

## Факторы риска развития сахарного диабета 2-го типа у пациентов с подагрой: результаты проспективного исследования

Желябина О.В., Елисеев М.С., Глухова С.И., Чикина М.Н., Паневин Т.С.  
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва  
Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

На развитие сахарного диабета (СД) 2-го типа (СД2) у пациентов с подагрой могут влиять как общепринятые, так и непосредственно связанные с подагрой факторы риска (ФР).

**Цель** исследования — на основании данных многолетнего проспективного наблюдения выявить у пациентов с подагрой ФР развития СД2, в том числе непосредственно связанные с подагрой.

**Пациенты и методы.** В исследование включено 444 пациента с подагрой старше 18 лет (49 женщин, 395 мужчин), не имевших СД. Длительность наблюдения составляла от 2 до 8 лет. В качестве ФР СД2 рассмотрены: пол, возраст, отягощенная наследственность по СД2, ожирение, употребление алкоголя >20 ед. в неделю, недостаточная физическая нагрузка, несбалансированное питание, гипергликемия в анамнезе, ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия (АГ), хроническая сердечная недостаточность, прием гипотензивных препаратов, диуретиков, глюкокортикоидов (ГК), уратснижающая терапия, сывороточные уровни холестерина, триглицеридов, СРБ, мочевой кислоты (МК), глюкозы, креатинина, скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, наличие тофусов, >4 приступов подагры в год, ≥5 пораженных суставов за время болезни.

**Результаты и обсуждение.** СД2 развился у 108 (24,3%) пациентов. Эти пациенты были старше, имели отягощенную наследственность по СД, чаще получали антигипертензивную терапию, диуретики и ГК (49,1; 73,1; 27,8 и 47,2% соответственно), чем больные, у которых СД2 не возник (25,6; 50,5; 14,8 и 36,4% соответственно;  $p < 0,05$  для всех случаев). Кроме того, у пациентов с СД2 чаще выявлялись подкожные тофусы (59,3% против 30,0%;  $p = 0,001$ ), среди них было больше лиц (67,6% против 31,6%;  $p = 0,001$ ) с частыми приступами артрита (>4 приступов в год). Уровни МК >480 и 600 мкмоль/л также значимо чаще ( $p = 0,0002$ ) определялись у больных с СД2 (71,3 и 34,3% соответственно).

По данным логистической регрессии, факторами, увеличивающими риск возникновения СД2, были: наследственная отягощенность по СД, наличие гипергликемии в анамнезе, ИБС, АГ, прием ГК, гипотензивных препаратов, наличие тофусов, >4 обострений подагры в год. Прием фебуксостата и уровень МК <300 мкмоль/л ассоциировались с меньшим риском развития СД2.

**Заключение.** Возникновение СД2 при подагре связано не только с общеизвестными ФР, но и с гиперурикемией и микрокристаллическим воспалением. Терапия фебуксостатом ассоциируется с меньшим риском развития СД2.

**Ключевые слова:** подагра; сахарный диабет; мочевая кислота; гиперурикемия.

**Контакты:** Ольга Владимировна Желябина; [olga-sheliabina@mail.ru](mailto:olga-sheliabina@mail.ru)

**Для ссылки:** Желябина ОВ, Елисеев МС, Глухова СИ и др. Факторы риска развития сахарного диабета 2-го типа у пациентов с подагрой: результаты проспективного исследования. Современная ревматология. 2022;16(1):52–59. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-1-52-59

### Risk factors for type 2 diabetes mellitus in patients with gout: results from a prospective study

Zhelyabina O.V., Eliseev M.S., Glukhova S.I., Chikina M.N., Panevin T.S.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow  
34A, Kashirskoe shosse, Moscow 115522, Russia

The development of type 2 diabetes mellitus (DM) (DM2) in patients with gout can be influenced by both conventional and directly linked to gout risk factors (RFs).

**Objective:** to identify RFs for the development of DM2 in patients with gout, including those directly associated with gout, based on long-term prospective follow-up data.

**Patients and methods.** The study included 444 patients with gout older than 18 years (49 women, 395 men) who did not have DM. The follow-up period ranged from 2 to 8 years. The studied RFs for DM2 were: gender, age, family history of DM2, obesity, alcohol consumption >20 units per week, insufficient physical activity, unbalanced nutrition, history of hyperglycemia, coronary heart disease (CHD), arterial hypertension (AH), chronic heart failure, antihypertensive drugs, diuretics, glucocorticoids (GCs), urate-lowering therapy, serum levels of cholesterol, triglycerides, CRP, uric acid (UA), glucose, creatinine, glomerular filtration rate <60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, the presence of tophi, >4 attacks of gout per year, ≥5 affected joints during the disease.

**Results and discussion.** DM2 developed in 108 (24.3%) patients. These patients were older, had a family history of DM, more often received antihypertensive therapy, diuretics, and glucocorticoids (49.1; 73.1; 27.8 and 47.2%, respectively) than patients who did not develop DM2 (25.6; 50.5; 14.8 and 36.4%, respectively;  $p < 0.05$  for all cases). In addition, patients with DM2 were more likely to have subcutaneous tophi (59.3% versus 30.0%;  $p = 0.001$ ), among them there were more individuals (67.6% versus 31.6%;  $p = 0.001$ ) with frequent attacks of

arthritis (>4 attacks per year). UA levels >480 and 600  $\mu\text{mol/l}$  were also significantly more frequent ( $p=0.0002$ ) in patients with DM2 (71.3 and 34.3%, respectively).

According to logistic regression data, factors that increase the risk of developing DM2 were: family history of DM, a history of hyperglycemia, CHD, AH, intake of GCs, antihypertensive drugs, the presence of tophi, >4 exacerbations of gout per year. Febuxostat use and UA <300  $\mu\text{mol/L}$  were associated with a lower risk of DM2.

**Conclusion.** The occurrence of DM2 in gout is associated not only with well-known risk factors, but also with hyperuricemia and microcrystalline inflammation. Febuxostat therapy is associated with a lower risk of developing DM2.

