

# Факторы, влияющие на развитие сахарного диабета 2-го типа у пациентов с подагрой (результаты многолетнего проспективного исследования)

О.В. Желябина<sup>1</sup>, М.С. Елисеев<sup>1</sup>, С.И. Глухова<sup>1</sup>, Е.Л. Насонов<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а  
<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34a  
<sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of Russian Federation (Sechenov University) 119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2

**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 21.01.2022  
Принята 23.05.2022

Можно предположить, что на риск развития сахарного диабета 2-го типа (СД2) у пациентов с подагрой могут оказывать влияние факторы, непосредственно относящиеся к заболеванию.

**Цель исследования** – выявить факторы, влияющие на развития сахарного диабета 2-го типа у пациентов с подагрой.

**Материал и методы.** Включено 444 пациента (49 женщин, 395 мужчин) в возрасте  $\geq 18$  лет с подагрой, не имеющих СД. Медиана длительности наблюдения – 5,66 [2,69; 7,64] года. Для выявления факторов, ассоциирующихся с риском развития СД2, использована многофакторная логистическая регрессия, включившая: пол; наличие СД2 у родственников; недостаточную физическую активность; несбалансированное питание; возраст  $\geq 45$  лет; развитие  $\geq 4$  приступов подагрического артрита в год; наличие тофусов; индекс массы тела  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>; наличие артериальной гипертензии (АГ); прием аллопуринола, фебуксостата, глюкокортикоидов, диуретиков, метформина, колхицина; скорость клубочковой фильтрации  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>; сывороточный уровень мочевой кислоты (МК)  $\geq 420$  мкмоль/л и  $\geq 480$  мкмоль/л.

**Результаты.** СД2 развился у 108 (24,3%) пациентов. По данным многофакторной модели, увеличивали риск СД2: развитие  $\geq 4$  приступов артрита в год (отношение шансов (ОШ) – 5,23; 95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 2,98–9,19;  $p=0,0001$ ); наличие тофусов (ОШ=2,61; 95% ДИ: 1,50–4,54;  $p=0,001$ ); сывороточный уровень МК  $\geq 480$  мкмоль/л (ОШ=2,261; 95% ДИ: 1,02–5,00;  $p=0,144$ ); прием диуретиков (ОШ=2,35; 95% ДИ: 1,19–4,6;  $p=0,014$ ). Снижал риск развития СД2 прием фебуксостата (ОШ=0,31; 95% ДИ: 0,11–0,84;  $p=0,022$ ) и метформина (ОШ=0,49; 95% ДИ: 0,21–1,16;  $p=0,107$ ).

**Вывод.** Риск СД2 у пациентов с подагрой ассоциируется с высокой частотой приступов артрита, уровнем МК  $\geq 480$  мкмоль/л, наличием АГ, приемом диуретиков, тогда как применение фебуксостата и метформина снижает риск.

**Ключевые слова:** подагра, сахарный диабет 2-го типа, мочевая кислота

**Для цитирования:** Желябина ОВ, Елисеев МС, Глухова СИ, Насонов ЕЛ. Факторы, влияющие на развитие сахарного диабета 2-го типа у пациентов с подагрой (результаты многолетнего проспективного исследования). *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(3):374–380.

## CONTRIBUTING FACTORS OF DIABETES MELLITUS AMONG PATIENTS WITH GOUT (RESULTS OF THE LONG-TERM PROSPECTIVE STUDY)

Olga V. Zheliabina<sup>1</sup>, Maxim S. Eliseev<sup>1</sup>, Svetlana I. Glukhova<sup>1</sup>, Evgeny L. Nasonov<sup>1,2</sup>

It is assumed that the risk of developing type 2 diabetes mellitus (T2DM) in patients with gout is influenced by both generally accepted risk factors and factors related to gout.

**Objective.** To evaluate the impact of various risk factors for T2DM in patients with gout.

**Material and methods.** 444 patients (49 women, 395 men)  $\geq 18$  years old with gout and without DM were included. Duration of observation was 5.66 [2.69; 7.64] g. To identify factors associated with the risk of developing T2DM, multivariate logistic regression was used, which included: sex; T2DM in relatives; insufficient physical activity; unbalanced diet; age  $\geq 45$  years;  $\geq 4$  attacks per year; presence of tophi; BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>; allopurinol, febuxostat, glucocorticoids, diuretics, metformin, colchicine; GFR  $< 60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>; serum uric acid level (sUA)  $\geq 420$   $\mu$ mol/l and  $\geq 480$   $\mu$ mol/l.

**Results.** T2DM developed in 108 (24.3%) patients. According to the multivariate model, the presence of  $\geq 4$  attacks of arthritis per year increased the risk of T2DM (OR=5.23; 95% CI: 2.98–9.19;  $p=0.0001$ ); presence of tophi (OR=2.61; 95% CI: 1.50–4.54;  $p=0.001$ ); sUA  $\geq 480$   $\mu$ mol/l (OR=2.26; 95% CI: 1.02–5.00;  $p=0.144$ ), diuretics (OR=2.35; 95% CI: 1.19–4.64;  $p=0.014$ ). Febuxostat (OR=0.31; 95% CI: 0.11–0.84;  $p=0.022$ ) and metformin (OR=0.49; 95% CI: 0.21–1.16;  $p=0.107$ ) reduced the risk of developing T2DM.

