

# Развитие сахарного диабета 2-го типа при подагре

О.В. Желябина, М.С. Елисеев

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»  
115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology  
115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

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

**Contacts:**  
Olga Zhelyabina,  
[olga-sheliabina@mail.ru](mailto:olga-sheliabina@mail.ru)

**Поступила** 17.05.2021  
**Принята** 31.08.2021

Подагра — наиболее часто встречающийся у взрослых воспалительный артрит, распространенность которого продолжает увеличиваться в течение последних десятилетий. Подагра характеризуется гиперурикемией с обязательной кристаллизацией уратов и связанной с ней воспалительной реакцией, а также метаболическими эффектами, вызванными в том числе этими процессами. В частности, диагноз подагры ассоциируется с высоким риском нарушений углеводного обмена, превышающим популяционный в 2 раза: по разным данным, от 21 до 26% пациентов с подагрой имеют сахарный диабет 2-го типа (СД 2). Однако роль мочевой кислоты и уратснижающих препаратов в его развитии у таких больных изучена недостаточно. Обсуждается возможность влияния на риск развития СД 2 хронического воспаления, интерлейкина-1 $\beta$ , других провоспалительных цитокинов, гиперурикемии, ксантиоксидазы и других факторов, ассоциирующихся с подагрой. Возможно, уровень мочевой кислоты связан с СД 2 и другими метаболическими заболеваниями, вызывая патофизиологические изменения не только через воспаление, но и через окислительный стресс, повреждение эндотелия сосудов. Также предполагается, что подагра и СД 2 могут иметь общие генетические маркеры. Взаимосвязь нарушений пуринового и углеводного обменов является стимулом для поиска препаратов, обладающих положительным влиянием как на пуриновый, так и на углеводный обмен. Однако не ясно, какой уровень мочевой кислоты следует рассматривать в качестве фактора риска, а также остаются противоречивыми данные по влиянию на риск развития СД 2 препаратов, применяемых для лечения подагры.

**Ключевые слова:** подагра, сахарный диабет, мочевая кислота, гиперурикемия, инсулинорезистентность, аллопуринол, фебуксостат, уратснижающая терапия, сахароснижающая терапия

**Для цитирования:** Желябина ОВ, Елисеев МС. Развитие сахарного диабета 2-го типа при подагре. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(5):599–607.

## TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND GOUT

Olga V. Zhelyabina, Maxim S. Eliseev

Gout is the most common inflammatory arthritis in adults and has continued to increase in prevalence over the past decades. Gout is characterized by hyperuricemia with the obligatory crystallization of urates and an associated inflammatory reaction, as well as metabolic effects caused, among other things, by these processes. In particular, the diagnosis of gout is identified with a high risk of carbohydrate metabolism disorders, which is 2 times higher than the population risk: according to various sources, from 21 to 26% of patients with gout have type 2 diabetes mellitus (DM 2). However, the role of uric acid and urate-lowering drugs in its development in patients with gout remains controversial. The possibility of influencing the risk of developing diabetes mellitus type 2 of chronic inflammation, the activity of interleukin-1 $\beta$  and other pro-inflammatory cytokines, hyperuricemia, xanthine oxidase and other factors associated with gout is discussed. It is possible that the level of uric acid is associated with diabetes and other metabolic diseases, causing pathophysiological changes not only through inflammation, but also oxidative stress, damage to the vascular endothelium. It is also suggested that gout and DM 2 may share genetic markers. The interrelation of violations of purine and carbohydrate metabolism prompts the search for drugs that have a simultaneous positive effect on purine and carbohydrate metabolism. However, it is not clear what the level of uric acid should be considered as a risk factor, there are conflicting data on the possibility of reducing the risk of developing diabetes with various anti-gout therapies.

**Key words:** gout, diabetes mellitus, uric acid, hyperuricemia, insulin resistance, allopurinol, febuxostat, urate-lowering therapy, hypoglycemic therapy

**For citation:** Zhelyabina OV, Eliseev MS. Type 2 diabetes mellitus and gout. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(5):599–607 (In Russ.).  
**doi:** 10.47360/1995-4484-2021-599-607

## Введение

Несмотря на древнее происхождение и известность подагры, ее сложность и многообразие продолжают раскрываться в ходе каждого из проведенных исследований. Подагра представляет собой сочетание множества процессов: гиперурикемии (ГУ), кристаллизации уратов, воспалительной реакции и метаболических эффектов, вызванных этими механизмами [1]. Подагра все чаще признается серьезной проблемой здоровья населения, что связано с ее растущей распространенностью, частой ассоциацией с сопутствующими заболеваниями, влиянием на расходы системы здравоохранения и смертность.

Наличие коморбидной патологии существенно затрудняет ведение пациентов с подагрой и влияет на долгосрочный прогноз [2]. Связь подагры с сахарным диабетом 2-го типа (СД 2) была отмечена более ста лет назад, неоднократно подтверждалась, но продолжает вызывать много вопросов [3, 4]. По данным выборки в Национальном обследовании здоровья и питания США (NHANES, National Health and Nutrition Examination Survey) за 2007–2008 гг., 26% пациентов с подагрой имели СД 2 [5]. Р. Richette и соавт. в перекрестном многоцентровом исследовании 2763 пациентов с подагрой выявили, что 25% из них имеют СД 2 [6]. Повышенная

концентрация мочевой кислоты (МК) в сыворотке крови была связана с более высоким риском развития СД 2 в наблюдательных исследованиях. Метаанализ показал, что риск развития СД 2 возрастает на 6–17% при каждом увеличении концентрации МК на 59,48 мкмоль/л (1 мг/дл) [7]. Для объяснения связи подагры и СД 2 было предложено несколько гипотез, но единого мнения по данному вопросу пока нет [8, 9].

### Эпидемиология подагры и сахарного диабета 2-го типа

Подагра — самый распространенный воспалительный артрит во всем мире, поражающий около 5% населения среднего и пожилого возраста [10]. Заболеваемость подагрой за последние два десятилетия выросла более чем вдвое [11]. В США страдают подагрой 3,9% взрослого населения [12], в Великобритании — 2,49% [13], в Новой Зеландии, с учетом разделения по этническим группам (тихоокеанские островитяне, маори и европейцы), распространенность подагры составляла 7,63%, 6,06% и 3,24% соответственно [14]. Распространенность подагры в Европе колеблется в пределах 1–4% [15–17]. Распространенность не только подагры, но и ГУ в последние десятилетия также существенно возросла [18].

Параллельно увеличению распространенности подагры и ГУ происходит рост числа и других обменных заболеваний, среди которых все компоненты метаболического синдрома (МС), включая нарушения углеводного обмена [1]. Наряду с растущей распространенностью подагры глобальной проблемой общественного здравоохранения в XXI веке признан и СД 2. Согласно докладу Международной федерации диабета, общая распространенность СД 2 у взрослых в мире за 20 лет (1990–2010 гг.) увеличилась более чем в 2 раза [19]. Китай занимает первое место с наибольшим количеством больных СД 2 — 109,6 млн взрослых [20]. Частота выявления СД 2 в США в 2007 г. составляла 10,7% (23,5 млн) среди взрослых в возрасте от 20 лет и старше и 23,1% (12,2 млн) среди лиц в возрасте 60 лет и старше [21]. В Европе общая распространенность СД 2 колеблется от 2,9% в Ирландии до 10% в Португалии [22], в Российской Федерации — 5,4% [23].