**Keywords:** gout; diabetes; uric acid; hyperuricemia.

**Contact:** Olga Vladimirovna Zhelyabina; [olga-sheliabina@mail.ru](mailto:olga-sheliabina@mail.ru)

**For reference:** Zhelyabina OV, Eliseev MS, Glukhova SI, et al. 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

Распространенность сахарного диабета (СД) 2-го типа (СД2) в мире сравнима с неинфекционной эпидемией, при этом данное заболевание является одной из ведущих причин смерти [1]. Экспоненциальный рост заболеваемости СД связывают с увеличением доли стареющего населения, социально-экономическим развитием и урбанизацией, которые, в свою очередь, способствуют переходу на высококалорийное питание и снижению физической активности. Считается, что на развитие СД2 оказывают влияние качество/количество сна, курение, депрессия, сердечно-сосудистые заболевания, дислипидемия, артериальная гипертензия (АГ), старение, этническая принадлежность, отягощенный семейный анамнез по СД, недостаточная физическая активность и ожирение [2]. В последнее время активно обсуждаются и другие факторы риска (ФР), такие как воспаление и оксидативный стресс [3, 4], а также высокий уровень мочевой кислоты (МК) в сыворотке крови [2, 5].

Частота СД2 при подагре значительно выше, чем в популяции. Более того, ожирение, особенности питания, АГ, прием некоторых препаратов являются общими ФР развития и подагры, и СД2 [6, 7]. Несмотря на это, до настоящего времени не проводились проспективные исследования влияния микрокристаллического воспаления и терапии подагры на возникновение СД2.

**Цель работы** – на основании данных многолетнего проспективного наблюдения выявить ФР развития СД2 у пациентов с подагрой, в том числе непосредственно связанные с подагрой.

**Пациенты и методы.** В исследование включены пациенты с подагрой, обратившиеся в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», которые удовлетворяли критериям включения: возраст старше 18 лет; диагноз подагры, установленный по критериям S.L. Wallace и соавт. [8]; подписанное информированное согласие.

**Критериями неключения** являлись наличие СД; беременность.

Для диагностики СД2 использовали критерии ВОЗ 1999 г. [9]. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом.

Динамическое наблюдение осуществлялось не реже 1 раза в 2 года. Все данные заносили в индивидуальную регистрационную карту.

Во время визитов проводился сбор анамнеза, осмотр пациентов. Оценивались антропометрические параметры: рост, масса тела, окружность талии (ОТ), индекс массы тела (ИМТ) по формуле Кетле (отношение массы тела в килограммах к росту в метрах, возведенному в квадрат,  $\text{кг}/\text{м}^2$ ).

О наличии ожирения и его степени судили по ИМТ. Нормальным считали ИМТ от 18,5 до 24,99  $\text{кг}/\text{м}^2$ , избыточной массой тела – от 25 до 29,99  $\text{кг}/\text{м}^2$  и ожирением –  $\geq 30 \text{ кг}/\text{м}^2$  [10]. Абдоминальное ожирение (АО) диагностировали при ОТ  $\geq 94$  см у мужчин и  $\geq 80$  см у женщин. Учитывали наличие и количество подкожных тофусов, количество приступов подагры за прошедший год, число пораженных суставов за время болезни.

Лабораторные исследования включали определение сывороточного уровня глюкозы, креатинина, МК, высокочувствительного СРБ (вчСРБ), гликозилированного гемоглобина.

В качестве ФР развития СД2 рассмотрены: пол; возраст; наличие СД2 у родственников 1-й и 2-й линии родства; ИМТ  $\geq 25$  и  $\geq 30 \text{ кг}/\text{м}^2$ , ОТ  $\geq 80$  см у женщин и  $\geq 94$  см у мужчин; употребление алкоголя >20 ед. в неделю; недостаточная физическая нагрузка; несбалансированное питание; гипергликемия в анамнезе; сопутствующие заболевания – ишемическая болезнь сердца (ИБС), АГ, хроническая сердечная недостаточность (ХСН); прием антигипертензивных препаратов, диуретиков, глюкокортикоидов (ГК), уратснижающая (УСТ) и противовоспалительная терапия; уровень холестерина (ХС) сыворотки крови >5 ммоль/л, триглицеридов >2,25 ммоль/л, СРБ >5 мг/л, содержание глюкозы, креатинина, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин, а также клинические проявления подагры – тофусы, >4 приступов артрита в год, количество пораженных суставов за время болезни  $\geq 5$ , сывороточный уровень МК.

Статистическая обработка полученных данных проведена на персональном компьютере с использованием методов параметрической и непараметрической статистики прикладных программ Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США). Для качественных признаков представлены абсолютные и относительные величины (n, %), для количественных – медиана и интерквартильный интервал (Ме [25-й; 75-й перцентили]). При сравнении двух независимых групп по количественным признакам применяли критерий Манна–Уитни, по качественным –  $\chi^2$ . Взаимосвязь признаков оценивали с использованием критерия ранговой корреляции Спирмена (r). Проведен анализ логистической регрессии факторов, влияющих на риск развития СД2. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Исходно в исследование включено 444 пациента (49 женщин, 395 мужчин) с подагрой. За период наблюдения выбыли 39 больных, из них 34 по причине смерти, остальные отозвали информированное согласие. СД2 развился у 108 (24,3%) пациентов. Общая характеристика включенных в исследование больных представлена в таблице.

