C-reaktivni protein (hsCRP) su određivani. HOMA indeks (engl. homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA -

IR), kao surogat marker insulinske rezistencije, izračunat je po formuli: glukoza (mmol/L) x insulin (μ U/L) / 22,5 [11].

Uzorci venske krvi uzimani su našte, između 7 i 9h ujutru, nakon 12 sati od poslednjeg obroka. Zatim su centrifugirani na 3000rpm, 10 minuta na sobnoj temperaturi, a potom su uzorci plazme čuvani na -20°C do izvođenja biohemijskih analiza. Koncentracije RBP4, cistatina C i hsCRP su određivane imunonefelometrijski (Behring Nephelometer Analyzer, BN II, Marburg, Germany). Koncentracije insulina su određivane standardnom imunohemijskom metodom (Immulite 2000, Siemens, Muenchen, Germany), dok su ostali biohemijski parametri određivani spektrofotometrijski (Cobas Integra 400, Roche, Mannheim Germany).

Svi biohemijski parametri su određivani dva puta u istom danu i predstavljena je srednja vrednost svakog od njih.

STATISTIČKA OBRADA PODATAKA

Statistička obrada podataka obavljena je primjenom SPSS statističkog programa (verzija 15,0 za Windows, SPSS, Chicago, IL, USA). Rezultati su prikazani kao srednja vrednost \pm standardna devijacija ili medijana (interkvartilni raspon). Za procenu statističke značajnosti razlike prosečnih vrednosti ispitivanih parametara, korišćene su parametarske (analiza varijanse [ANOVA] i Studentov t-test) i neparametarske metode (Kruskal-Wallis i Mann-Whitney U-test) na nivou odgovarajuće statističke značajnosti ($p=0,05$). Za ispitivanje povezanosti MK, antropometrijskih i kardiometaboličkih parametara računat je Pearsonov (za podatke sa normalnom, Gausovom raspodelom) i Spearmanov koeficijent korelacije (za podatke sa raspodelom koja odstupa od normalne). Višestruka linearna regresija je primenjena u cilju određivanja nezavisnih varijabli koje utiču na serumski nivo MK.

REZULTATI

U tabeli 1. su prikazane opšte karakteristike, kao i faktori kardiometaboličkog rizika (markeri insulinske rezistencije i inflamacije, lipidni status i vrednosti krvnog pritiska) gojaznih žena u postmenopauzi.

Podelom MK na tercilne vrednosti, uočene su najveće vrednosti antropometrijskih parametara, insulina, HOMA-IR, RBP4, cistatina C i krvnog pritiska u grupi sa najvišim

vrednostima MK. Nije bilo razlike u lipidnim parametrima među ispitivanim grupama.

U tabeli 3. prikazane su vrednosti Pearsonovog (za podatke sa normalnom raspodelom) i Spearmanovog koeficijenta korelacije (za podatke sa raspodelom koja odstupa od normalne) mokraćne kiseline sa antropometrijskim karakteristikama i kardiometaboličkim faktorima rizika u grupi gojaznih ispitanica.

Serumska mokraćna kiselina (sMK) je u ovom istraživanju pokazala povezanost sa velikim brojem kardiometaboličkih faktora rizika: svim ispitivanim antropometrijskim parametrima, insulinskom rezistencijom, cistatinom C, RBP4, hsCRP, sistolnim i dijastolnim krvnim pritiskom. S druge strane,

nije uočena korelacija sa godinama starosti, kao ni sa pokazateljima lipidnog statusa.

U cilju daljeg ispitivanja uticaja nezavisnih varijabli (sve one varijable koje su značajno korelirale sa sMK: obim struka, glukoza, HOMA-IR, cistatin C, RBP4, SKP) na zavisnu varijablu sMK u grupi gojaznih žena u postmenopauzi, podaci su obrađeni višestrukom linearnom regresijom. Dobijeni rezultati su prikazani u tabeli 4.

