

## Влияние гипергликемии и гиперинсулинемии на уровень мочевой кислоты и течение артрита у больных подагрой с сахарным диабетом 2 типа

В.Г. Барскова, М.С. Елисеев, А.В. Зилов\*, Е.Л. Насонов

ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва  
Кафедра эндокринологии ММА им И.М. Сеченова\*

**П**одагра — системное тофусное заболевание, характеризующееся отложением в различных тканях кристаллов моноурата натрия и развивающимся в связи с этим воспалением у лиц с гиперурикемией, обусловленной генетическими и/или факторами внешней среды [2].

Engelhardt и Wagner в 1950 г. назвали подагру интегральной частью триады, другими составляющими которой являются диабет и ожирение [13]. С 60-х годов публикуются работы, посвященные сочетанию подагры и сахарного диабета 2 типа (СД 2). В них указывался крайне широкий диапазон сочетаемости обоих заболеваний, от 7 до 74%, что обуславливается различными используемыми критериями: от нарушения толерантности к глюкозе до клинических проявлений диабета [5, 11, 20]. Наоборот, среди больных с диагнозом СД 2 случаи подагрического артрита крайне редки (0,1–9%), хотя гиперурикемия встречается в достаточно широком диапазоне — от 2 до 50% [20]. В итоге, несмотря на высокую частоту гиперурикемии у больных диабетом и нарушения толерантности к глюкозе у больных подагрой, эпидемиологические исследования 60-х годов не обнаружили связи между подагрой и СД 2, так же как и гиперурикемией и гипергликемией [16, 22]. Тем не менее, основная патогенетическая предпосылка к объяснению этого феномена уже была известна в 1964 г., когда появилось одно из первых сообщений об урикозурическом эффекте глюкозы в высокой концентрации у больных диабетом [23]. Этим и объясняется тот факт, что при плохом метаболическом контроле глюкозы уровень мочевой кислоты (МК) в крови низкий [14].

В дальнейшем было показано, что прямым оппонентом глюкозы в гомеостазе мочевой кислоты

является инсулин. В нормальных концентрациях инсулин не влияет на экскрецию МК почками. При гиперинсулинемии снижается экскреция и повышается реабсорбция МК в почках [21]. Так, при эугликемической гиперинсулинемии, вызванной у здоровых добровольцев и больных с артериальной гипертензией, отмечается быстрое нарастание гиперурикемии [21, 28]. Было также убедительно показано, что уровень МК ассоциируется с гиперинсулинемией как у мужчин, так и у женщин без СД 2 [9].

Нами были получены подтверждающие этот факт данные у больных с подагрой, когда именно при сопутствующих инсулинорезистентности и гиперинсулинемии уровень МК в крови был наиболее высок. В свою очередь усугубление гиперурикемии приводит к более тяжелому течению суставного синдрома с тенденцией к полиартикулярности и хронизации [1].

Если изолированные эффекты гипергликемии и гиперинсулинемии в настоящее время показаны достаточно убедительно, то сочетанное их влияние на уровень МК, отмечаемое при СД 2, изучено не столь хорошо. В частности, при нарушении толерантности к глюкозе преобладает гиперурикемия, что, скорее всего, обусловлено изолированной гиперинсулинемией. Наоборот, клинически выраженный СД 2 ассоциируется с низким уровнем МК (особенно при отсутствии нефропатии), несмотря на хорошо известный факт ассоциации СД 2 с нарушением секреции инсулина и инсулинорезистентностью [10, 16, 29–31].

Учитывая облигатность гиперурикемии при подагре и частое сочетание с ИР и СД 2, нами была выбрана эта модель для изучения взаимоотношений мочевой кислоты, глюкозы и инсулина с попыткой выделить приоритетный компонент.

## Материал и методы

В исследование было отобрано 69 мужчин, жителей Москвы и Московской области, диагноз которых удовлетворял классификационным критериям подагры на момент стационарного лечения в Институте ревматологии РАМН [30].

Принцип включения в исследование: из 200 больных подагрой, наблюдавшихся в Институте ревматологии в 2002–2003 годах, были отобраны больные с СД 2 – 23 человека. Средняя продолжительность СД 2 составила  $3,4 \pm 5,5$  лет, при этом 9 (39%) больным диагноз СД 2 был выставлен впервые. Для диагностики СД 2 использовались диагностические критерии ВОЗ [3]. Все больные подагрой с СД 2 были осмотрены эндокринологом.