R.J. Johnson и соавт. предполагают, что одновременное увеличение распространенности подагры и СД 2 не случайно, и хотя другие механизмы, безусловно, вносят свой вклад, высока вероятность того, что уровень МК в сыворотке может играть важную роль в развитии СД 2 [24]. Однако некоторые исследователи считают, что ГУ не является независимым фактором риска, а, скорее, служит суррогатным маркером для ряда заболеваний, таких как артериальная гипертензия (АГ), хроническая болезнь почек, СД 2 [25, 26]. Так, в проспективном исследовании Y. Taniguchi и соавт. ГУ была ассоциирована с развитием АГ, но не СД 2 [27].

### Пуриновый обмен и механизмы влияния гиперурикемии на углеводный обмен

В организме человека МК является конечным продуктом пуринового обмена. Пуриновые нуклеотиды разлагаются до гипоксантина и гуанина, которые могут быть переработаны и фосфорилированы в гипоксантиновые

нуклеотиды, в то время как основная часть метаболизируется с помощью фермента ксантин-дегидрогеназы/-оксидазы (КДО/КО) до конечного продукта — МК. Производство МК в первую очередь зависит от количества субстрата и активности КО [28]. МК вырабатывается в основном печенью, кишечником, мышцами, почками и стенкой сосудов. Нормальные значения МК сыворотки варьируют от 90 до 360 мкмоль/л у женщин и от 150 до 420 мкмоль/л у мужчин [29]. Концентрация в крови поддерживается за счет сложных регуляторных механизмов, которые контролируют продукцию и выведение МК. Повышенный уровень циркулирующей МК является следствием высокого потребления субстрата, увеличения производства, снижения почечной элиминации или сочетания этих механизмов [29]. Рацион, богатый животными белками (мясо, морепродукты), является основным экзогенным источником пуринов. Высокое потребление фруктозы — еще один внешний источник МК, связанный с употреблением пищи. Фруктоза превращается фруктокиназой в фосфат фруктозы 1, который снижает содержание клеточного фосфата и уровень циркулирующего аденозинтрифосфата (АТФ). Снижение концентрации внутриклеточного фосфата активирует аденозинмонофосфат (АМФ) дезаминазу, которая катализирует превращение АМФ в инозинмонофосфат и увеличивает уровень МК. У человекообразных не происходит полного окисления МК из-за отсутствия фермента уриказы, которая присутствует у других млекопитающих и превращает МК в растворимые соединения, свободно выводящиеся почками [30]. Наибольшая часть сывороточной МК представлена растворимой уратной солью. Когда концентрация МК превышает в среднем 408 мкмоль/л, она кристаллизуется в виде моноурата натрия (МУН). МК выводится почками (две трети) и желудочно-кишечным трактом (одна треть). ГУ — состояние, при котором концентрация МК в сыворотке крови превышает 360 мкмоль/л [29, 30].

Хотя прямая связь между уровнем МК и развитием СД 2 все еще остается спорным вопросом, есть некоторые доказательства, которые указывают на повреждение  $\beta$ -клеток поджелудочной железы под воздействием МК [31], развитие инсулинорезистентности (ИР) и, как следствие, СД 2. МК также может снижать секрецию инсулина, стимулированную глюкозой, и вызывать гибель  $\beta$ -клеток. Механизмы, лежащие в основе этих эффектов, включают влияние индуцированного МК окислительного стресса и воспаления в  $\beta$ -клетках. МК стимулирует экспрессию гена индуцибельной синтетазы оксида азота, что вызывает дисфункцию  $\beta$ -клеток. ГУ также часто является результатом недостаточной экскреции МК, и почечный клиренс уратов обратно пропорционален степени ИР [32].

Таким образом, ГУ может быть связана с риском развития СД 2 и других метаболических нарушений благодаря своей способности вызывать такие патофизиологические изменения, как воспаление, окислительный стресс, развитие ИР и эндотелиальной дисфункции [33].

### Воспаление

Потенциальная роль МК при хронических заболеваниях, в частности ее связь с МС и СД 2, всесторонне изучается, однако мнения ученых до сих пор противоречивы. В основе разногласий лежит вопрос о том, может

ли вещество, которое считается антиоксидантом, быть прооксидантным и провоспалительным. Независимая ассоциация развития СД 2 с подагрой как раз предполагает, что продолжающаяся воспалительная активность разной интенсивности у пациентов с подагрой не только при обострении, но и в ремиссии (низкоинтенсивное воспаление) может способствовать диабетогенному процессу [34]. Кристаллы МУН вызывают воспалительную реакцию после поглощения макрофагами, способствуя сборке и активации инфламмасомы NLRP3 путем рекрутирования адапторного белка и последующего вовлечения каспазы-1. После начальной олигомеризации внутри инфламмасомы мономеры адапторного белка могут далее собираться в высокомолекулярные олигомеры. Каспаза-1 активирует провоспалительные цитокины интерлейкин (ИЛ) 1 $\beta$  и ИЛ-18, расщепляя их соответствующие белки-предшественники, про-ИЛ-1 $\beta$  и про-ИЛ-18. При подагре высвобождение ИЛ-1 $\beta$  вызывает воспалительную реакцию, сопровождающуюся быстрым рекрутированием нейтрофилов к месту отложения кристаллов [35, 36].

Иммунные клетки пациентов с подагрой *ex vivo* демонстрировали более высокую экспрессию пути протеинкиназы, вызывающей фосфорилирование белков mTOR — процесс, который можно имитировать *in vitro*, стимулируя здоровые иммунные клетки (В-лимфоциты, моноциты, Т-лимфоциты) кристаллами МУН. Моноциты являются наиболее яркими экспрессорами mTOR. Показано, что моноциты, встречая кристаллы МУН, инициируют гибель клеток и высвобождают широкий спектр провоспалительных цитокинов [37].

Кроме того, ГУ стимулирует повышение уровня фактора некроза опухоли (ФНО)  $\alpha$ , активируя классический воспалительный путь. ФНО- $\alpha$  — это цитокин, первоначально известный своими провоспалительными свойствами, но он также оказывает влияние на метаболизм глюкозы и липидов. При низких концентрациях ФНО- $\alpha$  действует локально как регулятор иммунного воспалительного ответа (аутокринный и паракринный эффекты). При высоких концентрациях ФНО- $\alpha$  поступает в кровоток и действует как эндокринный фактор, связанный с ИР. ФНО- $\alpha$  вызывает увеличение высвобождения жирных кислот (ЖК) адипоцитами, приводя к повышению уровня свободных ЖК, ухудшая сигнализацию инсулина и ингибируя трансдукцию инсулинового сигнала, чем снижает секрецию инсулина [38, 39].