Iz tabele 4. se uočava da najveći uticaj na varijabilitet mokraćne kiseline ima obim struka (standardizovani beta koeficijent – Beta=0,414; $p<0,001$), zatim cistatin C (Beta=0,300; $p<0,001$), ($R^2=0,467$; $F=42,695$; $p<0,001$)

Tabela 1. Opšte karakteristike predgojaznih/gojaznih žena u postmenopauzi.
Table 1. General characteristics of overweight/obese postmenopausal women

Varijabla	Predgojazne/gojazne žene u postmenopauzi
Starost (godine)	56,7±4,82
TM (kg)	79,2±9,92
TV (cm)	165±5,2
ITM (kg/m ²)	28,7±3,25
Obim struka (cm)	95,7±8,65
Glikemija (mmol/L)	5,45±0,55
Insulin (μIU/L)	7,69 (5,10-10,27)
HOMA-IR	1,82 (1,20-2,67)
Ukupni holesterol (mmol/L)	6,51±1,09
HDL-holesterol (mmol/L)	1,57±0,36
LDL-holesterol (mmol/L)	4,42±1,04
Trigliceridi (mmol/L)	1,40 (0,99-1,95)
SKP (mm Hg)	134±22,8
DKP (mm Hg)	86,1±12,39
Cistatin C (mg/L)	0,79±0,10
RBP4 (mg/L)	42,2±8,40
hsCRP (mg/L)	1,40 (0,75-2,42)
Mokraćna kiselina (μmol/L)	283±60,8

Rezultati su prikazani kao srednja vrednost ± standardna devijacija ili medijana (sa interkvartilnim rasponom). TM – telesna masa; ITM – indeks telesne mase; HOMA-IR – surogat marker insulinske rezistencije; HDL-holesterol – koncentracija holesterola u lipoproteinima velike gustine; LDL-holesterol – koncentracija holesterola u lipoproteinima male gustine; SKP – sistolni krvni pritisak; DKP – dijastolni krvni pritisak; RBP4-retinol – vezujući protein 4; hsCRP – visokosenzitivni C-reaktivni protein.

Rezultati su prikazani kao srednja vrednost ± standardna devijacija ili #-medijana (sa interkvartilnim rasponom). TM – telesna masa; ITM – indeks telesne mase; HOMA-IR – surogat marker insulinske rezistencije; TC – ukupni holesterol; HDL-holesterol – koncentracija holesterola u lipoproteinima velike gustine; LDL-holesterol – koncentracija holesterola u lipoproteinima male gustine; SKP – sistolni krvni pritisak; DKP – dijastolni krvni pritisak; RBP4-retinol – vezujući protein 4; hsCRP – visokosenzitivni C-reaktivni protein.

Tabela 2. Distribucija ispitivanih parametara prema tercilnim vrednostima mokraćne kiseline.
 Table 2. Distribution of examined parameters according to uric acid tertiles sub-groups

Varijabla	Tercilne vrednosti mokraćne kiseline			P*
	I tercilna grupa (n=26) ≤243 μmol/L	II tercilna grupa (n=51) 244-335 μmol/L	III tercilna grupa (n=23) ≥335 μmol/L	
Starost (godine)	56,1±5,01	56,5±4,48	58,0±4,28	0,332
ITM (kg/m ²)	28,5±4,46 ^{aaa}	26,7±4,13 ^{aa}	24,5±3,96	0,009
Obim struka (cm)	95,5±10,91 ^{aaa, bbb}	88,2±11,95 ^a	83,3±10,38	<0,001
Glikemija (mmol/L)	5,29±0,48	5,48±0,48	5,58±0,72	0,153
Insulin (μIU/L) [#]	5,95 (3,74–7,95) ^{aa, b}	7,58 (5,95–9,56) ^a	10,0 (7,18–13,68)	0,002
HOMA-IR [#]	1,37 (0,87–1,94) ^{aaa, b}	1,81 (1,37–2,39) ^a	2,67 (1,80–3,46)	0,001
TC (mmol/L)	6,44±1,11	6,44±1,20	6,76±0,76	0,474
HDL-c (mmol/L)	1,55±0,41	1,61±0,33	1,50±0,34	0,406
LDL-c (mmol/L)	4,40±1,04	4,34±1,17	4,61±0,72	0,606
Trigliceridi (mmol/L) [#]	1,39 (0,90–2,00)	1,30 (0,96–1,79) ^a	1,69 (1,33–1,97)	0,134
SKP (mm Hg)	128±21,6 ^a	133±23,6	144±20,2	0,049
DKP (mm Hg)	81,6±10,9 ^{aaa}	85,1±12,6 ^{aa}	93,2±10,9	0,003
RBP4 (mg/L)	39,3±8,03 ^{aa}	41,7±8,51 ^a	46,6±6,92	0,007
Cistatin C (mg/L)	0,71±0,08 ^{aaa, bbb}	0,79±0,09 ^{aa}	0,85±0,10	<0,001
HsCRP (mg/L)	1,10 (0,74–1,47) ^a	1,51 (0,75–2,63)	1,85 (0,85–2,85)	0,105