В группы сравнения вошли больные подагрой с инсулинорезистентностью (ИР) и без нее. Признаком, положенным в основу деления групп сравнения, была математическая модель ИР: индекс НОМА (Homeostasis model assessment), косвенно отражающий степень чувствительности тканей к инсулину и вычисляемый по следующей формуле: глюкоза (ммоль/л) × ИРИ (мЕд/мл) / 22,5. В соответствии с нормативами применяемых методик ИР определялась при значении НОМА > 2,76 [7, 15, 19, 22, 24].

Таким образом, во 2-ю группу было отобрано 23 больных с индексом НОМА > 2,76, расцененных нами как больные с подагрой ИР; 3-ю группу составили 23 больных с индексом НОМА < 2,76, также страдающие подагрой, но не имеющие ИР.

Дополнительным требованием для включения больного в исследование было естественное течение подагры и диабета, т.е. отсутствие собственно противодагрической и антидиабетической терапии у больных до включения в исследование для исключения медикаментозного влияния на уровень МК, инсулина и глюкозы. Исследование проводилось после купирования артрита, поэтому на момент исследования больные также не принимали противовоспалительные препараты. 30 пациентов постоянно принимали антигипертензивные препараты (13 из 1-й группы, 12 – из 2-й и 5 – из 3-й группы), которые не менялись до проведения исследования. Больных с хроническими легочной и сердечной недостаточностью, с гепатитами вирусной этиологии, циррозами печени, онкологической патологией в исследование не включали. С целью исключения возможного влияния сниженной экскреторной функции почек на уратный обмен в связи с диабетической нефропатией или нефросклерозом больные с уровнем креатинина крови более 180 мкмоль/л или скоростью клубочковой фильтрации меньше 50 мл/мин не включались в исследование.

В ходе исследования оценивались антропометрические параметры: масса тела, окружность талии (ОТ) и бедер (ОБ) и их соотношение (ОТ/ОБ), значение индекса массы тела (ИМТ, кг/м<sup>2</sup>).

Уровень АД определялся ручным методом в состоянии покоя в положении сидя по методу Н.С. Короткова путем трехкратного измерения с пятиминутными интервалами. Артериальная гиперто-

ния (АГ) диагностировалась при величинах дневного систолического АД (САД) выше 140 мм рт. ст. и диастолического (ДАД) выше 90 мм рт. ст.

Больным натошак определяли уровень иммунореактивного инсулина (ИРИ) в венозной крови иммуноферментным методом с использованием наборов «Insulin» на иммуноферментном анализаторе «Immulite» и сывороточный уровень глюкозы (УГ) с помощью глюкозооксидазного метода.

Определение сывороточного уровня липидов крови (общий холестерин – ХС), холестерин липопротеинов высокой, низкой и очень низкой плотности (ХС ЛПВП, ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП), триглицериды (ТГ)) проводилось ферментативным способом на биохимическом анализаторе «Synchron CX» с использованием реактивов «СХ Multi Calibrator».

Уровень МК в сыворотке крови определялся уриказо-пероксидазным методом на анализаторе фирмы «Bayeg», Германия.

Индекс атерогенности рассчитывался по формуле Климова (ХС – ХС ЛПВП/ХС ЛПВП). Нормальным считалось значение индекса менее 4,0.

Количественные данные представлены в виде средних значений плюс-минус стандартное отклонение (SD). Статистическая обработка проводилась на компьютере с помощью пакета программ STATISTICA 6.0 (StatSoft, USA). Для определения различий в несвязанных группах применяли критерии Манна-Уитни. Сравнительная оценка качественных показателей в сформированных группах проводилась путем анализа таблиц сопряженности методом  $\chi^2$ . Исследование связей между некоторыми нормально распределенными признаками проводилось с помощью линейного регрессионного анализа.

## Результаты исследования

Средний возраст больных составил  $55,6 \pm 9,0$  лет (от 33 до 73 лет). Средняя длительность подагры составила  $9,1 \pm 8,0$  лет (от 0,2 до 30 лет).

Характеризуя включенных в исследование больных подагрой, следует обратить внимание на наличие у подавляющего большинства из них различных метаболических нарушений независимо от того, имелись ли СД 2 или ИР. Так, АГ выявлялась у 57 (83%), ожирение – у 35 (51%), а избыточный вес – у 29 (42%) больных. Необходимо отметить, что у больных 1-й группы подагрический артрит предшествовал выявлению у них СД 2, при этом длительность подагры была в 2 раза выше СД 2 ( $7,6 \pm 5,9$  и  $3,4 \pm 5,5$  лет соответственно). У всех включенных в исследование пациентов с СД 2 состояние углеводного обмена на момент обследования характеризовалось умеренной гипергликемией, соответствующей субкомпенсации.