Повышенный уровень МК в крови способствует повышению уровня С-реактивного белка (СРБ) [40] и других провоспалительных соединений, например, цитокинов. Так, в исследовании, опубликованном в 2015 г., данные трех различных когорт пациентов с подагрой показали, что уровень циркулирующего ИЛ-8 был повышен во время острой и, что интересно, также во время межприступной фазы подагры. Высокий уровень циркулирующего ИЛ-8 у пациентов с подагрой ассоциировался также с развитием СД 2, выступая предиктором нарушений углеводного обмена [41]. Индуцированный кристаллами и другими цитокинами, такими как ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1, ИЛ-6 стимулирует синтез белка в острой фазе. Концентрация ИЛ-6 в плазме крови статистически значимо выше у лиц с ожирением и ИР. Высокая концентрация ИЛ-6 в плазме крови также является предиктором возникновения СД 2, однако влияние ИЛ-6 на метаболизм глюкозы до сих пор недостаточно изучено [42–44].

## Эндотелиальная дисфункция

Механизмы, вызывающие нарушение эндотелиальной функции, связанной с МК, сложны и не до конца выяснены. Согласно современным представлениям, эндотелий рассматривается как динамичный гетерогенный орган, выполняющий множество функций, в том числе секреторную, осуществляя синтез различных веществ, метаболическую, иммунную, а также регулирует процессы свертывания, адгезии тромбоцитов [45].

Предполагается, что МК является антиоксидантом во внеклеточной среде, внутри же клетки она оказывает прооксидантное действие, способствуя выработке активных форм кислорода (АФК) и повреждению внутренней стенки сосудов [45, 46].

Так, эндотелиальная функция обратно коррелирует с уровнями МК в сыворотке у пациентов с бессимптомной ГУ, а также с ГУ, связанной с АГ [47–49]. Снижение уровня МК с помощью ингибитора ксантиноксидазы (КО) улучшает функцию эндотелия у субъектов с бессимптомной ГУ, в том числе у пациентов с ГУ в сочетании с широким спектром состояний, включая СД 2, сердечную недостаточность или синдром апноэ во сне [49–52]. МК также снижает уровень оксида азота в культивируемых эндотелиальных клетках, вероятно, за счет индукции внутриклеточного окислительного стресса и воспаления [45].

В то же время в физиологических концентрациях МК является мощным антиоксидантом, способным поглощать АФК и пероксинитрит [53]. При экспериментальной почечной недостаточности наличие ГУ было связано с улучшением функции эндотелия [54]. У людей внутривенное введение МК улучшало функцию эндотелия, снижало окислительный стресс, вызванный физической нагрузкой, и увеличивало антиоксидантную способность организма [55]. Более того, низкий уровень МК, обусловленный снижением концентрации основного переносчика реабсорбции уратов (URAT1), связанным с мутацией потери функции гена *SLC22A12*, вызывает эндотелиальную дисфункцию [56]. Таким образом, МК может вызывать окислительный стресс, эндотелиальную дисфункцию, а также стимулировать сосудистое воспаление и фиброз в определенных условиях среды. Например, в присутствии нативных липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) МК проявляет антиоксидантные эффекты, но после окисления ЛПНП оказывает прооксидантное действие [57].

Было выявлено, что не только МК связана с ИР и представляет собой независимый предиктор развития СД 2, но и патофизиологические механизмы, обусловленные МС, могут вызывать ГУ [58]. Гиперинсулинемия, связанная с МС, увеличивает реабсорбцию уратов в проксимальных канальцах почек, увеличивая уровень МК в сыворотке [59]. Дисфункция жировой ткани при ожирении может быть связана с повышенной активностью КО и синтезом МК [60], что приводит к окислительному стрессу, хроническому воспалению и поражению сосудов. Эндотелиальная дисфункция, повышенная выработка конечных продуктов гликирования, вызывающих увеличение образования жесткого коллагена, воспаление и активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, — основные механизмы, которые могут способствовать развитию артериальной жесткости при СД 2 [61]. Взаимосвязь между МК и артериальной жесткостью



у пациентов с СД 2 и МК была изучена в нескольких работах. J. Zhang и соавт., наблюдавшие больных мужского пола с впервые диагностированным СД 2, показали, что МК является независимым предиктором повышения как центральной, так и периферической артериальной жесткости [62]. И, напротив, J.M. Wijnands и соавт., которые анализировали данные 614 взрослых из Маастрихтского исследования со средним возрастом  $58,7 \pm 8,5$  года (23,2% из них страдали СД 2), не выявили независимой связи уровня сывороточной МК с ригидностью аорты, сонной или бедренной артерии после поправки на классические сердечно-сосудистые факторы риска у пациентов с СД 2 и без него [63].

### Окислительный стресс

Окислительный стресс возникает в результате образования АФК, которые генерируются различными путями, с участием КО, никотинамидадениндинуклеотидфосфата, восстановленной оксидазы и митохондриальных респираторных ферментов. Избыток МК, оказывая проокислительное действие в сосудистой ткани, приводит к увеличению выработки АФК и развитию воспаления. Опосредованное МК стресс-индуцированное перекисное окисление липидов, повреждение ДНК и активация воспалительных факторов в конечном итоге приводят к гибели клеток сосудов [45]. Окислительный стресс также может влиять на экспрессию гена инсулина, вызывая снижение секреции инсулина. Показано как *in vivo*, так и *in vitro*, что МК индуцирует ИР и нарушает инсулиновую сигнализацию через путь, связанный с образованием АФК [64]. Известно, что и в патогенезе СД 2 имеют значение повышенный окислительный стресс и повреждение клеток. U.R. Kuppasamy и соавт. сообщают, что пациенты с СД 2 имеют значительно повышенный уровень КО, сопровождающийся снижением содержания антиоксидантных ферментов по сравнению с пациентами без СД 2. Кроме того, выявлена положительная связь между уровнем гликированного гемоглобина и активностью КО [65]. M.C. Desco и соавт. сообщают, что КО играет важную роль в генерации свободных радикалов при СД 2 и что активность КО увеличивается в печени и плазме животных с диабетом. КО генерирует супероксиды, которые под действием супероксиддисмутазы превращаются в перекись водорода. Она может затем образовывать мощный гидроксильный радикал в присутствии окислительно-восстановительных ионов, таких как ионы двухвалентного и одновалентного железа; это может ускорить повреждение клеток и сосудов, что приводит к сосудистым осложнениям СД 2 [66].

### Инсулинорезистентность

ИР — снижение чувствительности тканей к действию инсулина, ведущее к снижению синтеза гликогена, активации гликогенолиза и глюконеогенеза. ИР в процессе эволюции служила механизмом приспособления в связи с чередованием периодов насыщения и голода [67]. В ее развитии, помимо факторов внешней среды, принимают участие и эндогенные причины. Изучается в том числе и роль МК.