**Conclusion.** Risk of T2DM in patients with gout is associated with high incidence of arthritis attacks, МК  $\geq 480$   $\mu$ mol/l, hypertension, diuretic use, and febuxostat and metformin reduces risk.

**Key words:** gout, type 2 diabetes mellitus, uric acid

**For citation:** Zheliabina OV, Eliseev MS, Glukhova SI, Nasonov EL. Contributing factors of diabetes mellitus among patients with gout (results of the long-term prospective study). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(3):374–380 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2022-374-380

Сахарный диабет 2-го типа (СД2) — одна из наиболее актуальных проблем последних нескольких десятилетий, седьмая по частоте причина смерти пациентов в мире [1]. Опасность растущей распространенности СД2 заключается, в том числе, и в серьезных осложнениях, связанных с ним [2].

Быстрый рост заболеваемости СД2 связывают не только с эпидемией ожирения, но и с увеличением доли стареющего населения, социально-экономическим развитием, урбанизацией, высококалорийным питанием и снижением физической активности. В целом повышение риска СД2 обусловлено сочетанием ряда генетических и метаболических факторов. Немодифицируемые факторы включают этническую принадлежность, семейный анамнез, предыдущий гестационный диабет и пожилой возраст; к основным поддающимся изменению факторам относятся ожирение, несбалансированное питание, уровень физической активности и курение [3].

Быстрорастущая распространенность подагры также не вызывает сомнений: всего за 10 лет выявлено 60%-е увеличение распространенности подагры или гиперурикемии (ГУ) [4]. Описано множество факторов риска, которые способствуют возникновению или прогрессированию подагры, включая возраст, мужской пол, ожирение, употребление алкоголя и различных лекарств [5, 6].

Возможно, почти двукратное повышение частоты СД2 у больных подагрой может быть связано с наличием большого количества общих факторов риска развития этих двух заболеваний [7–9]. Однако также не исключается влияние факторов, присущих собственно подагре — ГУ и хронического микрокристаллического воспаления. Так, связь ГУ и подагры с синдромом инсулинорезистентности (метаболическим синдромом (МС)) была отмечена вскоре после его описания G.M. Reaven в 1988 г. [10, 11] и продолжает обсуждаться, в том числе, с позиции потенциальных возможностей коррекции нарушений углеводного обмена с помощью уратснижающей терапии (УСТ) [12]. Так, недавние исследования показали, что увеличение уровня мочевой кислоты (МК) в сыворотке на каждый 1 мг/дл сопровождалось увеличением риска СД2 на 17% [13, 14].

Тем не менее, проспективных исследований, направленных на изучение факторов риска развития СД2, которые могли бы объяснить причины его высокой распространенности у пациентов с подагрой, до настоящего времени не было.

**Целью** нашей работы была оценка влияния различных факторов риска сахарного диабета 2-го типа у пациентов с подагрой по результатам многолетнего проспективного наблюдения.

## Материалы и методы

В проспективное одноцентровое исследование включались пациенты с подагрой, обращающиеся в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой».

Критериями включения были возраст старше 18 лет и диагноз подагры, соответствующий критериям S. Wallace и соавт. [15]. Критериями исключения являлись наличие СД, беременность.

Проведен скрининг 541 пациента с подагрой. У 97 из них на первом визите был выявлен СД2, и они в исследование включены не были. Таким образом,

в одноцентровое проспективное исследование было включено 444 пациента с подагрой и без СД.

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом; все пациенты подписали информированное согласие. Данные на каждого пациента во время визитов заносили в индивидуальную регистрационную карту, динамическое наблюдение осуществлялось не реже 1 раза в 2 года.

Для подтверждения диагноза СД2 использовались критерии Всемирной организации здравоохранения 1999 г. [16].

Во время визитов проводились сбор анамнеза, осмотр пациентов. Оценивались антропометрические параметры: рост, масса тела, окружность талии (ОТ), индекс массы тела (ИМТ). Диагностика ожирения и определение его степени осуществлялись по ИМТ: ИМТ от 18,5 до 24,9 кг/м<sup>2</sup> расценивался как нормальный; ИМТ от 25 до 29,9 кг/м<sup>2</sup> соответствовал избыточной массе тела; ИМТ ≥ 30 кг/м<sup>2</sup> — ожирению [17]. Абдоминальное ожирение (АО) диагностировалось при ОТ ≥ 94 см у мужчин и ≥ 80 см у женщин. Определяли наличие и количество подкожных тофусов, количество подагрических приступов за прошедший год, число пораженных суставов за время болезни.

