

Уратснижающая терапия и риск развития сахарного диабета 2-го типа у пациентов с подагрой (результаты проспективного исследования)

Елисеев М.С., Желябина О.В.

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

Цель исследования – проанализировать связь приема лекарственных препаратов и развития сахарного диабета 2-го типа (СД2) у пациентов с подагрой.

Материал и методы. В исследование включено 444 пациента с подагрой без СД2. Медиана длительности наблюдения – 5,9 [2,9; 8,7] года. Первичная конечная точка – диагноз СД2. Во время стартового визита пациентам назначали или корректировали терапию в соответствии с действующими рекомендациями. Фиксировался прием препаратов: аллопуринола, фебуксостата, диуретиков, глюкокортикоидов (ГК), канакинумаба, для которых было рассчитано отношение шансов (ОШ) развития СД2.

Результаты и обсуждение. СД2 возник у 108 (24,3%) из включенных в исследование пациентов. Завершили исследование 405 пациентов. Принимали уратснижающие препараты 311 (76,7%) больных: 263 (90,7%) – аллопуринол, 48 (9,3%) – фебуксостат. Средняя доза аллопуринола – 153,4±28,4 мг/сут, фебуксостата – 91,6±12,1 мг/сут. На фоне терапии фебуксостатом вероятность развития СД2 была ниже: ОШ – 0,433 (95% доверительный интервал, ДИ 0,188–0,996; $p=0,044$). При использовании диуретиков ОШ составило 2,212 (95% ДИ 1,303–3,753; $p=0,003$), ГК – 1,566 (95% ДИ 1,003–2,445; $p=0,048$).

Заключение. Применение фебуксостата ассоциируется со снижением вероятности развития СД2.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа; подагра; мочевая кислота; уратснижающая терапия; фебуксостат.

Контакты: Максим Сергеевич Елисеев; elicmax@yandex.ru

Для ссылки: Елисеев МС, Желябина ОВ. Уратснижающая терапия и риск развития сахарного диабета 2-го типа у пациентов с подагрой (результаты проспективного исследования). Современная ревматология. 2023;17(5):73–78. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-5-73-78

Urate-lowering therapy and the risk of developing type 2 diabetes mellitus in patients with gout (results of a prospective study)

Eliseev M.S., Zhelyabina O.V.

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

Objective: to analyze the association between medications intake and the development of type 2 diabetes mellitus (T2DM) in patients with gout.

Material and methods. The study included 444 patients with gout without T2DM. The median follow-up time was 5.9 [2.9; 8.7] years. The primary end point was the diagnosis of T2DM. At baseline, therapy was initiated or adjusted according to current guidelines. Medication use was recorded: allopurinol, febuxostat, diuretics, glucocorticoids (GC), canakinumab, for which the odds ratio (OR) of developing T2DM was calculated.

Results and discussion. T2DM occurred in 108 (24.3%) patients enrolled in the study. 405 patients completed the study. 311 (76.7%) patients were taking urate-lowering drugs: 263 (90.7%) allopurinol, 48 (9.3%) febuxostat. The mean dose of allopurinol was 153.4±28.4 mg/day, and that of febuxostat was 91.6±12.1 mg/day. During treatment with febuxostat, the probability of developing T2DM was lower: OR 0.433 (95% confidence interval, CI 0.188–0.996; $p=0.044$). When diuretics were used OR was 2.212 (95% CI 1.303–3.753; $p=0.003$), GC – 1.566 (95% CI 1.003–2.445; $p=0.048$).

Conclusion. Febuxostat use is associated with a lower likelihood of developing T2DM.

Keywords: type 2 diabetes mellitus; gout; uric acid; urate-lowering therapy; febuxostat.