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Характеристика больных подагрой, включенных в исследование  
 Characteristics of patients with gout included in the study

Параметр	Всего пациентов (n=444)	СД2 (n=108)	Без СД2 (n=297)	p
Мужчины, n (%)	395 (89,0)	96 (88,9)	265 (89,2)	0,92
Возраст, годы, M±σ	51,18±11,73	52,84±10,96	49,72±11,95	0,02
Длительность наблюдения, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	5,66 [2,69; 7,64]	5,34 [2,19; 7,94]	6,02 [2,84; 7,7]	0,38
Длительность подагры, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	5,58 [1,62; 7,19]	5,14 [1,43; 7,0]	5,56 [1,89; 7,19]	0,55
Наличие тофусов, n (%)	176 (39,6)	64 (59,3)	89 (30,0)	0,001
>4 приступов в год, n (%)	181 (40,8)	73 (67,6)	94 (31,6)	0,001
≥5 пораженных суставов за время болезни, n (%)	339 (76,4)	86 (79,6)	220 (74,1)	0,25
Соблюдение гипопуриновой диеты, n (%)	88 (19,8)	27 (25,0)	53 (17,8)	0,11
Курение, n (%)	101 (22,7)	26 (24,1)	65 (21,9)	0,64
Употребление алкоголя >20 ед. в неделю	174 (39,2)	47 (43,5)	127 (42,8)	0,89
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , M±σ	29,97±4,8	30,11±5,03	30,03±4,77	0,89
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> n (%):				
≥25	380 (85,6)	95 (87,9)	252 (84,8)	0,43
≥30	213 (47,9)	54 (50)	146 (49,1)	0,88
АО, n (%)	253 (56,9)	96 (88,9)	264 (88,9)	0,99
СД у родственников, n (%):				
1-й линии	94 (21,2)	43 (39,8)	55 (18,5)	0,001
1-й и 2-й линии	99 (22,3)	53 (49,1)	76 (25,6)	0,0001
Недостаточная физическая активность, n (%)	327 (73,6)	80 (74,1)	196 (66,0)	0,12
Несбалансированное питание, n (%)	344 (77,5)	82 (75,9)	202 (68,0)	0,12
Прием гипотензивных препаратов, n (%)	361 (81,3)	79 (73,1)	150 (50,5)	0,0001
<b>Лабораторные показатели</b>				
вчСРБ, мг/л, Me [25-й; 75-й перцентили]	14,7 [4,9; 19,7]	13,33 [4,2; 18,8]	14,9 [4,9; 17,5]	0,74
вчСРБ ≥5 мг/л, n (%)	318 (71,6)	74 (68,5)	213 (71,7)	0,53
Глюкоза, ммоль/л, M±σ	5,42±0,82	5,33±0,8	5,5±0,8	0,2
ХС, ммоль/л, M±σ	5,65±1,37	5,5±1,3	5,7±1,4	0,22
ХС >5 ммоль/л, n (%)	302 (68,0)	70 (64,8)	205 (69,0)	0,42
Триглицериды >2,5 ммоль/л, n (%)	173 (39,0)	48 (44,4)	111 (37,4)	0,2
Креатинин, мкмоль/л, M±σ	101,53±31,15	100,9±28,15	101,6±32,7	0,85
СКФ <60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , n (%)	48 (10,8)	12 (11,1)	32 (10,8)	0,92
МК, мкмоль/л, M±σ	500,0±111,7	541,23±115,1	480,05±102,6	0,0001
МК, мкмоль/л, n (%):				
<300	90 (20,3)	13 (12,0)	77 (25,9)	0,003
>480	228 (51,4)	77 (71,3)	151 (50,8)	0,0002
>600	72 (16,2)	37 (34,3)	35 (11,8)	0,0002
<b>Сопутствующие заболевания, n (%)</b>				
ИБС	124 (27,9)	37 (34,3)	69 (23,2)	0,003
АГ	361 (81,3)	94 (87,0)	233 (78,5)	0,05
ХСН	51 (11,5)	12 (11,1)	27 (9,1)	0,54
ИМ	36 (8,1)	12 (11,1)	17 (5,7)	0,006
ОНМК	19 (4,3)	6 (5,6)	9 (3,0)	0,23
МКБ	210 (47,3)	61 (56,5)	149 (50,2)	0,26
<b>Прием лекарственных препаратов, n (%)</b>				
УСТ	290 (65,3)	76 (70,4)	214 (72,1)	0,74
Аллопуринол	280 (63,1)	73 (67,6)	190 (64,0)	0,5
Фебуксостат	46 (10,4)	7 (6,5)	41 (13,8)	0,042
Метформин	59 (13,3)	10 (9,3)	49 (16,5)	0,06

Параметр	Всего пациентов (n=444)	СД2 (n=108)	Без СД2 (n=297)	p
Канакинумаб	19 (4,3)	5 (4,6)	13 (4,4)	0,9
Диуретики	85 (19,1)	30 (27,8)	44 (14,8)	0,003
ГК	164 (36,9)	51 (47,2)	108 (36,4)	0,047

**Примечание.** ИМ – инфаркт миокарда; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; МКБ – мочекаменная болезнь

Как видно из представленных данных, пациенты, у которых за время наблюдения развился СД2, были старше, имелиотягощенную наследственность по СД, чаще получали антигипертензивную терапию, диуретики и ГК (49,1; 73,1; 27,8 и 47,2% соответственно), чем больные, у которых СД2 не выявлен (25,6; 50,5; 14,8 и 36,4% соответственно;  $p < 0,05$  для всех случаев). Кроме того, у пациентов с СД2 чаще имелись подкожные тофусы (59,3% против 30,0%;  $p = 0,001$ ), среди них было больше лиц (67,6% против 31,6%;  $p = 0,001$ ) с частыми приступами артрита (>4 приступов в год). Уровни МК >480 и 600 мкмоль/л также значимо чаще ( $p = 0,0002$ ) определялись у больных с СД2 (71,3 и 34,3% соответственно).

С целью выявления ассоциации между отдельными факторами и риском развития СД2 был применен логистический регрессионный анализ (см. рисунок, а, б).

Среди рассматриваемых ФР наиболее важное значение для развития СД2 имели отягощенная наследственность по СД (отношение шансов, ОШ 2,802; 95% доверительный интервал, ДИ 1,772–4,432); ИБС (ОШ 1,722; 95% ДИ 1,065–2,783); АГ (ОШ 1,844; 95% ДИ 0,986–3,449); прием ГК (ОШ 1,566; 95% ДИ 1,003–2,445) и антигипертензивных препаратов (ОШ 2,670; 95% ДИ 1,648–4,325).