Лабораторное исследование включало определение сыровоточного уровня глюкозы, креатинина, мочевой кислоты, С-реактивного белка (СРБ), гликолизированного гемоглобина.

Статистическая обработка полученных данных проведена на персональном компьютере с использованием методов параметрической и непараметрической статистики в прикладной программе Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США). Для качественных признаков представлены абсолютные и относительные величины (*n*, %), для количественных — медиана, 25-й и 75-й перцентили. При сравнении двух независимых групп по количественным признакам применяли критерий Манна — Уитни, по качественным признакам — критерий  $\chi^2$ . Взаимосвязь признаков оценивали с использованием критерия ранговой корреляции Спирмена (*r*). Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Для выявления факторов, ассоциирующихся с развитием СД2 у пациентов с подагрой, была использована многофакторная логистическая регрессия. В модель включены следующие факторы: пол; наличие СД2 у родственников; недостаточная физическая активность; несбалансированное питание; возраст ≥ 45 лет; ≥ 4 подагрических приступов в год; наличие тофусов; ИМТ ≥ 30 кг/м<sup>2</sup>; наличие артериальной гипертензии (АГ); прием аллопуринола, фебуксостата, глюкокортикоидов (ГК), диуретиков, гипотензивных препаратов, метформина, колхицина; скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>; сыровоточный уровень МК ≥ 420 мкмоль/л и ≥ 480 мкмоль/л. Признаки, при которых отношение шансов (ОШ) имело  $p < 0,15$ , рассматривались как ассоциированные с развитием СД2.

## Результаты

СД2 за время наблюдения развился у 108 из 444 (24,3%) пациентов, включенных в исследование. За период наблюдения умерли 34 пациента, 5 пациентов были потеряны для наблюдения.

Клиническая характеристика включенных в исследование пациентов с подагрой, а также сравнительная характеристика пациентов, имевших и не имевших к концу наблюдения СД2, представлены в таблице 1.

Таблица 1. Характеристика включенных в исследование больных подагрой

Параметры	Все пациенты (n=444)	СД2 развился (n=108)	СД2 не развился (n=297)	p*
Мужчины, n (%)	395 (88,9)	96 (88,8)	265 (89,2)	0,92
Возраст, годы, M±σ	51,2±11,7	52,8±10,9	49,7±11,9	0,02
Длительность наблюдения (годы), Me [25-й; 75-й перцентили]	5,7 [2,7; 7,6]	5,3 [2,2; 7,9]	6 [2,8; 7,7]	0,38
Длительность подагры (годы), Me [25-й; 75-й перцентили]	5,6 [1,6; 7,2]	5,1 [1,4; 7]	5,6 [1,9; 7,2]	0,55
Наличие тофусов, n (%)	176 (39,6)	64 (59,3)	89 (29,9)	0,001
≥4 приступов артрита в год, n (%)	181 (40,8)	73 (67,6)	94 (31,6)	0,001
Число приступов артрита в год, Me [25-й; 75-й перцентили]	5 [2; 7]	5 [2; 9]	4 [2; 6]	0,004
Количество пораженных суставов за время болезни ≥5, n (%)	339 (76,4)	86 (79,6)	220 (74,1)	0,25
Соблюдение гипопуриновой диеты, n (%)	88 (19,8)	27 (25)	53 (17,8)	0,11
Курение, n (%)	101 (22,7)	26 (24,1)	65 (21,9)	0,64
Употребление алкоголя ≥20 единиц в неделю, n (%)	174 (42,9)	47 (43,5)	127 (42,7)	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≥25 кг/м <sup>2</sup> , n (%)	380 (85,6)	95 (87,9)	252 (84,8)	0,43
ИМТ≥30 кг/м <sup>2</sup> , n (%)	213 (47,9)	54 (50)	146 (49,1)	0,88
АО (ОТ≥80 см у женщин, ≥94 см у мужчин), n (%)	253 (56,9)	96 (88,9)	264 (88,9)	0,99
СД у родственников 1-й линии родства, n (%)	94 (21,2)	43 (39,8)	55 (18,5)	0,001
СД у родственников 1-й и 2-й линии родства, n (%)	99 (22,3)	53 (49,1)	76 (25,6)	0,0001
Недостаточная физическая активность, n (%)	327 (73,6)	80 (74,1)	196 (65,9)	0,12
Несбалансированное питание, n (%)	344 (77,5)	82 (75,9)	202 (68,1)	0,12
<b>Лабораторные показатели</b>				
СРБ (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
СРБ≥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
Холестерин (ммоль/л), M±σ	5,65±1,37	5,5±1,3	5,7±1,4	0,22
Холестерин ≥5 ммоль/л, n (%)	302 (68,0)	70 (64,8)	205 (69)	0,42
Уровень триглицеридов ≥2,5 ммоль/л, n (%)	173 (38,9)	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 (10,7)	0,92
МК (мкмоль/л), M±σ	500,0±111,7	541,23±115,1	480,05±102,6	0,0001
МК<300 мкмоль/л, n (%)	90 (22,2)	13 (12,54)	77 (26,6)	0,003
МК≥480 мкмоль/л, n (%)	228 (56,3)	77 (71,3)	151 (50,8)	0,0002
МК≥420 мкмоль/л, n (%)	348 (78)	82 (76)	236 (79)	0,14
МК≥600 мкмоль/л, n (%)	72 (17,8)	37 (34,3)	35 (11,8)	0,0002
<b>Сопутствующие заболевания</b>				
ИБС, n (%)	124 (27,9)	37 (34,3)	69 (23,2)	0,003
АГ, n (%)	361 (81,3)	94 (87)	233 (78,4)	0,05
ХСН, n (%)	51 (11,5)	12 (11)	27 (9)	0,54
ИМ, n (%)	36 (8,1)	12 (11)	17 (5,7)	0,006
ОНМК, n (%)	19 (4,3)	6 (5,5)	9 (3)	0,23
МКБ, n (%)	210 (47,3)	61 (56,5)	149 (50,2)	0,26
<b>Медикаментозная терапия</b>				
Уратснижающие препараты, n (%)	326 (73,4)	80 (74,1)	231 (77,8)	0,74
Аллопуринол, n (%)	280 (63,1)	73 (67,6)	190 (63,9)	0,5
Фебуксостат, n (%)	46 (10,4)	7 (6,5)	41 (13,8)	0,042
Метформин, n (%)	59 (13,3)	10 (9,5)	49 (16,5)	0,06
Канакинумаб, n (%)	19 (4,3)	5 (4,6)	13 (4,4)	0,9
Диуретики, n (%)	85 (19,1)	30 (27,7)	44 (14,8)	0,003
Глюкокортикоиды, n (%)	164 (36,9)	51 (47,2)	108 (36,4)	0,047
Антигипертензивные препараты, n (%)	361 (81,3)	79 (73,1)	150 (50,5)	0,0001