Contact: Maxim Sergeevich Eliseev; elicmax@yandex.ru

For reference: Eliseev MS, Zhelyabina OV. Urate-lowering therapy and the risk of developing type 2 diabetes mellitus in patients with gout (results of a prospective study). *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(5):73–78. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-5-73-78

Подагра является наиболее часто встречающимся воспалительным артритом у взрослых, распространенность которого продолжает увеличиваться [1]. Болезнь развивается у лиц с гиперурикемией (ГУ), которая обуславливает ряд патологических процессов: формирование кристаллов мочевой кислоты (МК) и связанные с ним воспаление и окислительный

стресс, приводящие к развитию приступов артрита и различным метаболическим эффектам. Все чаще выявляются новые ассоциации подагры с различными заболеваниями [2], в том числе с сахарным диабетом 2-го типа (СД2), вероятность развития которого при подагре существенно выше популяционной [3, 4].

Оба заболевания имеют много общих факторов риска, однако частое развитие СД2 у пациентов с подагрой нельзя объяснить исключительно влиянием традиционных факторов, таких как ожирение, возраст, курение, недостаточная физическая активность, нерациональное питание и др. Считается, что происходящие при подагре и ГУ патофизиологические изменения (хроническое воспаление, локальный воспалительный процесс в местах отложения кристаллов уратов, усиление окислительного стресса, повреждение эндотелия сосудов) также могут быть причиной развития СД2 [5, 6]. Согласно данной гипотезе, у лиц с подагрой ГУ является терапевтической мишенью, поскольку она непосредственно влияет на частоту приступов артрита и формирование тофусов, а также на риск развития и исходы сердечно-сосудистых заболеваний, болезней почек и обменных нарушений, в том числе углеводного обмена. Взаимосвязь ГУ и СД2 подталкивает к поиску препаратов, оказывающих положительное действие одновременно на пуриновый и углеводный обмен, а также к изучению потенциальных эффектов, направленных на снижение риска развития нарушений углеводного обмена, у лекарственных средств, с успехом применяемых при подагре. Однако, несмотря на наличие основательных доказательств того, что активность ксантиноксидазы (КО) и/или ГУ может быть связана с риском развития СД2, исследования использования ингибиторов КО при инсулинорезистентности (ИР) и СД2 дают противоречивые результаты [7]. Полученные нами ранее данные показали, что дебют СД2 при подагре ассоциирован, в частности с выраженностью ГУ, частотой приступов артрита и наличием тофусов, отражающих тяжесть заболевания и воспалительного процесса [8]. В настоящей статье обсуждается влияние отдельных лекарственных препаратов на риск развития СД2 у пациентов с подагрой.

Целью данного фрагмента исследования является анализ связи между приемом ряда лекарственных препаратов и риском развития СД2 у пациентов с подагрой.

Материал и методы. В проспективное одноцентровое исследование включали пациентов с подагрой, обратившихся в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой».

Критерии включения: возраст старше 18 лет и диагноз подагры, соответствующий критериям S.L. Wallace и соавт. [9].

Критерии исключения: наличие СД2 и беременность.

Проведен скрининг 541 пациента с подагрой. У 97 из них на момент первого визита был выявлен СД2, и они не были включены в исследование. Таким образом, в одноцентровое проспективное исследование вошли 444 пациента с подагрой без СД2.

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом; все пациенты подписали информированное согласие.

Для подтверждения диагноза СД2 использовались критерии Всемирной организации здравоохранения 1999 г. [10].

Запланированные визиты проводились не реже 1 раза в 2 года (в среднем 3,4 визита на одного пациента). Во время визита 1 назначали или корректировали как уратнижающую (УСТ), так и профилактическую противовоспалительную терапию, включающую прием глюкокортикоидов (ГК). Лечение подагры проводилось в соответствии с действующими рекомендациями [11].

Во время визитов проводили сбор анамнеза, осмотр пациентов, оценивали антропометрические параметры: рост, массу тела, окружность талии, индекс массы тела (ИМТ). Определяли наличие и число подкожных тофусов, число подагрических приступов за прошедший год, число пораженных суставов за время болезни. Лабораторное исследование включало определение сывороточного уровня глюкозы, креатинина, мочевой кислоты (МК), СРБ, гликозилированного гемоглобина.

Фиксировали параметры, характеризующие течение и клинические проявления подагры, а также прием лекарственных препаратов (аллопуринол, фебуксостат, диуретики, ГК), факт курения, употребления алкоголя. Все они рассматривались в качестве факторов, потенциально способных влиять на развитие СД2.