^{aaa} – p<0,001; ^{aa} – p<0,01; ^a – p<0,05 prema trećoj MK tercilnoj grupi; ^{bbb} – p<0,001; ^{bb} – p<0,01; ^b – p<0,05 prema drugoj MK tercilnoj grupi.

Tabela 3. Korelacija mokraćne kiseline sa antropometrijskim i kardiometaboličkim parametrima kod predgojaznih/gojaznih žena u postmenopauzi.

Table 3. Correlation of uric acid with anthropometric and cardiometabolic parameters in overweight/obese postmenopausal women

Varijabla	Mokraćna kiselina
Starost (godine)	0,119
TM (kg)	0,337**
ITM (kg/m ²)	0,390**
Obim struka (cm)	0,424**
Glikemija (mmol/L)	0,250*
Insulin (μIU/L)	0,422**
HOMA-IR	0,439**
Ukupni holesterol (mmol/L)	0,027
HDL-holesterol (mmol/L)	-0,057
LDL-holesterol (mmol/L)	-0,001
Trigliceridi (mmol/L)	0,144
SKP (mm Hg)	0,304**
DKP (mm Hg)	0,352**
Cistatin C (mg/L)	0,475**
RBP4 (g/L)	0,335**
hsCRP (mg/L)	0,234*

* – p<0,05, ** – p<0,001; TM – telesna masa; ITM – indeks telesne mase; HOMA-IR – surogat marker insulinske rezistencije; HDL-holesterol – koncentracija holesterola u lipoproteinima velike gustine; LDL-holesterol – koncentracija holesterola u lipoproteinima male gustine; SKP – sistolni krvni pritisak; DKP – dijastolni krvni pritisak; RBP4-retinol – vezujućii protein 4; hsCRP – visokosenzitivni C-reaktivni protein.

Tabela 4. Višestruka linearna regresija sa zavisnom varijablom mokraćnom kiselinom.

Table 4. Multiple linear regression analysis with uric acid as dependent variable

Nezavisna varijabla	B	Beta	p
Obim struka (cm)	2,213	0,414	<0,001
Cistatin C (mg/L)	191,057	0,300	<0,001

DISKUSIJA

U ovom istraživanju analiziran je uticaj gojaznosti na nivo MK kod žena u postmenopauzi. Rezultati pokazuju povezanost MK sa svim antropometrijskim parametrima, markerima insulinske rezistencije, hipertenzijom i inflamacijom. Primenom višestruke linearne regresije, kao značajnog nezavisnog prediktora povišenih vrednosti MK, izdvojili su se: obim struka i cistatin C, s tim što je najveći uticaj na varijabilitet MK pokazao obim struka.

Objašnjenje za ovakav nalaz može biti u disfunkciji visceralnog masnog tkiva kod gojaznih, koji je medijator u nastanku i razvoju brojnih komorbiditeta – insulinske rezistencije, dijabetesa tip 2 i hipertenzije [7, 8]. Stanje hronične inflamacije niskog stepena, usko povezano sa visceralnom gojaznošću, može uticati na signalne puteve insulina putem supresije insulinskih receptora preko serinske fosforilacije supstrata insulinskih receptora [12]. Kako metabolički i hemodinamski efekti insulina dele zajedničke intraćelijske signalne puteve, inflamacija može simultano doprineti i insulinskoj rezistenciji i vaskularnoj disfunkciji (aktivaciji renin-angiotenzin-aldosteron sistema), sa posledičnom hipertenzijom.