**Примечание:** \* – различия между пациентами, у которых развился и не развился сахарный диабет 2-го типа; СД2 – сахарный диабет 2-го типа; ИМТ – индекс массы тела; АО – абдоминальное ожирение; ОТ – окружность талии; СРБ – С-реактивный белок; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; МК – мочевая кислота; ИБС – ишемическая болезнь сердца; АГ – артериальная гипертензия; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; 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, и у их родственников частота СД2 была выше, чем в семьях больных без СД2. Кроме того, у пациентов с СД2 чаще выявлялись АГ, подкожные тофусы; они имели  $\geq 4$  приступов артрита в год, сывороточный уровень МК  $\geq 480$  мкмоль/л и  $\geq 600$  мкмоль/л, чаще принимали диуретики и ГК. В то же время уровень МК  $< 300$  мкмоль/л чаще встречался у пациентов без СД2.

Для выявления факторов риска, ассоциирующихся с развитием СД2 у больных подагрой, была использована многомерная модель логистической регрессии. Чувствительность модели составила 46,3%, специфичность – 92,3%, коэффициент множественной детерминации  $R^2 = 0,373$ . Факторы, ассоциирующиеся с риском СД2, представлены в таблице 2.

**Таблица 2.** Факторы, ассоциирующиеся с увеличением или снижением риска СД2

Факторы	ОШ	95% ДИ	p
Мужской пол	1,01	0,42–2,47	0,977
СД у родственников	1,69	0,61–4,68	0,311
Недостаточная физическая активность	0,85	0,44–1,67	0,644
Несбалансированное питание	1,48	0,78–2,82	0,231
Возраст $\geq 45$ лет	1,25	0,65–2,40	0,505
$\geq 4$ приступов артрита в год	5,23	2,98–9,19	0,0001*
Наличие тофусов	2,61	1,50–4,54	0,001*
ИМТ $\geq 30$ кг/м <sup>2</sup>	1,33	0,77–2,32	0,307
АГ	1,82	0,83–4,02	0,137*
СКФ $< 60$ мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	0,22	0,03–1,87	0,165
МК $\geq 420$ мкмоль/л	1,61	0,79–3,25	0,182
МК $\geq 480$ мкмоль/л	2,26	1,02–5,01	0,044*
<b>Медикаментозная терапия</b>			
Колхицин	0,76	0,44–1,31	0,33
Диуретики	2,35	1,19–4,6	0,014*
Метформин	0,49	0,21–1,16	0,107*
Аллопуринол	1,26	0,69–2,29	0,456
Фебуксостат	0,31	0,11–0,84	0,022*
ГК	1,12	0,64–1,99	0,69

**Примечание:** ОШ – отношение шансов; 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал; СД – сахарный диабет; ИМТ – индекс массы тела; АГ – артериальная гипертензия; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; МК – мочевая кислота; ГК – глюкокортикоиды; \* – признаки, для которых ОШ имело  $p < 0,15$ , рассматривались как ассоциированные с развитием СД 2-го типа

Развитие  $\geq 4$  приступов артрита в год ассоциировалось с увеличением риска развития СД2 в 5 раз; при наличии тофусов он был повышен в 2,6 раза; при уровне МК  $\geq 480$  мкмоль/л – в 2,3 раза; при проведении антигипертензивной терапии – в 2,6 раза; при использовании диуретиков – в 2,4 раза. Напротив, прием фебуксостата сопровождался снижением риска развития СД2 в 3,2 раза, прием метформина – в 2,02 раза.