Статистическая обработка данных проведена на персональном компьютере с использованием методов параметрической и непараметрической статистики. Для качественных признаков представлены абсолютные и относительные величины (n, %), для количественных – медиана и интерквартильный интервал (Ме [25-й и 75-й перцентили]). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполняли с помощью критерия χ^2 Пирсона (при значениях ожидаемого явления > 10).

Результаты. Среди включенных в исследование преобладали мужчины (соотношение мужчин и женщин – 8:1), возраст пациентов составлял от 18 до 85 лет. За период наблюдения из 444 пациентов с подагрой умерли 34 (7,7%), в том числе 5 (14,7%) женщин и 29 (85,3%) мужчин. Отказались от динамического наблюдения 5 (1,1%) пациентов. Таким образом, завершили исследование 405 пациентов: 361 (89,1%) мужчина и 44 (10,9%) женщины. Длительность проспективного наблюдения у завершивших исследование варьировалась от 1 года до 9 лет, и ее медиана составила 5,9 [2,9; 8,7] года. СД2 развился у 108 из 405 пациентов: у 18 (17%) – в первые 2 года наблюдения, у 47 (43%) – в течение 2–4 лет, у 27 (25%) – 4–6 лет и у 16 (15%) – более чем через 6 лет. Медиана срока до выявления СД2 достигала 3,9 [2,6; 5,1] года. Клиническая характеристика пациентов с подагрой, завершивших исследование, представлена в табл. 1.

Из 405 пациентов с подагрой УСТ получали 311 (76,7%) и не получали 94 (23,3%). Анализ длительности приема препаратов не проводился.

Пациенты были разделены на две группы: с развившимся за время наблюдения СД2 (СД2+; $n=108$) и без СД2 (СД2-; $n=297$). Пациенты группы СД2+ были старше, чем пациенты группы СД2-: $52,8 \pm 10,9$ и $49,7 \pm 11,9$ года ($p=0,02$), имели более высокий уровень МК: $542,23 \pm 115,1$ и $480,05 \pm 102,6$ мкмоль/л ($p=0,0001$), в анамнезе у них чаще выявлялись ИБС: в 37 (34,3%) и 69 (23,2%) случаях ($p=0,003$) и ИМ: в 12 (11%) и 17 (5,7%) случаях соответственно ($p=0,006$). Иных статистически значимых различий между группами не было.

Расчет риска развития СД2 у пациентов с подагрой для факторов, связанных с приемом препаратов, назначавшихся по поводу основного заболевания, и диуретиков, представлен в табл. 2.

Вероятность возникновения СД2 у пациентов, имевших в анамнезе прием диуретиков, оказалась выше в 2,2 раза (ОШ 2,212; 95% ДИ 1,303–3,753; $p=0,003$), а у больных, которым назначались ГК (сюда отнесены все пациенты, ко-

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с подагрой (n=405)
Table 1. Clinical characteristics of patients with gout (n=405)

Показатель	Всего (n=405)	СД2+ (n=108)	СД2- (n=297)	p
Мужчины, n (%)	361 (89,1)	96 (88,8)	265 (89,2)	0,92
Возраст, годы, M±SD	50,2±12,1	52,8±10,9	49,7±11,9	0,02*
ИМТ, кг/м ² , M±SD	30,7±5,7	31,11±5,3	30,03±4,8	0,89
СРБ, мг/л, Me [25-й; 75-й перцентили]	12,4 [4,0; 21,1]	13,33 [4,2; 18,8]	14,9 [4,9; 17,5]	0,74
Глюкоза, ммоль/л, M±SD	5,87±0,02	5,93±0,09	5,81±0,08	0,08
Холестерин, ммоль/л, M±SD	5,55±1,37	5,9±1,3	5,2±1,4	0,22
Триглицериды, ммоль/л, M±SD	2,7±0,5	2,8±0,8	2,6±0,7	0,18
Креатинин, мкмоль/л, M±SD	103,6±25,4	100,9±28,2	101,6±32,7	0,85
МК, мкмоль/л, M±SD	491±106,4	542,23±115,1	480,05±102,6	0,0001*
Сопутствующие заболевания, n (%):				
ИБС	106 (26,2)	37 (34,3)	69 (23,2)	0,003*
АГ	327 (80,7)	94 (87)	233 (78,4)	0,05*
ХСН	39 (9,6)	12 (11)	27 (9)	0,54
ИМ	29 (7,2)	12 (11)	17 (5,7)	0,006*
ОНМК	15 (3,7)	6 (5,5)	9 (3)	0,23