Studije pokazuju da je redukcija visceralnog masnog tkiva povezana sa značajnim sniženjem nivoa MK, i da su i adiponektin i visceralno masno tkivo značajno korelirali sa MK [13]. Ovakav nalaz ukazuje na potencijalnu ulogu visceralnog masnog tkiva *per se* u regulaciji metabolizma purina i MK. Istraživanja, takođe, pokazuju da masno tkivo pokazuje povećanu ekspresiju ksantin-oksidaze (enzima koji katalizuje razgradnju hipoksantina i ksantina do MK) i pretpostavlja se da upravo hipoksija, koja nastaje u ovako izmenjenom masnom tkivu sa posledičnom disregulacijom adipocitokina i hroničnom inflamacijom niskog stepena, dovode do povećane ekspresije i aktivnosti ovog enzima, a samim tim i povećane produkcije MK od strane zrelih adipocita [6].

Takođe, studije na animalnim modelima pokazuju da inhibicija sinteze MK alopurinolom dovodi do smanjenja lokalnog inflamatornog

odgovora, smanjenja ekspresije inflamatornih citokina i povišenja nivoa adiponektina u krvi, zajedno sa smanjenjem insulinske rezistencije, kao i sniženja ekspresije leptina u visceralnom masnom tkivu [14].

Kim i saradnici [15] su pokazali da je nivo sMK pozitivno korelirao sa visceralnim, ali ne i supkutanim masnim tkivom kod pacijenata sa dijabetesom tip 2. Oni su dokazali i povezanost sMK sa nivoom triglicerida. Moguće objašnjenje za ovakav nalaz je povećana akumulacija masti u visceralnom masnom tkivu, povećan dotok slobodnih masnih kiselina putem portalne vene do jetre i povećanje sinteze lipoproteina veoma niske gustine, sa posledičnom hipertrigliceridemijom. To, takođe, ubrzava *de novo* sintezu NADPH u pentozofosfatnom putu što rezultira povećanom sintezom MK [16]. Naše istraživanje ne pronalazi korelaciju sMK sa lipidnim parametrima. Mogući razlog za takav nalaz je mala veličina uzorka. Nepostojanje povezanosti između sMK i lipida potvrdili su i neki drugi autori [9].

Međutim, pored povezanosti sMK sa hsCRP, naše istraživanje pokazuje pozitivnu korelaciju sMK sa RBP4 i sa cistatinom C, koji ispoljavaju visoku ekspresiju u humanim adipocitima [17, 18], što je još jedna potvrda povezanosti sMK, adipokina i inflamacije kod gojaznih osoba.

Kao dodatak svemu navedenom, istraživanja pokazuju [9] da je i kod normalno uhranjenih osoba (ITM<25kg/m²), prevalenca visceralne gojaznosti bila veća kod pacijenata sa gihtom, nego kod kontrolne grupe, uprkos nepostojanju razlike u ukupnom sadržaju masti između ove dve grupe ispitanika, sugerišući da visceralna gojaznost, nezavisno od generalizovane gojaznosti, doprinosi hiperurikemiji i patogenezi gihta.

Analizirajući nedostatke naše studije, možemo navesti da je naše istraživanje rađeno po tipu studije preseka i samim tim nema mogućnost utvrđivanja uzročno-posledičnih mehanizama povezanosti nivoa mokraćne kiseline, gojaznosti i inflamacije. Takođe, mali uzorak ispitanika u našoj studiji može uticati na validnost dobijenih rezultata. Pored toga,

poznato je da nivo MK varira u odnosu na brojne faktore. Jedan od bitnih faktora koji bi mogao uticati na vrednost MK, a koji nismo isključili pri formiranju ispitivane grupe, je uticaj ishrane. Stoga, za svako dalje zaključivanje o MK kod gojaznih žena u postmenopauzi, bilo bi preporučljivo uzeti u obzir i anketu ishrane.

Anamnestički utvrđeno odsustvo oboljenja koja bi mogla uticati na vrednosti MK, a koja smo naveli kao kriterijume za isključivanje ispitanika iz naše studije, ne isključuje mogućnost postojanja ovih oboljenja, s obzirom na to da ih nismo sve klinički i/ili biohemijski verifikovali.

Potrebne su buduće prospektivne studije, na velikom broju ispitanika, koje bi svojim metodološkim postupcima isključile faktore koji bi mogli dovesti do varijacija u nivou MK, kako bi utvrdile i razjasnile mehanizme povezanosti MK, kako sa gojaznošću, tako i sa gojaznošću indukovanom metaboličkim poremećajima kod žena u postmenopauzi.