### Обсуждение

Взаимосвязь между ГУ, подагрой и компонентами МС, включая нарушения углеводного обмена, показана во многих, в том числе популяционных, исследованиях [18–20]. Накапливаются данные о том, что наличие

подагры повышает риск развития МС и непосредственно СД2. Так, Н.К. Choi и соавт. [21] в проспективном исследовании изучили связь между подагрой и риском возникновения СД2 в течение 6 лет у 11 351 мужчины с высоким сердечно-сосудистым риском и установили, что мужчины с подагрой подвержены более высокому риску развития СД2 независимо от других известных факторов. S.C. Kim и соавт. [22] показали, что подагра была связана с повышенным риском развития СД2 по сравнению с остеоартритом после поправки на потенциальные искажающие факторы. Однако в проведенных ранее исследованиях анализировали влияние факторов риска СД2 в когортах пациентов с ГУ и подагрой, но не факторы, относящиеся непосредственно к подагре, такие как тяжесть заболевания, что было сделано нами впервые.

Причина влияния подагры на риск СД2 до конца не изучена; возможные объяснения включают наличие системного воспаления, которое может ухудшить чувствительность к инсулину, а также связанное с внутриклеточным синтезом уратов ингибирование фермента АМР-киназы, которое может играть центральную роль в генезе как ГУ, так и гипергликемии в случае потребления большого количества фруктозы [23]. Другие исследования показывают, что с развитием гиперинсулинемии, инсулинорезистентности, и, как следствие, СД2 может быть связана повышенная активность ксантиноксидазы, причем независимо от сывороточного уровня уратов [24, 25]. Y.H. Rho и соавт. [7], основываясь на результатах собственного популяционного исследования, предположили несколько потенциальных патофизиологических механизмов, которые могут быть причиной частого сочетания подагры и СД2, включая такие, как хроническое воспаление, свойственное подагре, влияние половых гормонов, применение ряда лекарственных препаратов и генетические факторы. Н.М. Lai и соавт. [26] установили, что подагра и СД2 имеют целый ряд общих генетических факторов, повышающих вероятность сочетания этих двух заболеваний.

Кроме того, может иметь значение и наличие у подагры и СД2 общих факторов риска, среди которых ожирение, наличие АГ, особенности питания, нарушения липидного обмена, употребление мочегонных препаратов. Так, ранее нами было выявлено, что у пациентов с подагрой, имевших СД2, чаще выявляются такие традиционные факторы риска СД2, как наличие АГ и прием диуретиков [27]. Кроме того, нами было отмечено, что подагра, сочетавшаяся с СД2, протекала тяжелее: у таких больных чаще выявлялись подкожные тофусы, а уровень МК сыворотки был выше. Ранее в небольшом исследовании было показано, что подагра, сопровождавшаяся нетяжелым СД2, характеризуется более высоким сывороточным уровнем МК, определявшимся до назначения УСТ. Приступы артрита у таких больных развиваются чаще, а число пораженных суставов у них больше, чем у пациентов с подагрой без СД2 [28].

Эти данные позволили предположить, что если наблюдаемая связь между подагрой и СД2 является причинно-следственной, то частота развития СД2 должна прямо коррелировать с тяжестью подагры, в частности с такими проявлениями заболевания, как частота приступов артрита, наличие тофусов и неконтролируемой ГУ. И напротив, эффективное лечение подагры с применением адекватной УСТ может быть одним из возможных способов снижения этого риска.

Полученные результаты подтверждают данную гипотезу. По результатам логистического регрессионного анализа было установлено, что, помимо АГ и приема диуретиков, с развитием СД2 ассоциировались ГУ, высокая частота приступов артрита и наличие подкожных тофусов, тогда как отягощенная по СД2 наследственность, недостаточная физическая активность и ожирение статистически значимого влияния на риск развития СД2 в данной когорте больных не оказывали. Так, сывороточный уровень МК  $\geq 480$  мкмоль/л увеличивал вероятность развития СД2 в 2,3 раза, а у пациентов, строго контролирующихся уровнем урикемии (поддерживающих концентрацию МК сыворотки  $< 300$  мкмоль/л), СД2 развивался в 2,1 раза реже. Более того, наличие подкожных тофусов было связано с увеличением риска СД2 в 2,6 раза, а высокая частота приступов артрита ( $\geq 4$  приступов в год) сопровождалась его повышением в 5 раз.