Примечание. ИБС – ишемическая болезнь сердца; АГ – артериальная гипертензия; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ИМ – инфаркт миокарда; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; * – статистически значимые различия показателей (p<0,05).

гда-либо принимавшие ГК как в низких дозах для профилактики приступов артрита, так и в высоких дозах для купирования артрита), – в 1,5 раза (ОШ 1,566; 95% ДИ 1,003–2,445; p=0,048).

УСТ проводилась 311 пациентам, 263 (90,7%) из которых получали, аллопуринол, а 48 (9,3%) – фебуксостат. Средняя суточная доза аллопуринола составила 153,4±28,4 мг/сут (большая часть пациентов использовала препарат в низкой дозе – 100–200 мг/сут), фебуксостата – 91,6±12,1 мг/сут.

У принимавших фебуксостат шансы развития СД2 были ниже в 2,3 раза (ОШ 0,433; 95% ДИ 0,188–0,996; p=0,044).

Обсуждение. Настоящая работа – первое и на сегодняшний день единственное проспективное исследование у пациентов с подагрой, целью которого было выявление факторов риска СД2. Одной из основных задач и главной особенностью исследования был анализ влияния на вероятность развития СД2 у пациентов с подагрой не только общепринятых факторов риска, но и параметров, относящихся непосредственно к подагре. Отметим, что такой подход для проспективных исследований был использован впервые как в России, так и в мире.

Задачей данного фрагмента работы была оценка влияния на риск развития СД2 у пациентов с подагрой лекарственной терапии, прежде всего УСТ. Несмотря на большое число предшествующих исследований, данные о влиянии МК на углеводный обмен противоречивы. Так, результаты менделевского рандомизированного исследования показали, что, хотя уровень МК прямо коррелирует с риском развития СД2, эти ассоциации могут быть объяснены кофакторами (спутывающими переменными) и/или обратной причинно-следственной связью, а выработка МК может являться лишь следствием окислительного стресса и сопутствующей ему высокой активности КО [12]. Однако, если исходить из концепции определяющей

роли в развитии СД2 хронического субклинического воспаления [13], то очевидно, что подагра как хроническое воспалительное заболевание может способствовать развитию СД2 именно по этой причине, а не только в результате «механического» повышения уровня МК. Во-первых, кристаллы уратов, как известно, оказывают сильное провоспалительное действие и вызывают местное воспаление, опосредованное активацией воспалительных процессов и высвобождением интерлейкина 1 [14]. И, хотя прицельных исследований, направленных на выявление кристаллов уратов в поджелудочной железе не проводилось, есть отдельные описания случаев ее тофусного поражения. При этом редкость обнаружения в этом органе кристаллов может быть связана с растворением кристаллов уратов при использовании для фиксации ткани водных растворов формалина, а не спиртовых растворов и специальной окраски [15]. Во-вторых, кристаллы уратов могут приводить не только к местному, но и к хроническому системному воспалению, причем, так как кристаллы не исчезают после стихания приступа артрита, опосредуемый ими воспалительный процесс продолжается в отсутствие клинических проявлений подагры, но подавляется при назначении ингибиторов КО и колхицина [16]. Это подтверждают и опубликованные ранее данные, демонстрирующие прямую связь развития СД2 с наличием тофусов и тяжестью подагры [8].