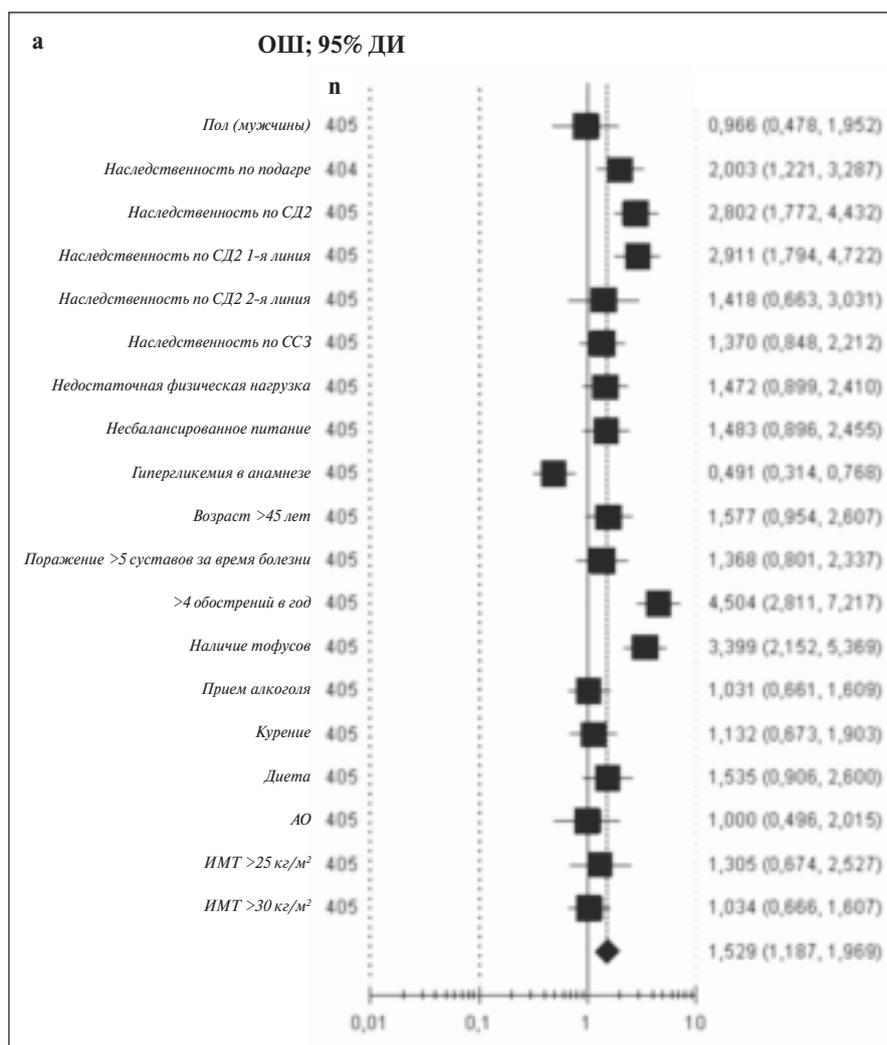
Из связанных с подагрой ФР наибольшее влияние на развитие СД2 оказывали: наличие тофусов (ОШ 3,399; 95% ДИ 2,152–5,369); >4 обострений артрита в год (ОШ 4,504; 95% ДИ 2,811–7,217), уровень МК >600 мкмоль/л (ОШ 3,901; 95% ДИ 2,293–6,637). Риск развития СД2 снижался при значении МК <300 мкмоль/л (ОШ 0,391; 95% ДИ 0,207–0,738).

**Обсуждение.** Влияние отягощенной наследственности по СД, возраста, гипергликемии, АГ на риск развития СД2 показано в ряде исследований [2, 11].

По нашим данным, пациенты с подагрой, у которых развился СД2, были значимо старше по сравнению с пациентами без СД. И хотя ранее возраст рассматривался как ФР возникновения СД, исследований независимого влияния этого параметра на развитие СД не проводилось [2]. Более того, В.С. Choi и F. Shi [12] пришли к выводу, что риск появления СД уве-

личивается с возрастом только при избыточной массе тела и снижается при умеренном уровне физической активности. Предполагается, что в состоянии хронического окислительного стресса, характерного для старения, активные формы кислорода участвуют в активации NF-κB, поддержании хронического воспаления, приводя к инсулинорезистентности (ИР) [13, 14].

Результаты настоящего исследования также показали, что у больных подагрой СД2 развивался в 2 раза чаще в случае наличия СД у родственников 1-й линии. Известно, что хотя генетические факторы играют более важную роль в патогенезе СД2, чем СД1 [15], они лишь частично определяют индивидуальную предрасположенность к СД2.



ФР развития СД2 при подагре (а). ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания  
RF for the development of DM2 in gout (a). CVD – cardiovascular disease

При отсутствии наследственной отягощенности риск развития данного заболевания может быть объяснен индивидуальной восприимчивостью к детерминантным факторам окружающей среды и различиями в реакциях на изменение образа жизни [16]. Поэтому считается, что глобальная эпидемия СД2 является в основном результатом изменений окружающей среды и образа жизни. При этом высококалорийная диета в сочетании с малоподвижным образом жизни рассматривается в ряду главных причин такой ситуации [17]. Оба фактора вносят весомый вклад в глобальную эпидемию ожирения, которая тесно связана с ростом заболеваемости СД2 [18]. В нашем исследовании избыточная масса тела и ожирение выявлены у 80 и 50% пациентов с подагрой соответственно, однако значимых различий в частоте СД2 между больными не обнаружено. В литературе представлены противоречивые данные о влиянии ожирения на риск возникновения СД2. Так, 13-летнее наблюдательное исследование, проведенное в США [19], показало, что исходное умеренное повышение ИМТ (27 кг/м<sup>2</sup>) сопровождалось примерно трехкратным уве-