Наши данные по влиянию уровня урикемии согласуются с результатами других работ [14, 29, 30]. Например, в финском исследовании, включавшем 557 лиц с избыточным весом или ожирением и нарушенной толерантностью к глюкозе, установлено, что исходный уровень МК являлся предиктором развития СД после поправки на возраст, пол, артериальное давление, ИМТ, уровни триглицеридов и креатинина сыворотки, физическую активность и особенности питания ( $p=0,037$ ) [30].

Другим не менее важным результатом представляются полученные нами данные о влиянии на риск развития СД2 лекарственной терапии.

В частности, нами было показано, что прием фебуксостата ассоциировался со снижением риска СД2 в 3,2 раза, тогда как для аллопуринола такой связи обнаружено не было. Данный факт можно объяснить тем, что фебуксостат следует рассматривать как более мощный уратснижающий препарат в сравнении с аллопуринолом, и вероятность достижения целевого уровня МК сыворотки при его назначении выше [31–33]. Благоприятное влияние УСТ на проявления МС может быть связано с уменьшением выраженности хронического воспаления и инсулинорезистентности. Так, J. Meng и соавт. [34] сообщили, что лечение фебуксостатом снижает уровень МК и уменьшает резистентность к инсулину у пациентов с подагрой.

Хотя ГУ является фактором риска как развития СД2, так и повышенной смертности у пациентов с СД2, и существует мнение, что снижение уровня МК может быть одной из потенциальных целей терапии у больных СД2 [35, 36], данные немногочисленных исследований, в которых изучался антидиабетогенный эффект уратснижающих препаратов, противоречивы. Так, 41 пациент с СД2 был рандомизирован для лечения аллопуринолом в дозе 100 мг/сут. или плацебо в течение 14 дней [37]. При этом не продемонстрировало значительного снижения уровня глюкозы в крови натощак или уровня гликозилированного гемоглобина ни в одной из групп. Более того, H.W. Chang и соавт. [38], проанализировав данные о применении аллопуринола и бензбромарона у 29 765 пациентов с подагрой, включенных в Тайваньскую национальную базу данных, и вдвое большее число лиц группы контроля, установили, что прием и одного, и другого препарата был связан с увеличением риска развития СД2, причем связь эта в большей степени проявлялась у пациентов, принимавших препараты длительно и в большей кумулятивной дозе, в то время как низкие дозы, наоборот, ассоциировались со снижением риска у лиц старше

50 лет [38]. Авторы указывают на ряд ограничений исследования, в частности на низкую приверженность УСТ, отсутствие данных об уровне МК, других лабораторных данных, физической активности, питания, что могло отразиться на результатах исследования. Как и в нашей работе, не наблюдалось нарастания риска СД2 при подагре с увеличением возраста, более того, было установлено, что пациенты моложе 50 лет имели больший риск СД2, чем лица старше 50 лет.

С другой стороны, несколько рандомизированных исследований показали, что снижение уровня МК с помощью аллопуринола позволяло скомпенсировать инсулинорезистентность у лиц с бессимптомной ГУ [39, 40].

Еще одним препаратом, о котором следует упомянуть в контексте полученных результатов, является метформин, прием которого сопровождается снижением риска СД2 в 2,02 раза. О профилактическом влиянии метформина на развитие СД2 у пациентов с повышенным уровнем глюкозы натощак ранее уже сообщалось [41], однако не было известно, будет ли реализован этот эффект у пациентов с подагрой. Можно предположить, что снижение риска развития СД2 было связано не только с прямым сахароснижающим действием метформина благодаря увеличению поглощения и метаболизма глюкозы в тканях и подавлению глюконеогенеза в печени, но и с плейотропными эффектами препарата, которые могут быть реализованы при подагре. Так, по данным N. Vazirpanah и соавт. [42], метформин *in vitro* снижал индуцируемую кристаллами моноурата натрия продукцию иммунными клетками провоспалительных цитокинов, прежде всего интерлейкина-1 $\beta$ , путем ингибирования mTOR (mammalian target of rapamycin), экспрессия которого моноцитами, В- и Т-лимфоцитами увеличивалась в присутствии кристаллов моноурата. Последующая фаза исследования у пациентов с подагрой показала, что применение метформина в комбинации с аллопуринолом позволяло почти вдвое снизить частоту приступов артрита в сравнении монотерапией аллопуринолом. В другой небольшой работе у пациентов с подагрой и инсулинорезистентностью применение метформина в дозе 1500 мг/сут. сопровождалось статистически значимым снижением уровня МК сыворотки, концентрации инсулина натощак и индекса инсулинорезистентности НОМА [43]. В настоящее время в ряде аналитических работ обсуждается возможность более широкого применения метформина при подагре [44, 45], однако исследований, которые могли бы подтвердить целесообразность такого лечения, пока недостаточно.

Таким образом, полученные результаты подтверждают ассоциацию факторов, относящихся непосредственно к подагре, в том числе уровня МК сыворотки, частоты приступов артрита и наличия тофусов, с риском СД2, что может быть причиной частого сочетания указанных заболеваний. Эффективное лечение подагры с применением адекватной УСТ может рассматриваться как потенциальный метод профилактики нарушений углеводного обмена у таких больных. Полученные результаты указывают на необходимость проведения дальнейших исследований по данной проблеме.