В связи с этим представляется вполне ожидаемым результат данной работы, свидетельствующий о том, что прием фебуксостата ассоциировался со снижением риска СД2 в 3,2 раза, тогда как для аллопуринола такой связи не обнаружено. Данный факт можно объяснить тем, что фебуксостат – более мощный уратснижающий препарат по сравнению с аллопуринолом и вероятность достижения целевого уровня МК сыворотки при его применении выше [17]. Помимо не-

посредственного влияния на уровень МК, одним из возможных механизмов благоприятного влияния УСТ на углеводный обмен может быть уменьшение ИР. Так, J. Meng и соавт. [18] сообщили, что лечение фебуксостатом снижает уровень МК и уменьшает резистентность к инсулину у пациентов с подагрой. А по данным Y.J. Fang и соавт. [19], при любой УСТ пациенты имели более низкий риск развития СД2, чем в отсутствие УСТ. Хотя прием аллопуринола не оказал никакого влияния на риск развития СД2, можно предположить, что это связано с дозой препарата, которая была недостаточной для достижения целевого уровня МК, с низкой приверженностью терапии аллопуринолом и более высокой вероятностью достижения целевого уровня МК при назначении фебуксостата [20].

ГУ – фактор риска развития СД2, при этом считается, что снижение уровня МК является потенциальной терапевтической мишенью у лиц с СД2, однако исследования, которые демонстрировали бы противодиабетический эффект уратснижающих препаратов, единичны. Так, авторы, наблюдавшие 41 пациента с СД2, рандомизированного для приема аллопуринола в дозе 100 мг или плацебо в течение 14 дней, не выявили значительного снижения уровня глюкозы в крови натощак или уровня гликозилированного гемоглобина ни в одной из групп [21]. Более того, Н.В. Chang и соавт. [22], проанализировав данные о приеме 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 того и другого препарата был связан с увеличением риска развития СД2. При этом такая связь в большей степени проявлялась у пациентов, принимавших препараты длительно и в большей кумулятивной дозе, в то время как низкие дозы препарата, наоборот, ассоциировались со снижением риска у лиц старше 50 лет. Авторы указывают на ряд ограничений исследования, в частности на низкую приверженность УСТ, отсутствие информации об уровне МК, других лабораторных показателях, физической активности, питании, что могло отразиться на результатах исследования. Как и в нашей работе, в указанном выше исследовании не выявлено нарастания риска СД2 при подагре с возрастом, к тому же установлено, что пациенты моложе 50 лет имели больший риск возникновения СД2, чем лица более старшего возраста. Это также подтверждает полученные нами ранее результаты, свидетельствующие о высоком и сопоставимом риске СД2 во всех возрастных группах [23]. В то же время в нескольких рандомизированных исследованиях показано, что снижение уровня МК с по-

Таблица 2. Риск развития СД2 у пациентов с подагрой для факторов, связанных с приемом лекарственных препаратов (n=405)
Table 2. Risk of developing T2DM in gout patients in relation to factors associated with medication use (n=405)

Лекарственная терапия	n (%)	ОШ (95% ДИ)	p
Диуретики:		2,212 (1,303–3,753)	0,003*
всего	74 (18,3)		
СД2+	30 (27,8)		
СД2-	44 (14,8)		
ГК, n (%):		1,566 (1,003–2,445)	0,047*
всего	164 (40,5)		
СД2+	47 (43,5)		
СД2-	117 (39,4)		
Фебуксостат:		0,433 (0,188–0,996)	0,044*
всего	48 (9,3)		
СД2+	7 (6,5)		
СД2-	41 (13,8)		
Аллопуринол:		1,175 (0,736–1,875)	0,5
всего	263 (90,7)		
СД2+	73 (67,6)		
СД2-	190 (63,9)		
УСТ:		0,921 (0,567–1,495)	0,740
всего	311 (76,7)		
СД2+	80 (74,1)		
СД2-	231 (77,7)		
Канакинумаб:		1,060 (0,369–3,048)	0,913
всего	18 (4,4)		
СД2+	5 (4,6)		
СД2-	13 (4,4)		

Примечание. ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; * – статистически значимые различия показателей (p<0,05).

мощью аллопуринола уменьшало ИР у лиц с бессимптомной ГУ [24, 25].