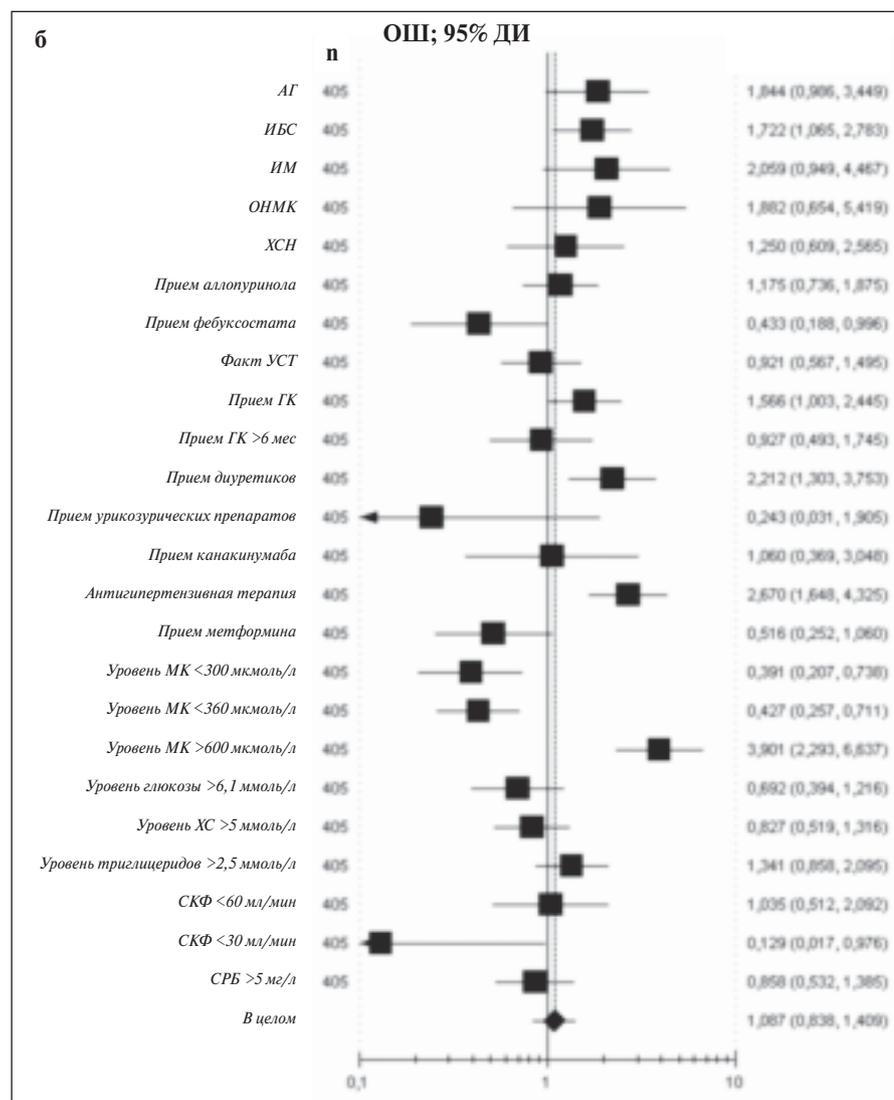
личением риска развития СД2. В то же время, по данным другого проспективного исследования, с высоким ИМТ было связано только 26% случаев увеличения риска появления СД2 [20]. Предполагается, что вклад высокого ИМТ в повышение риска развития СД2 меньше [21], чем АО [22–24], учитывая, что в мире наблюдается увеличение числа пациентов с АО [25]. В нашей работе АО было выявлено более чем у 80% пациентов, но этот факт не оказал значимого влияния на увеличение риска развития СД2, что может быть объяснено тесной взаимосвязью ожирения с другими факторами, такими как пол и возраст [26, 27].

Физические упражнения, несомненно, оказывают положительное воздействие на функцию β-клеток [28], хотя потери массы тела чаще всего не происходит [29]. Показано, что аэробные упражнения и тренировки с отягощениями независимо друг от друга благотворно влияют на профилактику СД2 [30]. У большинства наших пациентов (60%) отмечалась недостаточная физическая активность. При этом существенных различий в частоте развития СД2 между больными не отмечено. Хотя увеличение физической активности является

важным компонентом всех рекомендаций по профилактике СД2, низкую физическую активность нельзя считать независимым ФР его развития [2].

У пациентов с подагрой, у которых был выявлен СД2, чаще наблюдались такие ассоциированные с СД ФР, как ИБС и ИМ в анамнезе. Это согласуется с данными Е.Н. Yeung и соавт. [31], которые полагают, что наличие ССЗ в анамнезе приводит к возникновению СД2, способствуя формированию ИР. В то же время отрицательное влияние СД2 на риск развития ССЗ [32–34] также может быть причиной выявленной нами взаимосвязи.

Хотя проводится активная профилактика СД2, включающая повышение физической активности и пропаганду здорового питания, заболеваемость СД2 растет. По-видимому, кроме доказанных традиционных модифицируемых и немодифицируемых ФР, необходим поиск и других маркеров риска развития СД. Нами впервые была предпринята попытка определения ФР развития СД2, непосредственно связанных с подагрой. Так, у больных подагрой с СД2 значимо чаще выявлялись тофусы и приступы острого артрита, у них также был выше средний уровень МК, а риск появления СД возрастал при увеличении ее концентрации >300 мкмоль/л. Взаимосвязь МК с нарушениями углеводного обмена, ИР и СД2 давно известна [35], в том числе при подагре [36]. Высокий уровень МК в сыворотке крови приводит к вазоконстрикции, опосредованной оксидом азота, что вызывает нарушение захвата глюкозы мышцами, увеличение окис-



ФР развития СД2 при подагре (б)  
RF for the development of DM2 in gout (b)

лительного стресса и воспаления, снижение уровня адипонектина и, как следствие, гипергликемию и гибель  $\beta$ -клеток [37–42]. Т. Nakagawa и соавт. [43] показали, что уровень МК является значимым и независимым фактором прогнозирования гиперинсулинемии. Авторы отметили, что уровень МК в сыворотке крови  $\geq 5,5$  мг/дл связан с развитием гиперинсулинемии через 6 мес (ОШ 5,47; 90% ДИ 1,6–1,77) и 12 мес (ОШ 3,4; 90% ДИ 1,1–10,4). По данным других исследователей, уровень МК  $>370$  мкмоль/л был сопряжен с высоким риском развития СД (ОШ 1,68; 95% ДИ 1,22–2,30). Полагают, что снижение уровня МК может быть новым подходом к профилактике СД [44].