Клиническая характеристика больных по группам представлена в табл. 1. Если отсутствие возрастных различий было предусмотрено дизайном исследования, то оказалось, что группы также сопоставимы по длительности болезни. Данные, представленные в табл. 1, демонстрируют наиболь-

Таблица 1

## Сравнительная клиническая характеристика обследованных больных по группам

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа	p (1-2)	p (1-3)	p (2-3)
Возраст, лет	55,7±9,8	55,5±7,1	55,7±10,2	нд	нд	нд
Рост, см	175,7±6,3	174,1±6,0	174,9±6,0	нд	нд	нд
Вес, кг	95,7±16,5	97,9±13,9	89,3±12,1	нд	нд	<0,05
ОТ, см	107,0±8,8	112,9±11,2	103,5±8,3	нд	нд	<0,01
ОТ/ОБ	1,00±0,04	1,03±0,04	1,00±0,05	<0,05	нд	<0,05
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	30,9±4,4	32,4±4,8	29,1±3,2	нд	нд	<0,01
САД, мм рт. ст.	146,3±21,8	158,5±22,2	139,6±13,7	<0,05	нд	<0,01
ДАД, мм рт. ст.	94,3±11,6	100,0±11,8	85,6±13,6	нд	<0,05	<0,01
Длительность подагры, годы	7,6±5,9	11,9±9,6	7,8±7,7	нд	нд	нд
Количество пораженных суставов за время болезни	10,6±6,8	11,0±7,1	6,7±4,9	нд	<0,05	<0,05
Поражение суставов:						
- приступное течение	12 (52%)	9 (39%)	15 (60%)	нд	нд	нд
(частота приступов в год)	4,0±2,3	4,0±1,6	2,9±1,9	нд	<0,05	<0,05
- хронический артрит	11 (48%)	14 (61%)	7 (30%)	нд	нд	нд
Тофусы	10 (43%)	10 (43%)	7 (30%)	нд	нд	нд
Уролитиаз	18 (78%)	16 (70%)	16 (70%)	нд	нд	нд

Таблица 2

## Сравнительная лабораторная характеристика обследованных больных по группам

Показатель в норме	1-я группа	2-я группа	3-я группа	p (1-2)	p (1-3)	p (2-3)
УГ, <6,1 ммоль/л	7,1±0,9	5,0±0,7	4,9±0,6	<0,01	<0,01	нд
ИРИ, мкЕд/мл	20,5±17,1	16,9±4,7	9,1±2,5	нд	<0,01	<0,01
МК, <415 мкмоль/л	510,9±120,6	500,8±85,9	420,4±98,8	нд	<0,01	<0,01
ХС, <5,2 ммоль/л	5,65±1,00	5,86±1,37	5,57±1,47	нд	нд	нд
ТГ, <1,7 ммоль/л	2,97±2,42	3,00±1,98	1,84±0,75	нд	<0,05	<0,05
ХС ЛПВП, >1,0 ммоль/л	1,14±0,29	0,96±0,37	1,18±0,27	<0,05	нд	<0,01
ХС ЛПОНП, <0,8 ммоль/л	1,16±0,93	1,36±0,90	0,83±0,34	нд	нд	<0,05
ХС ЛПНП, <3,4 ммоль/л	3,34±1,09	3,54±1,49	3,56±1,42	нд	нд	нд
Индекс атерогенности <4,0	4,13±1,21	6,06±3,34	3,96±1,63	<0,05	нд	<0,05
Креатинин, <115 мкмоль/л	97,0±21,2	101,6±22,9	96,2±17,6	нд	нд	нд
Скорость клубочковой фильтрации, 80–120 мл/мин	125,1±48,4	121,2±61,6	120,3±59,1	нд	нд	нд

шие отличия между двумя группами сравнения (2-й и 3-й). Практически все оцениваемые параметры в группе больных СД 2 имели чаще всего «промежуточное» значение между группами сравнения. Антропометрические показатели (вес, ОТ, ОТ/ОБ, ИМТ), выраженность артериальной гипертензии, показатели, характеризующие поражение суставов, отражают как более тяжелое течение собственно подагры, так и выраженность метаболических нарушений среди больных 2-й группы. Несмотря на отсутствие статистической значимости, что скорее объясняется небольшим количеством больных в группах, прослеживается явная тенденция к большему количеству пораженных суставов за все время болезни в первых двух группах. В случае приступного течения подагры в группах с гиперинсулинемией (1-й и 2-й) количество атак за год было досто-

верно выше, чем у больных без таковой. Явная тенденция к хроническому течению артрита достигает максимума во 2-й группе, встречаясь у 2/3 больных. При этом необходимо вновь подчеркнуть сопоставимость длительности болезни во всех группах.