Важно также, что вероятность развития СД2 при подагре, по нашим данным, может увеличиваться под влиянием диуретиков и ГК, а их рутинное применение у пациентов с подагрой и высоким риском СД2, по-видимому, допустимо только при наличии абсолютных показаний и отсутствии альтернативной терапии.

Наконец, у небольшой группы больных, получавших канакинумаб, не выявлено различий в частоте СД2 по сравнению с остальными пациентами. Отчасти это можно объяснить тем, что пациенты получили всего одну инъекцию канакинумаба, а, учитывая большой период полувыведения препарата, этого, как правило, достаточно для купирования и последующей профилактики артрита [26]. Однако связи между длительным применением канакинумаба, развитием СД2 и влиянием препарата на показатели углеводного обмена не отмечено и в крупном исследовании CANTOS [27].

Заключение. Таким образом, можно предположить, что рациональное применение ингибиторов КО, в частности фебуксостата, может быть одним из методов профилактики развития СД2 у пациентов с подагрой. Для более взвешенного суждения о возможностях профилактики нарушений углеводного обмена с помощью УСТ у пациентов с подагрой необходимо проведение крупных и длительных рандомизированных исследований.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Dehlin M, Jacobsson L, Roddy E. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence, treatment patterns and risk factors. *Nat Rev Rheumatol*. 2020 Jul;16(7):380-390. doi: 10.1038/s41584-020-0441-1.
2. Thottam GE, Krasnokutsky S, Pillinger MH. Gout and Metabolic Syndrome: a Tangled Web. *Curr Rheumatol Rep*. 2017 Aug 26; 19(10):60. doi: 10.1007/s11926-017-0688-y.
3. 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 Oct;47(10):1567-70. doi: 10.1093/rheumatology/ken305. Epub 2008 Aug 18.
4. Tung YC, Lee SS, Tsai WC, et al. Association Between Gout and Incident Type 2 Diabetes Mellitus: A Retrospective Cohort Study. *Am J Med*. 2016 Nov;129(11):1219.e17-1219.e25. doi: 10.1016/j.amjmed.2016.06.041. Epub 2016 Jul 21.
5. Johnson RJ, Andrews P, Benner SA, Oliver W, Theodore E. Woodward award. The evolution of obesity: insights from the mid-Miocene. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 2010;121:295-305.
6. Johnson RJ, Stenvinkel P, Andrews P, et al. Fructose metabolism as a common evolutionary pathway of survival associated with climate change, food shortage and droughts. *J Intern Med*. 2020 Mar;287(3):252-262. doi: 10.1111/joim.12993. Epub 2019 Oct 31.
7. Желябина ОВ, Елисеев МС. Развитие сахарного диабета 2-го типа при подагре. Научно-практическая ревматология. 2021; 59(5):599-607. [Zhelyabina OV, Eliseev MS. The development of type 2 diabetes mellitus with gout. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2021;59(5):599-607. (In Russ.)].
8. Желябина ОВ, Елисеев МС, Глухова СИ и др. Факторы риска развития сахарного диабета 2-го типа у пациентов с подагрой: результаты проспективного исследования. Современная ревматология. 2022;16(1):52-59. [Zhelyabina OV, Eliseev MS, Glukhova SI, et al. Risk factors for type 2 diabetes mellitus in patients with gout: results from a prospective study. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(1):52-59. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2022-1-52-59.
9. Wallace SL, Robinson H, Masi AT, et al. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout. *Arthritis Rheum*. 1977 Apr;20(3):895-900. doi: 10.1002/art.1780200320.
10. 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.
11. Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология: клинические рекомендации. 2-е изд. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2011. 752 с. [Nasonov EL, editor. *Revmatologiya: klinicheskie rekomendatsii. 2-e izd* [Rheumatology: clinical guidelines. 2nd ed]. Moscow: GEOTAR-Media; 2011. 752 p.]
12. Sluijs I, Holmes MV, van der Schouw YT, et al. A Mendelian Randomization Study of Circulating Uric Acid and Type 2 Diabetes. *Diabetes*. 2015 Aug;64(8):3028-36. doi: 10.2337/db14-0742. Epub 2015 Apr 27.
13. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, et al. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2001 Jul 18;286(3):327-34. doi: 10.1001/jama.286.3.327.
14. Martinon F, Petrilli V, Mayor A, et al. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature*. 2006 Mar 9; 440(7081):237-41. doi: 10.1038/nature04516.
15. Choi S, Voskanian N, Ramos J, Nguyen KHY. Tophaceous Gout in the Pancreas: Case Reports and Review of the Literature. *Case Rep Rheumatol*. 2022 Jun 3;2022:3671627. doi: 10.1155/2022/3671627.
16. Toprover M, Shah B, Oh C, et al. Initiating guideline-concordant gout treatment improves arterial endothelial function and reduces intercritical inflammation: a prospective observational study. *Arthritis Res Ther*. 2020 Jul 11;22(1):169. doi: 10.1186/s13075-020-02260-6.
17. 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). *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(2):97-103. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2020-2-97-103.
18. 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 Feb;37(2):299-303. doi: 10.1007/s00296-016-3612-2. Epub 2016 Nov 23.
19. Fang YJ, Chung YL, Lin CL, et al. Association between Gout, Urate-Lowering Therapy, and Risk of Developing Type 2 Diabetes Mellitus: A Nationwide Population-Based Retrospective Cohort Study. *Biomed Res Int*. 2020 Jul 28;2020:6358954. doi: 10.1155/2020/6358954. eCollection 2020.
20. Lee S, So MW, Ahn E. Long-term adherence and persistence with febuxostat among male patients with gout in a routine clinical setting. *Mod Rheumatol*. 2019 Jul;29(4):662-668. doi: 10.1080/14397595.2018.1483293. Epub 2018 Nov 28.
21. Afshari M, Larijani B, Rezaie A, et al. Ineffectiveness of allopurinol in reduction of oxidative stress in diabetic patients; a randomized, double-blind placebo-controlled clinical trial. *Biomed Pharmacother*. 2004 Dec; 58(10):546-50. doi: 10.1016/j.biopha.2004.09.012.
22. Chang HW, Lin YW, Lin MH, et al. Associations between urate-lowering therapy and the risk of type 2 diabetes mellitus. *PLoS One*. 2019 Jan 7;14(1):e0210085. doi: 10.1371/journal.pone.0210085. eCollection 2019.
23. 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. [Zhelyabina OV, Eliseev MS, Glukhova SI, Nasonov EL. Factors influencing the development of type 2 diabetes mellitus in patients with gout (results of a long-term prospective study). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2022;60(3):374-380. (In Russ.)].
24. Johnson RJ, Merriman T, Lanasa MA. Causal or Noncausal Relationship of Uric Acid With Diabetes. *Diabetes*. 2015 Aug; 64(8):2720-2. doi: 10.2337/db15-0532.
25. Takir M, Kostek O, Ozkok A, et al. Lowering Uric Acid With Allopurinol Improves Insulin Resistance and Systemic Inflammation in Asymptomatic Hyperuricemia. *J Investig Med*. 2015 Dec;63(8):924-9. doi: 10.1097/JIM.0000000000000242.
26. Елисеев МС, Желябина ОВ, Мукагова МВ, Насонов ЕЛ. Клинический опыт применения блокатора интерлейкина 1 канакинумаба у больных хронической тофусной подагрой: купирование артрита и профилактика обострений при назначении аллопуринола. Современная ревматология. 2015;9(2):16-22. [Eliseev MS, Zhelyabina OV, Mukagova MV, Nasonov EL. Clinical experience with the interleukin-1 blocker canakinumab in patients with chronic tophaceous gout: abolishment of arthritis and prevention of exacerbations when allopurinol is used. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015; 9(2):16-22. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2015-2-16-22
27. Everett BM, Donath MY, Pradhan AD, et al. Anti-Inflammatory Therapy With Canakinumab for the Prevention and Management of Diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2018 May 29; 71(21):2392-2401. doi: 10.1016/j.jacc.2018.03.002.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

15.07.2023/04.09.2023/09.09.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

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

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

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

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