Несмотря на большое количество исследований, сведения о влиянии МК на углеводный обмен противоречивы. Согласно длительному наблюдению, у лиц молодого возраста имелась связь между высоким уровнем МК и развитием гиперинсулинемии, нарушением содержания глюкозы натощак и СД2 [45]. Сообщалось, что высокий уровень МК ассоциирован с развитием метаболического синдрома, но не СД2 [46–48]. Результаты менделевского рандомизированного исследования также показали, что повышенная концентрация МК является следствием неблагоприятного метаболического профиля, а гиперурикемия имеет ограниченную ценность в качестве терапевтической мишени для профилактики СД [49]. Однако, по нашим данным, касающимся УСТ и ее влияния на риск возникновения СД, у больных подагрой, принимавших фебуксостат, СД2 развивался реже. К таким же выводам пришли Y.J. Fang и соавт. [50]: пациенты, получавшие любую УСТ, имели более низкий риск развития СД2, чем пациенты, которым такая терапия не проводилась. Отсутствие подобной закономерности при приеме аллопуринола можно объяснить назначением доз, недостаточных для достижения целевого уровня МК, тогда как вероятность добиться целевого уровня МК при терапии фебуксостатом выше [51].

По-видимому, при подагре на риск развития СД2 влияет не только и не столько уровень МК, сколько микрокристаллическое воспаление. Повышенный уровень вЧСРБ отмечался более чем у 70% наших пациентов, причем как у страдавших СД2, так и у тех, у кого он не развился. В настоящее время доказана связь метаболического синдрома с патологической активацией врожденной иммунной системы. Таким образом, при СД2 нарушение секреции и действие инсулина обусловлено, по крайней мере частично, воспалением островков поджелудочной железы [52]. Изучение роли интерлейкина (ИЛ)  $1\beta$  в патогенезе СД2 показало, что он является медиатором апоптоза  $\beta$ -клеток, индуцированного глюкозой, а также может участвовать в контроле запасов инсулина поджелудочной железой. Таким образом, путь, по которому гипергликемия вызывает нарушение и потерю клеток, продуцирующих инсулин, имеет общие черты с иммуноопосредованными процессами [53]. ИЛ $1\beta$  – основной медиатор подагрического воспаления [54], а его медикаментозная блокада благоприятно влияет на клинические проявления подагры [55, 56].

По данным A. Vitale и соавт. [57], применение блокатора ИЛ1 при СД2 и подагре может положительно воздействовать на оба заболевания. Так, прием анакинры 100 мг/сут за несколько часов привел к быстрому и полному разрешению артрита, а через 6 мес – к лучшему контролю гликемии по сравнению с исходными уровнями глюкозы в крови натощак и гликозилированного гемоглобина.

**Заключение.** Полученные результаты позволяют сделать вывод, что развитие СД2 при подагре связано не только с общеизвестными ФР, но и с гиперурикемией и микрокристаллическим воспалением. Терапия фебуксостатом ассоциируется с меньшим риском развития СД2. Необходимы дальнейшие исследования для уточнения роли обмена уратов в целом и подагры в частности в развитии СД2.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Global Burden of Disease Study 2015. Global burden of disease study 2015 (GBD 2015) results. Seattle: Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), University of Washington; 2016. <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>.
2. Ismail L, Materwala H, Al Kaabi J. Association of risk factors with type 2 diabetes: A systematic review. *Comput Struct Biotechnol J*. 2021;19:1759–85. doi:10.1016/j.csbj.2021.03.003.
3. Lontchi-Yimagou E, Sobngwi E, Matsha TE, et al. Diabetes mellitus and inflammation. *Curr Diab Rep*. 2013 Jun;13(3):435–44. doi: 10.1007/s11892-013-0375-y.
4. Muriach M, Flores-Bellver M, Romero FJ, et al. Diabetes and the brain: oxidative stress, inflammation, and autophagy. *Oxid Med Cell Longev*. 2014;2014:102158. doi: 10.1155/2014/102158. Epub 2014 Aug 24.
5. Song Y, Liu X, Zhu X, et al. Increasing trend of diabetes combined with hypertension or hypercholesterolemia: NHANES data analysis 1999–2012. *Sci Rep*. 2016 Nov 2;6:36093. doi: 10.1038/srep36093.
6. Singh JA, Reddy SG, Kundukulam J. Risk factors for gout and prevention: a systematic review of the literature. *Curr Opin Rheumatol*. 2011 Mar;23(2):192–202. doi: 10.1097/BOR.0b013e3283438e13.
7. Liu Q, Gamble G, Pickering K, et al. Prevalence and clinical factors associated with gout in patients with diabetes and prediabetes. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Apr;51(4):757–9. doi: 10.1093/rheumatology/ker384. Epub 2011 Dec 16.
8. Wallace SL, Robinson H, Masi AT, et al. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout. *Arthritis Rheum*. 1977 Apr;20(3):895–900. doi: 10.1002/art.1780200320.
9. Alberti G. A desktop guide to Type 2 diabetes mellitus. European Diabetes Policy Group 1998–1999 International Diabetes Federation European Region. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 1999;107(7):390–420.
10. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 2000; 894:i–253.
11. Bellou V, Belbasis L, Tzoulaki I, et al. Risk factors for type 2 diabetes mellitus: An exposure-wide umbrella review of meta-analyses. *PLoS One*. 2018 Mar 20;13(3):e0194127. doi: 10.1371/journal.pone.0194127. eCollection 2018.
12. Choi BC, Shi F. Risk factors for diabetes mellitus by age and sex: results of the National Population Health Survey. *Diabetologia*. 2001 Oct;44(10):1221–31. doi: 10.1007/s001250100648.
13. Sarkar D, Lebedeva IV, Emdad L, et al. Human polynucleotide phosphorylase (hnpaseold-35): a potential link between aging and inflammation. *Cancer Res*. 2004 Oct 15;64(20):7473–8. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-04-1772..
14. Suastika K, Dwipayana P, Semadi MS, et al. Age is an important risk factor for type 2 diabetes mellitus and cardiovascular diseases. *Glucose Tolerance: Intech Open*; 2012. P. 67–76.
15. Yki-Jarvinen H. Pathogenesis of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet*. 1994 Jan 8;343(8889):91–5. doi: 10.1016/