Точный механизм ИР, вызванной МК, еще не ясен, но предложено две гипотезы для возможного объясне-

ния механизма развития. Согласно первой, МК ингибирует индуцированное инсулином фосфорилирование эндотелиальной синтетазы оксида азота (eNOS) и последующее производство оксида азота (NO), тем самым способствуя формированию ИР [68]. Вторая гипотеза предполагает, что МК влияет на адипоциты, повышая активность провоспалительных факторов и подавляя сенситизаторы инсулина и противовоспалительные факторы [69]. Кроме того, при ожирении изменение баланса адипокинов сопровождается повышением уровня резистина и снижением содержания адипонектина, что приводит к ИР. Связь между ГУ и ИР может быть опосредована повышением уровня триглицеридов (ТГ) в плазме крови. Гипертриглицеридемия, развившаяся на фоне ИР, способствует изменению состава липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Нарушение липидного обмена у лиц с более высоким уровнем МК может приводить к повышению концентрации инсулина натощак и после приема пищи, увеличению печеночного индекса ИР, а также снижению чувствительности к инсулину скелетных мышц и печени [70]. Y. Hu и соавт. было выявлено, что уровень МК положительно коррелировал с секрецией инсулина и индексом ИР у пациентов мужского пола [70].

Печень наряду с поджелудочной железой играет важную роль в развитии нарушений углеводного обмена, являясь основным местом глюконеогенеза. Предполагается, что ураты, ингибируя фермент аденозинмонофосфаткиназу, способствуют глюконеогенезу, и несколько исследований подтверждают правдоподобность этой гипотезы. У крыс воздействие диеты с высоким содержанием фруктозы вызывает гипергликемию, ИР и повышение уровня инсулина в сыворотке крови, а также увеличение содержания МК в сыворотке крови [71].

Индукцированная МК активация инфламмосомы NLRP3 увеличивает накопление жира в клетках печени, вызывая развитие стеатоза печени и ИР [72]. Интересно, что, помимо провоспалительного действия, ИЛ-1 способствует снижению функциональной активности и развитию апоптоза панкреатических  $\beta$ -клеток, что обуславливает формирование ИР [73].

Таким образом, причину развития ИР определить трудно из-за разнообразного набора факторов, связанных с этим состоянием. Действуют ли все известные факторы в рамках общего механизма влияния на инсулин или ИР представляет собой совокупность отдельных метаболических нарушений на уровне клеток, пока точно не установлено. В данном случае, скорее, применим комплексный подход выявления факторов, которые могут объединяться в несколько моделей ИР.

### Генетика

Генетические факторы играют важную роль в патогенезе подагры и регуляции уровня МК. Также предполагается, что подагра и СД 2 имеют общие генетические маркеры. По данным H.M. Lai и соавт., СД 2 является наиболее значимым ассоциированным с подагрой заболеванием, и взаимозависимое влияние подагры и СД 2 способствует увеличению числа случаев этих болезней. Причем при анализе данных были исключены такие факторы риска, как ожирение и потребление алкоголя [74]. Возможный механизм, лежащий в основе связи между ГУ и риском СД 2, может

возникать на почечном уровне. Например, гены уратных транспортеров (переносчиков уратов) *SLC2A9* (solute carrier family 2, member 9) и *ABCG2* (ATP-binding cassette, family G) модулируют почечный гомеостаз уратов, отвечая за их реабсорбцию и экскрецию, а также отвечают за связь ГУ и СД 2 [75].

Тем не менее, в некоторых исследованиях сообщалось, что уровень МК в сыворотке крови генетически не связан с СД 2. Например, I. Sluijs и соавт. в рандомизированном исследовании European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC), которое проводилось для изучения взаимосвязи между генетическими факторами, образом жизни и риском СД 2, изучали генетическую шкалу с 24 локусами, ассоциированными с МК. Было обнаружено повышение риска развития СД 2 на 20% при увеличении уровня МК на каждые 59,48 мкмоль/л. Однако анализ переменных не подтвердил эту связь и не выявил доказательств причинного влияния циркулирующей МК на риск СД 2 [8].

### **Подагра у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа**

Между СД 2 и подагрой существует сложная взаимосвязь. С одной стороны, наличие СД 2 может ассоциироваться с повышенным риском подагры у данной группы пациентов из-за сопутствующих заболеваний, таких как АГ, ожирение и МС, являющихся факторами риска обоих заболеваний [76]. С другой стороны, некоторые патофизиологические механизмы СД 2 могут уменьшать риск возникновения подагры, например, за счет снижения интенсивности воспалительной реакции и урикозурического эффекта глюкозурии — при гипергликемии увеличивается выведение МК. Так, результаты метаанализа G. Rodríguez и соавт. показали, что пациенты с СД 2 имели значительно более низкий риск развития подагры [77].

### **Уратснижающая терапия. Влияние на углеводный обмен**

ГУ является известным независимым фактором риска увеличения смертности при СД 2, и есть все основания полагать, что уровень МК сыворотки крови является потенциальной терапевтической мишенью у лиц с МС и СД 2. Наличие взаимосвязи ГУ и СД 2 позволяет говорить о целесообразности поиска препаратов, обладающих сочетанным положительным влиянием на пуриновый и углеводный обмены.

При СД 2 повышенный окислительный стресс может быть обусловлен более высокой активностью КО. Несмотря на доказательства того, что активность КО и/или ГУ могут быть связаны с риском СД 2, в работах по изучению эффективности ингибиторов КО при ИР и СД 2 получены противоречивые результаты. Предполагается, что прием аллопуринола может способствовать улучшению чувствительности к инсулину и снижению уровня глюкозы в крови. Активность КО была связана с увеличением образования АФК в условиях гипергликемии: показано, что аллопуринол предотвращал этот эффект [78]. В проспективном исследовании группы пациентов с ГУ, наблюдаемых в течение 4 лет, у принимающих аллопуринол отмечалось снижение не только уровня МК в сыворотке крови, но и концентрации глюкозы в крови на-

тошак, а также систолического артериального давления. Однако у пациентов, имевших спонтанное повышение содержания МК в сыворотке и не принимавших аллопуринол, не наблюдалось значительного изменения уровня глюкозы в плазме крови натощак, что позволяет предположить, что эффект аллопуринола, возможно, не был напрямую связан со снижением уровня МК в сыворотке крови [79].

Так, при лечении 41 пациента с СД 2 (пациенты были случайным образом распределены в группы, принимающие аллопуринол 100 мг или плацебо 3 раза в день в течение 14 дней) не наблюдалось значительного снижения уровня глюкозы в крови натощак или концентрации гликированного гемоглобина ни в одной из групп [80]. Наконец, исследование с использованием базы данных национального медицинского страхования Тайваня показало прямую и дозозависимую связь между употреблением аллопуринола и риском развития СД 2 [81].