Количество выявляемых тофусных форм подагры (подкожных тофусов и уролитиаза) по группам не отличалось.

В табл. 2 приведены данные лабораторного обследования. Закономерным представляется рост уровня глюкозы от группы больных подагрой без нарушения углеводного обмена (3-я группа) к больным с СД 2 (1-я группа). Обращало на себя внимание, что аналогично вели себя уровни инсулина и мочевой кислоты, достигая максимума в основной группе. Тем не менее, у 3 больных в 1 группе отмечался относительно низкий уровень инсулина (8,7

мкЕд/мл), при этом у них определялся низкий уровень МК (390 мкмоль/мл) при умеренно повышенном уровне глюкозы (6,6 ммоль/л).

В отношении липидного обмена следует отметить, что уровень холестерина и ХС ЛПНП не отличался по группам. Уровень триглицеридов был одинаково высок в группах с СД 2 и ИР и практически был в 2 раза ниже в группе неосложненной подагры. Во 2 группе отмечалось наиболее значимое снижение уровня ХС ЛПВП и повышение ХС ЛПОНП. Соответственно, индекс атерогенности в целом превышал пороговое значение у 12 (52%) пациентов с СД 2, 16 (70%) – с ИР и 9 (39%) – 3-й группы. Однако средние его значения во 2 группе были достоверно большими, чем в 1-й и 3-й группах ( $p < 0,05$ ), что обусловлено наиболее низким уровнем у них ХС ЛПВП.

Следует особо отметить, что средний уровень креатинина и показатели клубочковой фильтрации в группах были полностью сопоставимы (табл. 2). Латентная стадия ХПН была диагностирована всего у 3 пациентов – по одному в каждой группе.

Таким образом, результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что гиперурикемия наиболее выражена при сочетании с гиперинсулинемией, лежащей в основе синдрома инсулинорезистентности и СД 2. Несмотря на наличие гипергликемии в 1-й группе, ее урикозурический эффект нивелируется высокими цифрами инсулина, которые также достигают максимума в этой группе. Это подтверждает факт определения невысокого уровня МК при отсутствии гиперинсулинемии у больных 1-й группы, что можно отнести к влиянию глюкозы безотносительно к ее концентрации.

Очевидно, что в группах с более высоким уровнем МК подагрические атаки отмечались чаще, были склонны к затяжному течению и вовлечению большого количества суставов при сопоставимости групп по возрасту и длительности болезни.

Выраженность метаболических нарушений (висцерального ожирения, артериальной гипертензии, дислипидемии) закономерно была выше в группах с СД 2 и ИР.

## Обсуждение

Сочетание таких метаболических заболеваний, как диабет и подагра, представляет большой интерес в силу того, что указанные состояния являются моделью уникальных взаимоотношений основных патогенетических факторов: гипергликемии, гиперинсулинемии и гиперурикемии. При подагре гиперурикемия является облигатным признаком, как гипергликемия и гиперинсулинемия при СД 2. Таким образом, изучение «конкурентных» эффектов глюкозы и инсулина на выведение, а в итоге на сывороточный уровень МК у больных с подагрой и СД 2 представлялось нам заслуживающим интереса.

Особого внимания требует методология отбора больных и формирование групп, так как именно соблюдение ряда правил позволило сделать со-

ответствующие выводы. Одним из базовых принципов была сопоставимость по количеству и возрасту больных, что было достигнуто отбором по принципу случай-контроль. Для исключения полового диморфизма в исследование включались только мужчины. Положительным моментом для анализа явилось отсутствие статистически значимой разницы между группами в длительности болезни. Другим принципом включения в исследование было естественное течение подагры и диабета, т.е. никто из больных не принимал препараты, влияющие на уровень МК, глюкозы или инсулина.