#### *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.*

## Прозрачность исследования

Работа выполнена в рамках научного исследования «Оптимизация методов симптоматической противовоспалительной терапии у пациентов с микрокристаллическими

артритами (подагра, болезнь депонирования кристаллов пиррофосфата кальция)» (№ АААА-А20-120040190014-8). Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Glovaci D, Fan W, Wong ND. Epidemiology of diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Curr Cardiol Rep.* 2019;21(4):21. doi: 10.1007/s11886-019-1107-y
- Viigimaa M, Sachinidis A, Toumpourleka M, Koutsampasopoulos K, Alliksoo S, Titma T. Macrovascular complications of type 2 diabetes mellitus. *Curr Vasc Pharmacol.* 2020;18(2):110-116. doi: 10.2174/157016117666190405165151
- Kolb H, Martin S. Environmental/lifestyle factors in the pathogenesis and prevention of type 2 diabetes. *BMC Med.* 2017;15(1):131. doi: 10.1186/s12916-017-0901-x
- Wallace KL, Riedel AA, Joseph-Ridge N, Wortmann R. Increasing prevalence of gout and hyperuricemia over 10 years among older adults in a managed care population. *J Rheumatol.* 2004;31(8):1582-1587.
- Menon A, Roddy E. Update on factors predisposing to gout. *Int J Clin Rheumat.* 2009;4:75-87. doi: 10.2217/17584272.4.1.75
- Singh JA, Reddy SG, Kundukulam J. Risk factors for gout and prevention: A systematic review of the literature. *Curr Opin Rheumatol.* 2011;23(2):192-202. doi: 10.1097/BOR.0b013e3283438e13
- Rho YH, Lu N, Peloquin CE, Man A, Zhu Y, Zhang Y, et al. Independent impact of gout on the risk of diabetes mellitus among women and men: A population-based, BMI-matched cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(1):91-95. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205827
- Li C, Hsieh MC, Chang SJ. Metabolic syndrome, diabetes, and hyperuricemia. *Curr Opin Rheumatol.* 2013;25(2):210-216. doi: 10.1097/BOR.0b013e32835d951e
- 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
- Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes.* 1988;37(12):1595-1607. doi: 10.2337/diab.37.12.1595
- Vuorinen-Markkola H, Yki-Järvinen H. Hyperuricemia and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;78(1):25-29. doi: 10.1210/jcem.78.1.8288709
- King C, Lanaspas MA, Jensen T, Tolan DR, Sánchez-Lozada LG, Johnson RJ. Uric acid as a cause of the metabolic syndrome. *Contrib Nephrol.* 2018;192:88-102. doi: 10.1159/000484283
- van der Schaft N, Brahimaj A, Wen KX, Franco OH, Dehghan A. The association between serum uric acid and the incidence of prediabetes and type 2 diabetes mellitus: The Rotterdam Study. *PLoS One.* 2017;12(6):e0179482. doi: 10.1371/journal.pone.0179482
- Kodama S, Saito K, Yachi Y, Asumi M, Sugawara A, Totsuka K, et al. Association between serum uric acid and development of type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32(9):1737-1742. doi: 10.2337/dc09-0288
- Wallace SL, Robinson H, Masi AT, Decker JL, McCarty DJ, Yü TF. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout. *Arthritis Rheum.* 1977;20(3):895-900. doi: 10.1002/art.1780200320
- 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.
- Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 2000;894:i-xii,1-253.
- Choi HK, Ford ES, Li C, Curhan G. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with gout: The Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum.* 2007;57(1):109-115. doi: 10.1002/art.22466
- Kowalski J, Krzemińska A, Banach M, Pawlicki L, Śliwczynska-Rodziewicz D, Barylski M. The concentration of uric acid in patients with metabolic syndrome and cardiovascular diseases. *Open Medicine.* 2009;4(3):272-278. doi: 10.2478/s11536-009-0026-5
- Sui X, Church TS, Meriwether RA, Lobelo F, Blair SN. Uric acid and the development of metabolic syndrome in women and men. *Metabolism.* 2008;57(6):845-852. doi: 10.1016/j.metabol.2008.01.030
- Choi HK, De Vera MA, Krishnan E. Gout and the risk of type 2 diabetes among men with a high cardiovascular risk profile. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47(10):1567-1570. doi: 10.1093/rheumatology/ken305
- Kim SC, Liu J, Solomon DH. Risk of incident diabetes in patients with gout: A cohort study. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(1):273-280. doi: 10.1002/art.38918
- 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
- Li X, Meng X, Gao X, Pang X, Wang Y, Wu X, et al. Elevated serum xanthine oxidase activity is associated with the development of type 2 diabetes: A prospective cohort study. *Diabetes Care.* 2018;41(4):884-890. doi: 10.2337/dc17-1434
- Sunagawa S, Shirakura T, Hokama N, Kozuka C, Yonamine M, Namba T, et al. Activity of xanthine oxidase in plasma correlates with indices of insulin resistance and liver dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome: A pilot exploratory study. *J Diabetes Investig.* 2019;10(1):94-103. doi: 10.1111/jdi.12870
- 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
- Sheliabina O, Eliseev M, Novikova A, Chikina M. POS1140. Risk factors for the development of diabetes mellitus in patients with gout according to a 6-year prospective follow-up study. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(Suppl 1):849. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-eular.3151
- Елисеев МС, Барскова ВГ, Насонов ЕЛ, Зилов АВ, Насонова ВА. Особенности подагры, протекающей с сахарным диабетом II типа. *Клиническая геронтология.* 2005;11(4):7-13. [Eliseev MS, Barskova VG, Nasonov EL, Zilov AV, Nasonova VA. Features of gout occurring with type II diabetes mellitus. *Clinical Gerontology.* 2005;11(4):7-13 (In Russ.)].
- Oda E. Serum uric acid is an independent predictor of metabolic syndrome in a Japanese health screening population. *Heart Vessels.* 2014;29(4):496-503. doi: 10.1007/s00380-013-0386-2
- Niskanen L, Laaksonen DE, Lindström J, Eriksson JG, Keinänen-Kiukaanniemi S, Ilanne-Parikka P, et al. Serum uric acid as a harbinger of metabolic outcome in subjects with impaired glucose tolerance: The Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetes Care.* 2006;29(3):709-711. doi: 10.2337/diacare.29.03.06.dc05-1465
- Becker MA, Schumacher HR, Espinoza LR, Wells AF, MacDonald P, Lloyd E, 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
- Gunawardhana L, Becker MA, Whelton A, Hunt B, Castillo M, Saag K. Efficacy and safety of febuxostat extended release and immediate release in patients with gout and moderate renal impairment: Phase II placebo-controlled study. *Arthritis Res Ther.* 2018;20(1):99. doi: 10.1186/s13075-018-1593-0