По данным A. Slobodnick и соавт., использование аллопуринола не сопровождалось снижением заболеваемости СД 2 при подагре. Не было обнаружено связи с заболеваемостью СД 2 и после стратификации использования аллопуринола по дозе или по показателям приверженности терапии. Кроме того, риск развития СД 2 не коррелировал с исходным уровнем или изменением уровня МК в сыворотке крови [82].

Тем не менее, клинические исследования доказали, что ингибиторы КО, аллопуринол и фебуксостат, не только эффективно снижают концентрацию МК в сыворотке крови, но и сдерживают прогрессирование диабетической болезни почек [83]. Y. Mizuno и соавт. изучали грызунов, страдающих ожирением и диабетом: две группы мышей получали питьевую воду с фебуксостатом (15 мкг/мл) или без него в течение 12 недель. Интересно отметить, что уровни провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и др.), которые были повышены в ткани почек мышей с диабетом, снижались после введения фебуксостата, что, вероятно, подтверждает наличие защитного эффекта ингибиторов КО, предотвращающего развитие диабетической нефропатии, связанного с подавлением воспаления и не зависящего от уровня глюкозы. Также фебуксостат статистически значимо улучшал чувствительность к инсулину и толерантность к глюкозе [84].

### **Сахароснижающая терапия. Влияние на пуриновый обмен**

Перспективным представляется изучение свойств препаратов для лечения СД 2, направленных на снижение уровня МК.

Существует предположение, что влияние ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2) на уровень МК можно объяснить способностью увеличивать экскрецию МК с мочой [85]. Взрослые с СД 2, которым был назначен иНГЛТ-2, имели более низкую частоту возникновения подагры, чем те, кто получал агонист рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 [86].

У ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) также было выявлено влияние на обмен МК. Вилдаглиптин снижал уровень МК у пациентов с СД 2 [87]. Линаглиптин оказывал влияние на пуриновый обмен через двойной механизм, ингибируя активность ДПП-4

и ее связывание с аденозиндезаминазой (АДА) с последующим повышением уровня аденозина и снижением доступности субстратов для КО, а также непосредственно ингибируя активность КО благодаря наличию в химической структуре пуринового кольца, причем не только у пациентов с СД 2, но и у здоровых добровольцев [88].

Метформин, наиболее часто используемый препарат из группы бигуанидов, обладает сахароснижающим, антилипидемическим и инсулинсенсбилизирующим свойствами, а также подавляет воспаление, снижает уровень МК и сердечно-сосудистый риск, характерный для пациентов с подагрой [89]. Имеются доказательства плейотропных эффектов и противовоспалительной активности метформина, в основном опосредованной 5'-аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназой (АМПК) через различные механизмы [90]. Ингибирование mTOR метформином влияет на воспаление, вызванное кристаллами МУН, и гибель клеток при подагре, что позволяет предположить целесообразность его применения при подагре [91]. Еще 15 лет назад было показано, что у пациентов с подагрой 6-месячная терапия метформином положительно влияла на уровни глюкозы, инсулина, холестерина ЛПВП, ЛПНП и МК [92, 93]. Отсутствие проспективных плацебо-контролируемых исследований

не позволяет ревматологам назначать метформин при ревматических заболеваниях. Однако часть больных ревматического профиля в настоящее время может получить пользу от метформина — например, пациенты с сопутствующим ожирением и СД 2, двумя состояниями, тесно связанными с подагрой.

Несомненно, необходимо больше прицельных исследований для определения причинно-следственных связей нарушений пуринового и углеводного обменов. Подтверждение связи ГУ и СД 2, выявление уровня МК, при котором риск развития СД 2 увеличивается, могут способствовать разработке методов первичной профилактики СД 2.

#### Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

#### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Thottam GE, Krasnokutsky S, Pillinger MH. Gout and metabolic syndrome: A tangled web. *Curr Rheumatol Rep*. 2017;19(10):60. doi: 10.1007/s11926-017-0688-y
- Rothenbacher D, Primates P, Ferreira A, Cea-Soriano L, Rodríguez LA. Frequency and risk factors of gout flares in a large population-based cohort of incident gout. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(5):973-981. doi: 10.1093/rheumatology/keq363
- Quan H, Sundararajan V, Halfon P, Fong A, Burnand B, Luthi JC, et al. Coding algorithms for defining comorbidities in ICD-9-CM and ICD-10 administrative data. *Med Care*. 2005;43(11):1130-1139. doi: 10.1097/01.mlr.0000182534.19832.83
- Richette P, Perez-Ruiz F, Doherty M, Jansen TL, Nuki G, Pascual E, et al. Improving cardiovascular and renal outcomes in gout: What should we target? *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10(11):654-661. doi: 10.1038/nrrheum.2014.124
- Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Comorbidities of gout and hyperuricemia in the US general population: NHANES 2007–2008. *Am J Med*. 2012;125(7):679-687.e1. doi: 10.1016/j.amjmed.2011.09.033
- Richette P, Clerson P, Périssin L, Flipo RM, Bardin T. Revisiting comorbidities in gout: a cluster analysis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(1):142-147. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203779
- Ly Q, Meng XF, He FF, Chen S, Su H, Xiong J, et al. High serum uric acid and increased risk of type 2 diabetes: A systemic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS One*. 2013;8(2):e56864. doi: 10.1371/journal.pone.0056864
- Sluijs I, Holmes MV, van der Schouw YT, Beulens JW, Asselbergs FW, Huerta JM, et al. A Mendelian Randomization Study of circulating uric acid and type 2 diabetes. *Diabetes*. 2015;64(8):3028-3036. doi: 10.2337/db14-0742
- Tsouli SG, Liberopoulos EN, Mikhailidis DP, Athyros VG, Elisaf MS. Elevated serum uric acid levels in metabolic syndrome: an active component or an innocent bystander? *Metabolism*. 2006;55(10):1293-1301. doi: 10.1016/j.metabol.2006.05.013
- Bardin T, Richette P. Impact of comorbidities on gout and hyperuricaemia: An update on prevalence and treatment options. *BMC Med*. 2017;15(1):123. doi: 10.1186/s12916-017-0890-9
- Roddy E, Choi HK. Epidemiology of gout. *Rheum Dis Clin North Am*. 2014;40(2):155-175. doi: 10.1016/j.rdc.2014.01.001
- Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: The National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2008. *Arthritis Rheum*. 2011;63(10):3136-3141. doi: 10.1002/art.30520
- Kuo CF, Grainge MJ, Mallen C, Zhang W, Doherty M. Rising burden of gout in the UK but continuing suboptimal management: A nationwide population study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(4):661-667. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204463
- San Gabriel DED, Slark J. The association of gout with an increased risk of hypertension and diabetes mellitus among stroke survivors in New Zealand: A cross-sectional study using routinely collected electronic health data. *JRSM Cardiovasc Dis*. 2019;8:2048004019863239. doi: 10.1177/2048004019863239
- Richette P, Flipo RN, Patrikos DK. Characteristics and management of gout patients in Europe: Data from a large cohort of patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19(4):630-639.
- Bardin T, Bouée S, Clerson P, Chalel G, Flipo RM, Lioté F, et al. Prevalence of gout in the adult population of France. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68(2):261-266. doi: 10.1002/acr.22660
- Trifirò G, Morabito P, Cavagna L, Ferrajolo C, Pecchioli S, Simonetti M, et al. Epidemiology of gout and hyperuricaemia in Italy during the years 2005–2009: A nationwide population-based study. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(5):694-700. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201254
- Reuss-Borst MA. Hyperurikämie. Wann und wie behandeln? [Hyperuricemia. When and how to treat?]. *Internist (Berl)*. 2016;57(2):194-201. doi: 10.1007/s00108-015-0001-y
- Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. 2012;380(9859):2224-2260. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61766-8
- Xu Y, Wang L, He J, Bi Y, Li M, Wang T, et al. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults. *JAMA*. 2013;310(9):948-959. doi: 10.1001/jama.2013.168118
- CDC. National diabetes statistics report, 2017. Atlanta, GA:US Department of Health and Human Services, CDC;2017.