ZAKLJUČAK

Bolje razumevanje mehanizama koji dovode do hiperurikemije i disfunkcije masnog tkiva u gojaznosti, kao što su poremećena regulacija adipocitokina i hronična inflamacija, te otkrivanje dodatnih terapijskih ciljeva može biti od velikog značaja u lečenju komplikacija gojaznosti.

LITERATURA

1. So A, Thorens B. Uric acid transport and disease. *J Clin Invest*, 2010; 120 (6): 1791–1799.
2. Kutzing M.K, Firestein B.L. Altered Uric Acid Levels and Disease States. *J Pharm Exp Ther*, 2008; 324: 1–7,
3. Sautin Y.Y, Johnson R.J. Uric acid: the oxidant-antioxidant paradox, *Nucleosides. Nucleic Acids*, 2008; 27 (6): 608–619.
4. Hayden M.R, Tyagi S.C. 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*, 2004; 1: 10.
5. Pasalic D, Marinkovic N, Feher-Turkovic L. Uric acid as one of the important factors in multifactorial disorders – facts and controversies. *Biochem Med*, 2012; 22 (1): 63–75.
6. Tsushima Y, Nishizawa H, Tochino Y, Nakatsuji H, Sekimoto R, Nagao H. et al. Uric acid secretion from adipose tissue and its increase in obesity. *J Biol Chem*, 2013; 288: 27138–27149.
7. Cao H. Adipocytokines in obesity and metabolic disease. *J Endocrinol*, 2014; 220: T47–T59.
8. Pereira S.S, Alvarez-Leite J.I. Low-Grade inflammation, obesity, and diabetes. *Curr Obes Rep*, 2014; 3 (4): 422–431.
9. Lee J, Lee J.Y, Lee J.H, Jung S.M, Suh Y.S, Koh J.H, et al. Visceral fat obesity is highly associated with primary gout in a metabolically obese but normal weighted population: a case control study. *Arthr Res Ther*, 2015; 17: 79.
10. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2013. *Diabetes Care*, 2013; 36 (Suppl 1): S11–S66.
11. Haffner S.M, Miettinen H, Stern M.P. The homeostasis model in the San Antonio Heart Study. *Diabetes Care*, 1997; 20: 1087–1092.
12. Tesauro M, Canale M.P, Rodia G, Di Daniele N, Lauro D, Scuteri A, et al. Metabolic syndrome, Chronic Kidney, and Cardiovascular Diseases: Role of Adipokines. *Card Res Pract*, 2011; 653182: 1–11.
13. Tamba S, Nishizawa H, Funahashi T, Okauchi Y, Ogawa T, Noguchi M, et al. Relationship between the serum uric acid level, visceral fat accumulation and serum adiponectin concentration in Japanese men. *Intern Med*, 2008; 47: 1175–1180.
14. Johnson R.J, Nakagawa T, Sanchez-Lozada G, Shafiu M, Sundaram S, Le M. Sugar, Uric Acid, and the Etiology of Diabetes and Obesity. *Diabetes*, 2013; 62 (10): 3307–3315.
15. Kim T.H, Lee S.S, Yoo J.H, Kim S.R, Yoo S.J, Song H.C, et al. The relationship between the regional abdominal adipose tissue distribution and the serum uric acid levels in people with type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr*, 2012; 4: 3.
16. Fabregat I, Revilla E, Machado A. Short-term control of the pentose phosphate cycle by insulin could be modulated by the NADPH/NADP ratio in rat adipocytes and hepatocytes. *Biochem Biophys Res Commun*, 1987; 146: 920–925.
17. Kelly K.R, Kashyap S.R, O'Leary V.B, Major J, Schauer P.R, Kirwan J.P. Retinol-binding Protein 4 (RBP4) Protein Expression Is Increased in Omental Adipose Tissue of Severely Obese Patients. *Obesity*, (Silver Spring) 2010; 18 (4): 663–666.
18. Naour N, Fellahi S, Renucci J.F, Poitou C, Rouault C, Basdevant A. et al. Potential Contribution of Adipose Tissue to Elevated Serum Cystatin C in Human Obesity. *Obesity*, 2009; 17: 2121–2126.