Помимо прямых эффектов глюкозы и инсулина на уровень МК, необходимо было учитывать поражение почек в трактовке гиперурикемии в связи с хорошо известным фактом снижения экскреции и повышения реабсорбции уратов при нарушении почечной функции [4, 8, 25, 26]. Трактовка причинно-следственных связей нарушения функции почек у контингента больных, включенных в исследование, была особенно затруднена. Причиной скомпрометированной почечной функции может быть как непосредственно диабетическая или подагрическая нефропатия, так и артериальная гипертензия, частый прием НПВП для купирования артрита, метаболические нарушения, в частности дислипидемии. В частности, в работе Во S. и соавт. было показано, что при СД 2 гиперурикемия отражает наличие инсулинорезистентности, а также ассоциируется с быстро прогрессирующей и клинически выраженной нефропатией. Наоборот, гипоурикемия ассоциируется не только с плохим метаболическим контролем и гиперфильтрацией, но также поздним присоединением и медленным прогрессированием нефропатии [6]. В связи с целями исследования значительное снижение почечной функции было противопоказанием для включения больного в анализ. Указанный подход позволил нам исключить влияние нарушенной почечной функции на уровень МК у наших больных.

Изучению ИР при подагре посвящены единичные работы, в которых обнаруженная частота ИР и гиперинсулинемии достигает 76 и 95% соответственно [12, 27]. Закономерным представляется факт накопления больных с висцеральным ожирением и артериальной гипертензией среди больных подагрой с ИР и СД 2, так как сами по себе они тесно связаны между собой и с ГУ [18, 24].

Такая же закономерность определялась в отношении дислипидемии, характерной и для ИР и для СД 2, однако с достижением максимума значений индекса атерогенности во 2-й группе. Наиболее частым признаком явилась гипертриглицеридемия, что неоднократно было описано при подагре.

Однако влияние инсулинорезистентности на суставной синдром остается не изученным. Мы отмечали более тяжелое течение артрита у больных подагрой с ИР, однако и длительность болезни у этих больных была почти в 2 раза выше, чем

без таковой, что могло частично обуславливать эту разницу [1]. В настоящем исследовании факт сопоставимости групп по длительности болезни свидетельствует о том, что именно ИР обуславливает более тяжелое поражение суставов. Так, именно в группах с гиперинсулинемией хронический артрит развивался более чем у половины больных, а в случае приступного течения подагры количество атак за год было в 2 раза чаще, чем у больных без таковой.

Наконец, последний феномен, обнаруженный нами у 3 больных подагрой с СД 2: при отсутствии гиперинсулинемии начинает преобладать урикозурический эффект глюкозы, который реализуется независимо от ее концентрации в сыворотке крови,

что подтверждается невысоким уровнем МК по сравнению с другими больными этой группы.

Таким образом, СД 2 включает в себя, по крайней мере, два разнонаправленных механизма влияния на уратный обмен. Но самое главное заключается, видимо, в том, что это влияние реализуется не только самим уже фактом существования гипергликемии или гиперинсулинемии, но и от превалирующего компонента. Так, вполне естественно, что на ранних фазах заболевания превалирует эффект инсулина благодаря достаточной адаптации  $\beta$ -клеток поджелудочной железы. При развитии их декомпенсации и недостаточной секреции инсулина преобладает урикозурическое действие глюкозы [10, 17, 31].