- URL: <https://www.cdc.gov/diabetes/pdfs/data/statistics/national-diabetes-statistics-report.pdf> (Accessed: 6th February 2021).
22. International Diabetes Federation. IDF diabetes atlas; 8<sup>th</sup> ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2017.
  23. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Галстян ГР. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный диабет*. 2016;19(2):104–112. [Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR. Prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *Diabetes Mellitus*. 2016;19(2):104–112 (In Russ.)]. doi: 10.14341/DM2004116–17
  24. Johnson RJ, Tittle S, Cade JR, Rideout BA, Oliver WJ. Uric acid, evolution and primitive cultures. *Semin Nephrol*. 2005;25(1):3–8. doi: 10.1016/j.semnephrol.2004.09.002
  25. Culleton BF, Larson MG, Kannel WB, Levy D. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: The Framingham Heart Study. *Ann Intern Med*. 1999;131(1):7–13. doi: 10.7326/0003-4819-131-1-199907060-00003
  26. Moriarty JT, Folsom AR, Iribarren C, Nieto FJ, Rosamond WD. Serum uric acid and risk of coronary heart disease: Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Ann Epidemiol*. 2000;10(3):136–143. doi: 10.1016/s1047-2797(99)00037-x
  27. Taniguchi Y, Hayashi T, Tsumura K, Endo G, Fujii S, Okada K. Serum uric acid and the risk for hypertension and type 2 diabetes in Japanese men: The Osaka Health Survey. *J Hypertens*. 2001;19(7):1209–1215. doi: 10.1097/00004872-200107000-00005
  28. Sochett EB, Cherney DZ, Curtis JR, Dekker MG, Scholey JW, Miller JA. Impact of renin angiotensin system modulation on the hyperfiltration state in type 1 diabetes. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(6):1703–1709. doi: 10.1681/ASN.2005080872
  29. Maiuolo J, Oppedisano F, Gratteri S, Muscoli C, Mollace V. Regulation of uric acid metabolism and excretion. *Int J Cardiol*. 2016;213:8–14. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.08.109
  30. El Ridi R, Tallima H. Physiological functions and pathogenic potential of uric acid: A review. *J Adv Res*. 2017;8(5):487–493. doi: 10.1016/j.jare.2017.03.003
  31. Ghasemi A. Uric acid-induced pancreatic  $\beta$ -cell dysfunction. *BMC Endocr Disord*. 2021;21(1):24. doi: 10.1186/s12902-021-00698-6
  32. Facchini F, Chen YD, Hollenbeck CB, Reaven GM. Relationship between resistance to insulin-mediated glucose uptake, urinary uric acid clearance, and plasma uric acid concentration. *JAMA*. 1991;266(21):3008–3011.
  33. Fang J, Alderman MH. Serum uric acid and cardiovascular mortality the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971–1992. National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*. 2000;283(18):2404–2410. doi: 10.1001/jama.283.18.2404
  34. Liu J, Tao L, Zhao Z, Mu Y, Zou D, Zhang J, et al. Two-year changes in hyperuricemia and risk of diabetes: A five-year prospective cohort study. *J Diabetes Res*. 2018;2018:6905720. doi: 10.1155/2018/6905720
  35. Chen CJ, Shi Y, Hearn A, Fitzgerald K, Golenbock D, Reed G, et al. MyD88-dependent IL-1 receptor signaling is essential for gouty inflammation stimulated by monosodium urate crystals. *J Clin Invest*. 2006;116(8):2262–2271. doi: 10.1172/JCI28075
  36. Chaudhary K, Malhotra K, Sowers J, Aroor A. Uric acid – key ingredient in the recipe for cardiorenal metabolic syndrome. *Cardiorenal Med*. 2013;3(3):208–220. doi: 10.1159/000355405
  37. Vazirpanah N, Ottria A, van der Linden M, Wichers CGK, Schuiveling M, van Lochem E, et al. mTOR inhibition by metformin impacts monosodium urate crystal-induced inflammation and cell death in gout: A prelude to a new add-on therapy? *Ann Rheum Dis*. 2019;78(5):663–671. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214656
  38. Maahs DM, Caramori L, Cherney DZ, Galecki AT, Gao C, Jalal D, et al. Uric acid lowering to prevent kidney function loss in diabetes: The preventing early renal function loss (PERL) allopurinol study. *Curr Diab Rep*. 2013;13(4):550–559. doi: 10.1007/s11892-013-0381-0
  39. Tzanavari T, Giannogonas P, Karalis KP. TNF- $\alpha$  and obesity. *Curr Dir Autoimmun*. 2010;11:145–156. doi: 10.1159/000289203
  40. Kang DH, Park SK, Lee IK, Johnson RJ. Uric acid-induced C-reactive protein expression: implication on cell proliferation and nitric oxide production of human vascular cells. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(12):3553–3562. doi: 10.1681/ASN.2005050572
  41. Kienhorst LB, van Lochem E, Kievit W, Dalbeth N, Merriman ME, Phipps-Green A, et al. Gout is a chronic inflammatory disease in which high levels of interleukin-8 (CXCL8), myeloid-related protein 8/myeloid-related protein 14 complex, and an altered proteome are associated with diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(12):3303–3313. doi: 10.1002/art.39318
  42. Guerne PA, Terkeltaub R, Zuraw B, Lotz M. Inflammatory microcrystals stimulate interleukin-6 production and secretion by human monocytes and synoviocytes. *Arthritis Rheum*. 1989;32(11):1443–1452. doi: 10.1002/anr.1780321114
  43. Ye J, McGuinness OP. Inflammation during obesity is not all bad: Evidence from animal and human studies. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2013;304(5):E466–E477. doi: 10.1152/ajpendo.00266.2012
  44. Cruz NG, Sousa LP, Sousa MO, Pietrani NT, Fernandes AP, Gomes KB. The linkage between inflammation and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013;99(2):85–92. doi: 10.1016/j.diabres.2012.09.003
  45. Yu MA, Sánchez-Lozada LG, Johnson RJ, Kang DH. Oxidative stress with an activation of the renin-angiotensin system in human vascular endothelial cells as a novel mechanism of uric acid-induced endothelial dysfunction. *J Hypertens*. 2010;28(6):1234–1242.
  46. Sautin YY, Nakagawa T, Zharikov S, Johnson RJ. Adverse effects of the classic antioxidant uric acid in adipocytes: NADPH oxidase-mediated oxidative/nitrosative stress. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2007;293(2):C584–C596. doi: 10.1152/ajpcell.00600.2006
  47. Erdogan D, Gullu H, Caliskan M, Yildirim E, Bilgi M, Ulus T, et al. Relationship of serum uric acid to measures of endothelial function and atherosclerosis in healthy adults. *Int J Clin Pract*. 2005;59(11):1276–1282. doi: 10.1111/j.1742-1241.2005.00621.x
  48. Zoccali C, Maio R, Mallamaci F, Sesti G, Perticone F. Uric acid and endothelial dysfunction in essential hypertension. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(5):1466–1471. doi: 10.1681/ASN.2005090949
  49. Mercuro G, Vitale C, Cerquetani E, Zoncu S, Deidda M, Fini M, et al. Effect of hyperuricemia upon endothelial function in patients at increased cardiovascular risk. *Am J Cardiol*. 2004;94(7):932–935. doi: 10.1016/j.amjcard.2004.06.032
  50. Butler R, Morris AD, Belch JJ, Hill A, Struthers AD. Allopurinol normalizes endothelial dysfunction in type 2 diabetics with mild hypertension. *Hypertension*. 2000;35(3):746–751. doi: 10.1161/01.hyp.35.3.746
  51. Doehner W, Schoene N, Rauchhaus M, Leyva-Leon F, Pavitt DV, Reaveley DA, et al. Effects of xanthine oxidase inhibition with allopurinol on endothelial function and peripheral blood flow in hyperuricemic patients with chronic heart failure: results from 2 placebo-controlled studies. *Circulation*. 2002;105(22):2619–2624. doi: 10.1161/01.cir.0000017502.58595.ed
  52. Farquharson CA, Butler R, Hill A, Belch JJ, Struthers AD. Allopurinol improves endothelial dysfunction in chronic heart failure. *Circulation*. 2002;106(2):221–226. doi: 10.1161/01.cir.0000022140.61460.1d
  53. Glantzounis GK, Tsimoyiannis EC, Kappas AM, Galaris DA. Uric acid and oxidative stress. *Curr Pharm Des*. 2005;11(32):4145–4151. doi: 10.2174/138161205774913255
  54. Kurra V, Eräranta A, Jolma P, Vehmas TI, Riutta A, Moilanen E, et al. Hyperuricemia, oxidative stress, and carotid artery tone in experimental renal insufficiency. *Am J Hypertens*. 2009;22(9):964–970. doi: 10.1038/ajh.2009.109
  55. Waring WS, Convery A, Mishra V, Shenkin A, Webb DJ, Maxwell SR. Uric acid reduces exercise-induced oxidative stress in healthy adults. *Clin Sci (Lond)*. 2003;105(4):425–430. doi: 10.1042/CS20030149
  56. Sugihara S, Hisatome I, Kuwabara M, Niwa K, Maharani N, Kato M, et al. Depletion of uric acid due to SLC22A12 (URAT1) loss-of-function mutation causes endothelial dysfunction