- s0140-6736(94)90821-4.
16. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol*. 2018 Feb;14(2):88-98. doi: 10.1038/nrendo.2017.151. Epub 2017 Dec 8.
  17. Chatterjee S, Khunti K, Davies MJ. Type 2 diabetes. *Lancet*. 2017 Jun 3;389(10085):2239-51. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30058-2. Epub 2017 Feb 10.
  18. Ng M, Fleming T, Robinson M, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2014 Aug 30;384(9945):766-81. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60460-8. Epub 2014 May 29.
  19. Wang Y, Rimm EB, Stampfer MJ, et al. Comparison of abdominal adiposity and overall obesity in predicting risk of type 2 diabetes among men. *Am J Clin Nutr*. 2005 Mar;81(3):555-63. doi: 10.1093/ajcn/81.3.555.
  20. Hardoon SL, Morris RW, Thomas MC, et al. Is the recent rise in type 2 diabetes incidence from 1984 to 2007 explained by the trend in increasing BMI?: evidence from a prospective study of British men. *Diabetes Care*. 2010 Jul;33(7):1494-6. doi: 10.2337/dc09-2295. Epub 2010 Apr 22.
  21. Neeland IJ, Turer AT, Ayers CR, et al. Dysfunctional adiposity and the risk of prediabetes and type 2 diabetes in obese adults. *JAMA*. 2012 Sep 19;308(11):1150-9. doi: 10.1001/2012.jama.11132.
  22. Ballestri S, Zona S, Targher G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with an almost twofold increased risk of incident type 2 diabetes and metabolic syndrome. Evidence from a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016 May;31(5):936-44. doi: 10.1111/jgh.13264.
  23. Valenti L, Bugianesi E, Pajvani U, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: cause or consequence of type 2 diabetes? *Liver Int*. 2016 Nov;36(11):1563-1579. doi: 10.1111/liv.13185. Epub 2016 Jun 30.
  24. Sattar N, Gill JM. Type 2 diabetes as a disease of ectopic fat? *BMC Med*. 2014 Aug 26;12:123. doi: 10.1186/s12916-014-0123-4.
  25. Lao XQ, Ma WJ, Sobko T, et al. Overall obesity is leveling-off while abdominal obesity continues to rise in a Chinese population experiencing rapid economic development: analysis of serial cross-sectional health survey data 2002-2010. *Int J Obes (Lond)*. 2015 Feb;39(2):288-94. doi: 10.1038/ijo.2014.95. Epub 2014 May 26.
  26. Collaboration A.P.C.S. Body mass index and risk of diabetes mellitus in the asia-pacific region. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2006;15(2):127-33.
  27. Ohnishi H, Saitohi S, Takagii S, et al. Incidence of type 2 diabetes in individuals with central obesity in a rural Japanese population: the Tanno and Sobetsu study: response to Oda. *Diabetes Care*. 2006 Aug;29(8):1989. doi: 10.2337/dc06-0950.
  28. Li T, He S, Liu S, et al. Effects of different exercise durations on Keap1-Nrf2-ARE pathway activation in mouse skeletal muscle. *Free Radic Res*. 2015 Oct;49(10):1269-74. doi: 10.3109/10715762.2015.1066784. Epub 2015 Aug 11.
  29. Keating SE, Hackett DA, George J, et al. Exercise and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 2012 Jul;57(1):157-66. doi: 10.1016/j.jhep.2012.02.023. Epub 2012 Mar 10.
  30. Grøntved A, Rimm EB, Willett WC, et al. A prospective study of weight training and risk of type 2 diabetes mellitus in men. *Arch Intern Med*. 2012 Sep 24;172(17):1306-12. doi: 10.1001/archinternmed.2012.3138.
  31. Yeung EH, Pankow JS, Astor BC, et al. Increased risk of type 2 diabetes from a family history of coronary heart disease and type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2007 Jan;30(1):154-6. doi: 10.2337/dc06-1463.
  32. Laakso M. Hyperglycemia and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes*. 1999 May;48(5):937-42. doi: 10.2337/diabetes.48.5.937.
  33. Mazzone T, Chait A, Plutzky J. Cardiovascular disease risk in type 2 diabetes mellitus: insights from mechanistic studies. *Lancet*. 2008 May 24;371(9626):1800-9. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60768-0.
  34. Fox CS. Cardiovascular disease risk factors, type 2 diabetes mellitus, and the Framingham Heart Study. *Trends Cardiovasc Med*. 2010 Apr;20(3):90-5. doi: 10.1016/j.tcm.2010.08.001.
  35. Hu X, Rong S, Wang Q, et al. Association between plasma uric acid and insulin resistance in type 2 diabetes: A Mendelian randomization analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2021 Jan;171:108542. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108542. Epub 2020 Nov 21.
  36. Елисеев МС, Барскова ВГ. Нарушения углеводного обмена при подагре: частота выявления и клинические особенности. *Терапевтический архив*. 2010; 82(5):50-4. [Eliseev MS, Barskova VG. Disorders of carbohydrate metabolism in gout: frequency of detection and clinical features. *Terapevticheskiei arkhiv*. 2010; 82(5):50-4. (In Russ.)].
  37. Wardhana W, Rudijanto A. Effect of Uric Acid on Blood Glucose Levels. *Acta Med Indones*. 2018 Jul;50(3):253-6.
  38. Sautin YY, Nakagawa T, Zharikov S, et al. Adverse effects of the classic antioxidant uric acid in adipocytes: NADPH oxidase-mediated oxidative/nitrosative stress. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2007 Aug;293(2):C584-96. doi: 10.1152/ajpcell.00600.2006. Epub 2007 Apr 11.
  39. Corry DB, Eslami P, Yamamoto K, et al. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and oxidative stress via the vascular renin-angiotensin system. *J Hypertens*. 2008 Feb;26(2):269-75. doi: 10.1097/HJH.0b013e3282f240bf.
  40. Kanellis J, Kang DH. Uric acid as a mediator of endothelial dysfunction, inflammation, and vascular disease. *Semin Nephrol*. 2005 Jan;25(1):39-42. doi: 10.1016/j.semnephrol.2004.09.007.
  41. Johnson RJ, Nakagawa T, Sanchez-Lozada LG, et al. Sugar, uric acid, and the etiology of diabetes and obesity. *Diabetes*. 2013 Oct;62(10):3307-15. doi: 10.2337/db12-1814.
  42. Maedler K, Spinass GA, Lehmann R, et al. Glucose induces beta-cell apoptosis via upregulation of the Fas receptor in human islets. *Diabetes*. 2001 Aug;50(8):1683-90. doi: 10.2337/diabetes.50.8.1683.
  43. Nakagawa T, Tuttle KR, Short RA, et al. Hypothesis: fructose-induced hyperuricemia as a causal mechanism for the epidemic of the metabolic syndrome. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2005 Dec;1(2):80-6. doi: 10.1038/ncpneph0019.
  44. Dehghan A, van Hoek M, Sijbrands EJ, et al. High serum uric acid as a novel risk factor for type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2008 Feb;31(2):361-2. doi: 10.2337/dc07-1276. Epub 2007 Oct 31.
  45. Krishnan E, Pandya BJ, Chung L, et al. Hyperuricemia in young adults and risk of insulin resistance, prediabetes, and diabetes: a 15-year follow-up study. *Am J Epidemiol*. 2012 Jul 15;176(2):108-16. doi: 10.1093/aje/kws002. Epub 2012 Jul 2.
  46. Bandaru P, Shankar A. Association between Serum Uric Acid Levels and Diabetes Mellitus. *Int J Endocrinol*. 2011;2011:604715. doi: 10.1155/2011/604715. Epub 2011 Nov 2.
  47. Oda E, Kawai R, Sukumaran V, et al. Uric acid is positively associated with metabolic syndrome but negatively associated with diabetes in Japanese men. *Intern Med*. 2009; 48(20):1785-91. doi: 10.2169/internalmedicine.48.2426. Epub 2009 Oct 15.
  48. Nan H, Dong Y, Gao W, et al. Diabetes associated with a low serum uric acid level in a general Chinese population. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007 Apr;76(1):68-74. doi: 10.1016/j.diabres.2006.07.022. Epub 2006 Sep 11.
  49. Sluijs I, Holmes MV, van der Schouw YT, et al. A Mendelian Randomization Study of Circulating Uric Acid and Type 2 Diabetes. *Diabetes*. 2015 Aug;64(8):3028-36. doi: 10.2337/db14-0742. Epub 2015 Apr 27.
  50. Fang YJ, Chung YL, Lin CL, et al. Association between Gout, Urate-Lowering Therapy, and Risk of Developing Type 2 Diabetes Mellitus: A Nationwide Population-Based Retrospective Cohort Study. *Biomed Res Int*. 2020 Jul 28;2020:6358954. doi: 10.1155/2020/6358954. eCollection 2020.
  51. Becker MA, Schumacher HR, Espinoza LR, et al. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(2):R63. doi: 10.1186/ar2978. Epub 2010 Apr 6.
  52. Donath MY. Multiple benefits of targeting inflammation in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2016 Apr;59(4):679-82. doi: 10.1007/s00125-016-3873-z. Epub 2016 Feb 11.
  53. Maedler K, Sergeev P, Ris F, et al. Glu-