## Литература

1. Барскова В.Г., Елисеев М.С., Насонов Е.Л. с соавт. Синдром инсулинорезистентности у больных подагрой и его влияние на формирование клинических особенностей болезни. // Тер архив, 2004; 5:51-55
2. Насонова В.А., Барскова В.Г. Ранние диагностика и лечение подагры – научно обоснованное требование улучшения трудового и жизненного прогноза больных. Научно-практическая ревматология 2004, 1, 5-7
3. Alberty K.G., Zimmet P.Z. For the WHO Consultation Group. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complication. Part I: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. // Diabet Med 1998; Vol...P. 539-553.
4. Alcazar J., Ruilope L., Ladrón de Guevara P. Hiperuricemia e hipertension arterial esencial. // Nefrologia 1982, 2: 145-149
5. Berkowitz D. Gout, hyperlipidemia and diabetes interrelationships. JAMA 1966; 197: 77-80.
6. Bo S., Cavallo-Perin P., Gentile L., et al. Hypouricaemia and hyperuricaemia in type 2 diabetes: two different phenotypes. Eur J Clin Invest 2001. 31(4):318-321
7. Borona E, Targer G, Alberiche M, et al. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assesment of insulin sensitivity. Diabetes Care 2000; 23: 57-63.
8. Canon P.J., Simson W.B., Demartini F.E. Hyperuricemia in primary and renal hypertension. N Engl J Med 1966; 275: 457-464.
9. Chou P., Lin K.C., Lin H.Y. and Tsai S.T. Gender differences in the relationships of serum uric acid with fasting serum insulin and plasma glucose in patients without diabetes. J Rheum. 2001; 28:3, 571-576
10. Cook D.G., Shaper A.G., Thelle D.S., Whitehead T.P. Serum uric acid, serum glucose and diabetes: relations in a population study. Postgrad Med J 1986; 262: 1001-6
11. Denis G., Launay MP. Carbohydrate intolerance in gout. Metabolism 1969, 18:770-775
12. Dessein P.H., Stanwix A.E., Shipton E.A., Joffe B.I., van der Merwe C.A. Dislipidemia and insulin resistance in gout: sufficiently common to be considered in the evaluation and management of every patient. III. African League Against Rheumatism (AFLAR) Conference. Cape Town, South Africa, September 1999. Cape Town: Ukenza, 1999.
13. Engelhardt H.T., Wagner E.L. Gout, diabetes mellitus and obesity, a poorly recognized syndrome. South Med J 1950, 43: 51-53
14. Facchini F., Ida Chen Y.D., Hollenbeck C.B., Reaven G.M. Relationship between resistance to insulin mediated glucose uptake, urinary acid clearance and plasma uric acid concentration. JAMA 1991; 266: 3008-3011
15. Haffner SM, Gonzalez C, Miettinen H et al. A prospective analysis of the HOMA model: the Mexico City Diabetes Study. Diabetes Care 1996; 19: 1138-1141.
16. Herman J.B., Mount F.W., Medalie J.H., et al. Diabetes prevalence and serum uric acid: Observations among 10,000 men in a survey of ischemic heart disease in Israel. Diabetes, 1967, 16: 858-868
17. Herman J.B., Goldbourt U. Uric acid and diabetes: observation in population study. Lancet 1982
18. Lin K., Tsao H., Chen C., Chou P. Hypertension was the major risk factor leading to development of cardiovascular diseases among men with hyperuricemia. J Rheum 2004; 31:66, 1152-1158
19. Masanori E, Yoshiki N, Kiyoshi M, Yoshikazu H et al. Homeostasis model assessment as a clinical index of insulin resistance in type 2 diabetic patients treated with sulfonylureas. Diabetes Care 1999; 22: 818-822.
20. Mikkelsen WM. The possible association of hyperuricemia and/or gout with diabetes mellitus. Arthritis Rheum 1965, 8: 853-864
21. Muscelli E., Natali A., Bianchi S. et al. Effect of insulin on renal sodium and uric acid handling in essential hypertension. Am J Hypertens 1996; 9: 746-752.
22. Myers A., Epstein F.H., Dodge H.J. The relationship of serum uric acid to risk factors in coronary heart disease. Am J Med 1968, 45:520-528
23. Padova J., Patchefsky A., Onesti G., et al. The effect of glucose loads on renal uric acid excretion in diabetic patients. Metabolism 1964. 13: 507-512
24. Puig J.G., Ruilope L.M. Uric acid as a cardiovascular risk factors in arterial hypertension. J Hypertens 1999;17: 869-872
25. Reaven G.M. Role of insulin resistance in human disease: Banting lecture. Diabetes 1988; 37: 1595-1607
26. Ruilope L., Garcia-Puig J. Hyperuricemia and renal function. Curr Hypertension Rep 2001, 3: 197-202
27. Takahashi S., Moriwaki Y., Tsutsumi Z. et al. Increased visceral fat accumulation further aggravates the risk of insulin resistance in gout. Metabolism 2001 Apr. 50(4): 393 – 8
28. Ter Maaten J.C., Voorburg A., Heine R.J. et al. Renal handling during acute physiological hyperinsulinaemia in healthy subjects. Clin Sci Lond 1997; 92: 51-58.
29. Tuomilehto J., Zimmet P., Wolf E., et al. Plasma uric acid level and its association with diabetes mellitus and some biologic parameters in biracial population of Fiji. Am J Epidemiol 1988; 127: 321-326
30. Wallace SL, Robinson H, Masi AT, et al. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of gout. Arthritis Rheum 1977; 20: 895-900.
31. Whitehead T.P., Jungner I., Robinson D., et al. Serum urate, serum glucose and diabetes. Ann Clin Biochem 1992; 29: 159-161