- in hypouricemia. *Circ J*. 2015;79(5):1125-1132. doi: 10.1253/circj.CJ-14-1267
57. Patterson RA, Horsley ET, Leake DS. Prooxidant and antioxidant properties of human serum ultrafiltrates toward LDL: Important role of uric acid. *J Lipid Res*. 2003;44(3):512-521. doi: 10.1194/jlr.M200407-JLR200
  58. Kushiya A, Nakatsu Y, Matsunaga Y, Yamamotoya T, Mori K, Ueda K, et al. Role of uric acid metabolism-related inflammation in the pathogenesis of metabolic syndrome components such as atherosclerosis and nonalcoholic steatohepatitis. *Mediators Inflamm*. 2016;2016:8603164. doi: 10.1155/2016/8603164
  59. Rizzo M, Obradovic M, Labudovic-Borovic M, Nikolic D, Montalto G, Rizvi AA, et al. Uric acid metabolism in pre-hypertension and the metabolic syndrome. *Curr Vasc Pharmacol*. 2014;12(4):572-585. doi: 10.2174/157016111999131205160756
  60. Tushima 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(38):27138-27149. doi: 10.1074/jbc.M113.485094
  61. Stehouwer CDA, Henry RMA, Ferreira I. Arterial stiffness in diabetes and the metabolic syndrome: a pathway to cardiovascular disease. *Diabetologia*. 2008;51:527-539. doi: 10.1007/s00125-007-0918-3
  62. Zhang J, Xiang G, Xiang L, Sun H. Serum uric acid is associated with arterial stiffness in men with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *J Endocrinol Invest*. 2014;37(5):441-447. doi: 10.1007/s40618-013-0034-9
  63. Wijnands JM, Boonen A, van Sloten TT, Schram MT, Sep SJ, Koster A, et al. Association between serum uric acid, aortic, carotid and femoral stiffness among adults aged 40–75 years with and without type 2 diabetes mellitus: The Maastricht Study. *J Hypertens*. 2015;33(8):1642-1650. doi: 10.1097/HJH.0000000000000593
  64. Zhu Y, Hu Y, Huang T, Zhang Y, Li Z, Luo C, et al. High uric acid directly inhibits insulin signalling and induces insulin resistance. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014;447(4):707-714. doi: 10.1016/j.bbrc.2014.04.080
  65. Kuppusamy UR, Indran M, Rokiah P. Glycaemic control in relation to xanthine oxidase and antioxidant indices in Malaysian type 2 diabetes patients. *Diabet Med*. 2005;22(10):1343-1346. doi: 10.1111/j.1464-5491.2005.01630.x
  66. Desco MC, Asensi M, Márquez R, Martínez-Valls J, Vento M, Pallardó FV, et al. Xanthine oxidase is involved in free radical production in type 1 diabetes: Protection by allopurinol. *Diabetes*. 2002;51(4):1118-1124. doi: 10.2337/diabetes.51.4.1118
  67. Макишева РТ. Адаптивный смысл инсулинорезистентности. *Вестник новых медицинских технологий*. 2016;10(1):60-67. [Makiseva RT. Adaptive meaning of insulin resistance. *Journal of New Medical Technologies*. 2016;10(1):60-67 (In Russ.)]. doi: 10.12737/18557
  68. Choi YJ, Yoon Y, Lee KY, Hien TT, Kang KW, Kim KC, et al. Uric acid induces endothelial dysfunction by vascular insulin resistance associated with the impairment of nitric oxide synthesis. *FASEB J*. 2014;28(7):3197-3204. doi: 10.1096/fj.13-247148
  69. Fiorentino TV, Sesti F, Succurro E, Pedace E, Andreozzi F, Sciacqua A, et al. Higher serum levels of uric acid are associated with a reduced insulin clearance in non-diabetic individuals. *Acta Diabetol*. 2018;55(8):835-842. doi: 10.1007/s00592-018-1153-8
  70. Hu Y, Liu J, Li H, Zhu H, Liu L, Yuan Y, et al. The association between elevated serum uric acid levels and islet  $\beta$ -cell function indexes in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus: A cross-sectional study. *Peer J*. 2018;6:e4515. doi: 10.7717/peerj.4515
  71. Nakagawa T, Hu H, Zharikov S, Tuttle KR, Short RA, Glushakova O, et al. A causal role for uric acid in fructose-induced metabolic syndrome. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2006;290(3):625-631. doi: 10.1152/ajprenal.00140.2005
  72. Wan X, Xu C, Lin Y, Lu C, Li D, Sang J, et al. Uric acid regulates hepatic steatosis and insulin resistance through the NLRP3 inflammasome-dependent mechanism. *J Hepatol*. 2016;64(4):925-932. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.022
  73. Carstensen M, Herder C, Kivimäki M, Jokela M, Roden M, Shipley MJ, et al. Accelerated increase in serum interleukin-1 receptor antagonist starts 6 years before diagnosis of type 2 diabetes: Whitehall II prospective cohort study. *Diabetes*. 2010;59(5):1222-1227. doi: 10.2337/db09-1199
  74. Lai HM, Chen CJ, Su BY, Chen YC, Yu SF, Yen JH, et al. Gout and type 2 diabetes have a mutual inter-dependent effect on genetic risk factors and higher incidences. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(4):715-720. doi: 10.1093/rheumatology/ker373
  75. Dehghan A, Köttgen A, Yang Q, Hwang SJ, Kao WL, Rivadeneira F, et al. Association of three genetic loci with uric acid concentration and risk of gout: A genome-wide association study. *Lancet*. 2008;372(9654):1953-1961. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61343-4
  76. Krishnan E. Reduced glomerular function and prevalence of gout: NHANES 2009–10. *PLoS One*. 2012;7(11):e50046. doi: 10.1371/journal.pone.0050046
  77. Rodríguez G, Soriano LC, Choi HK. Impact of diabetes against the future risk of developing gout. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(12):2090-2094. doi: 10.1136/ard.2010.130013
  78. Eleftheriadis T, Pissas G, Antoniadis G, Liakopoulos V, Stefanidis I. Allopurinol protects human glomerular endothelial cells from high glucose-induced reactive oxygen species generation, p53 overexpression and endothelial dysfunction. *Int Urol Nephrol*. 2018;50(1):179-186. doi: 10.1007/s11255-017-1733-5
  79. Cicero AF, Rosticci M, Bove M, Fogacci F, Giovannini M, Urso R, et al. Serum uric acid change and modification of blood pressure and fasting plasma glucose in an overall healthy population sample: Data from the Brisighella heart study. *Ann Med*. 2017;49(4):275-282. doi: 10.1080/07853890.2016.1222451
  80. Afshari M, Larijani B, Rezaie A, Mojtahedi A, Zamani MJ, Astantehi-Asghari F, et al. Ineffectiveness of allopurinol in reduction of oxidative stress in diabetic patients: a randomized, double-blind placebo-controlled clinical trial. *Biomed Pharmacother*. 2004;58(10):546-550. doi: 10.1016/j.biopha.2004.09.012
  81. Chang HW, Lin YW, Lin MH, Lan YC, Wang RY. Associations between urate-lowering therapy and the risk of type 2 diabetes mellitus. *PLoS One*. 2019;14(1):e0210085. doi: 10.1371/journal.pone.0210085.63
  82. Slobodnick A, Toprover M, Greenberg J, Crittenden DB, Pike VC, Qian Y, et al. Allopurinol use and type 2 diabetes incidence among patients with gout: A VA retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(35):21675. doi: 10.1097/MD.00000000000021675
  83. Kojima S, Matsui K, Hiramitsu S, Hisatome I, Waki M, Uchiyama K, et al. Febuxostat for Cerebral and CaRdiorenovascular Events PrEvEntion Study. *Eur Heart J*. 2019;40(22):1778-1786. doi: 10.1093/eurheartj/ehz119
  84. Mizuno Y, Yamamotoya T, Nakatsu Y, Ueda K, Matsunaga Y, Inoue MK, et al. Xanthine oxidase inhibitor febuxostat exerts an anti-inflammatory action and protects against diabetic nephropathy development in KK-Ay obese diabetic mice. *Int J Mol Sci*. 2019;20(19):4680. doi: 10.3390/ijms20194680
  85. Zhao Y, Xu L, Tian D, Xia P, Zheng H, Wang L, et al. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors on serum uric acid level: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(2):458-462. doi: 10.1111/dom.13101
  86. Fralick M, Chen SK, Paterno E, Kim SC. 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. doi: 10.7326/M19-2610
  87. Shimodaira M, Niwa T, Nakajima K, Kobayashi M. Beneficial effects of vildagliptin on metabolic parameters in patients with type 2 diabetes. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2015;15:223-228.
  88. Yamagishi S, Ishibashi Y, Ojima A, Sugiura T, Matsui T. 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. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.07.023