cose-induced beta cell production of IL-1beta contributes to glucotoxicity in human pancreatic islets. *J Clin Invest*. 2002 Sep;110(6):851-60. doi: 10.1172/JCI15318.

54. Martinon F, Petrilli V, Mayor A, et al. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature*. 2006 Mar 9;440(7081):237-41. doi: 10.1038/nature04516. Epub 2006 Jan 11.

55. Елисеев МС, Желябина ОВ, Мукагова МВ и др. Клинический опыт применения блокатора интерлейкина 1

канакинумаба у больных хронической тофусной подагрой: купирование артрита и профилактика обострений при назначении аллопуринола. Современная ревматология. 2015;9(2):16-22.

[Eliseev MS, Zhelyabina OV, Mukagova MV, et al. Clinical experience with the interleukin 1 blocker canakinumab in patients with chronic tophaceous gout: abolishment of arthritis and prevention of exacerbations when allopurinol is used. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(2):

16-22 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2015-2-16-22

56. So A, De Smedt T, Revaz S, et al. A pilot study of IL-1 inhibition by anakinra in acute gout. *Arthritis Res Ther*. 2007;9(2):R28. doi: 10.1186/ar2143.

57. Vitale A, Cantarini L, Rigante D, et al. Anakinra treatment in patients with gout and type 2 diabetes. *Clin Rheumatol*. 2015 May;34(5):981-4. doi: 10.1007/s10067-014-2601-7. Epub 2014 Apr 15.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

27.10.2021/17.12.2021/22.12.2021

#### Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Желябина О.В. <https://orcid.org/0000-0002-5394-7869>

Елисеев М.С. <https://orcid.org/0000-0003-1191-5831>

Глухова С.И. <https://orcid.org/0000-0002-4285-0869>

Чикина М.Н. <https://orcid.org/0000-0002-8777-7597>

Паневин Т.С. <https://orcid.org/0000-0002-5290-156X>