33. Чикина МН, Елисеев МС, Желябина ОВ. Практическое применение национальных клинических рекомендаций по лечению подагры (предварительные данные). *Современная ревматология*. 2020;14(2):97-103. [Chikina MN, Eliseev MS, Zhelyabina OV. Practical application of national clinical guidelines for the management of gout (preliminary data). *Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(2):97-103 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2020-2-97-103
34. Meng J, Li Y, Yuan X, Lu Y. Effects of febuxostat on insulin resistance and expression of high-sensitivity C-reactive protein in patients with primary gout. *Rheumatol Int*. 2017;37(2):299-303. doi: 10.1007/s00296-016-3612-2
35. Zoppini G, Targher G, Negri C, Stoico V, Perrone F, Muggeo M, et al. Elevated serum uric acid concentrations independently predict cardiovascular mortality in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2009;32(9):1716-1720. doi: 10.2337/dc09-0625
36. Ito H, Abe M, Mifune M, Oshikiri K, Antoku S, Takeuchi Y, et al. Hyperuricemia is independently associated with coronary heart disease and renal dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus. *PLoS One*. 2011;6(11):e27817. doi: 10.1371/journal.pone.0027817
37. Afshari M, Larijani B, Rezaie A, Mojtahedi A, Zamani MJ, Astanehi-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
38. 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
39. Johnson RJ, Merriman T, Lanasa MA. Causal or noncausal relationship of uric acid with diabetes. *Diabetes*. 2015;64(8):2720-2722. doi: 10.2337/db15-0532
40. Takir M, Kostek O, Ozkok A, Elcioglu OC, Bakan A, Ereğ A, et al. Lowering uric acid with allopurinol improves insulin resistance and systemic inflammation in asymptomatic hyperuricemia. *J Investig Med*. 2015;63(8):924-929. doi: 10.1097/JIM.0000000000000242
41. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002;346(6):393-403. doi: 10.1056/NEJMoa012512
42. 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
43. Барскова ВГ, Елисеев МС, Кудяева 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 metformin on the clinical course of gout and insulin resistance. *Clinical Medicine*. 2009;87(7):41-46 (In Russ.)].
44. Salvatore T, Pafundi PC, Galiero R, Gjeloshi K, Masini F, Acierno C, et al. Metformin: A potential therapeutic tool for rheumatologists. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2020;13(9):234. doi: 10.3390/ph13090234
45. Елисеев МС, Паневин ТС, Желябина ОВ, Насонов ЕЛ. Перспективы применения метформина у пациентов с нарушением уратного обмена. *Терапевтический архив*. 2021;93(5):628-634. [Eliseev MS, Panevin TS, Zhelyabina OV, Nasonov EL. Advantages of the use of metformin in patients with impaired uric acid metabolism. *Terapevticheskii arkhiv*. 2021;93(5):628-634 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2021.05.200795

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

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

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

**Насонов Е.Л.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>