89. Yuan H, Hu Y, Zhu Y, Zhang Y, Luo C, Li Z, et al. Metformin ameliorates high uric acid-induced insulin resistance in skeletal muscle cells. *Mol Cell Endocrinol.* 2017;443:138-145. doi: 10.1016/j.mce.2016.12.025
90. Pollak M. The effects of metformin on gut microbiota and the immune system as research frontiers. *Diabetologia.* 2017;60(9):1662-1667. doi: 10.1007/s00125-017-4352-x
91. Singh JA, Gaffo A. Gout epidemiology and comorbidities. *Semin Arthritis Rheum.* 2020;50(3S):S11-S16. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.04.008
92. Барскова ВГ, Елисеев МС, Насонов ЕЛ, Волков АВ, Цапина ТН, Зилов АВ, и др. Использование метформина (Сиофора) у пациентов с подагрой и инсулинорезистентностью (6-месячные результаты пилотного исследования). *Терапевтический архив.* 2005;77(12):44-49. [Barskova VG, Eliseev MS, Nasonov EL, Volkov AV, Tsapina TN, Zilov AV, et al. Use of metformin (Siofor®) in patients with gout and insulin resistance (pilot 6-month results). *Terapevticheskii arkhiv.* 2005;77(12):44-49 (In Russ.)].
93. Барскова ВГ, Елисеев МС, Кудаева ФМ, Александрова ЕН, Волков АВ, Насонова ВА, и др. Влияние метформина на течение подагры и инсулинорезистентность. *Клиническая медицина.* 2009;87(7):41-46. [Barskova VG, Eliseev MS, Kudaeva FM, Aleksandrova EN, Volkov AV, Nasonova VA, et al. Effect of metformine on the clinical course of gout and insulin resistance. *Clinical Medicine (Russian Journal).* 2009;87(7):41-46 (In Russ.)].

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

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