

На правах рукописи

Желябина Ольга Владимировна

**ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА
У ПАЦИЕНТОВ С ПОДАГРОЙ**

3.1.27. Ревматология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2024

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой»

Научный руководитель:

Елисеев Максим Сергеевич, кандидат медицинских наук

Официальные оппоненты:

Цурко Владимир Викторович – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации.

Павлова Наталья Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов ФГБУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава РФ.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Казанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится 27 сентября 2024 года в 12 часов на заседании диссертационного совета 24.1.182.01, созданного на базе ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой», по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой» и на сайте www.rheumatolog.ru

Автореферат разослан «__» _____ 2024 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
кандидат медицинских наук

Дыдыкина Ирина Степановна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы исследования

Подагра является наиболее часто встречающимся воспалительным артритом у взрослых, распространенность которого продолжает увеличиваться (Куо С. Ф., 2015). Болезнь развивается у лиц с гиперурикемией (ГУ) в результате ряда патологических процессов: формирования кристаллов мочевой кислоты (МК), связанного с этим иммунного воспаления, приводящего к возникновению острых приступов артрита и различным метаболическим эффектам. Результаты крупных исследований показывают, что пациенты с подагрой имеют повышенный риск развития диабета (Pan A., 2015).

Предполагается, что МК в сыворотке может вызывать патофизиологические изменения, приводящие к нарушениям углеводного обмена посредством развития воспаления, окислительного стресса, повреждения эндотелия сосудов (Facchini F., 1991). По данным Q. Lv и соавт. повышенная концентрация МК в сыворотке крови была связана с более высоким риском развития диабета: его риск увеличивался на 6–17% при последовательном увеличении концентрации МК сыворотки на 59,48 мкмоль/л (1 мг/дл). Известно, что ГУ, вызывая дисфункцию эндотелия и подавление оксида азота, может способствовать развитию резистентности к инсулину и диабета. Избыток МК, оказывая прооксидантное действие в сосудистой ткани, приводит к увеличению выработки активных форм кислорода (АФК), воспалению и дисфункции в сосудах. Таким образом, опосредованное МК окислительное стресс-индуцированное перекисное окисление липидов (ПОЛ), повреждение ДНК и активация воспалительных факторов в конечном итоге приводят к повреждению клеток. Окислительный стресс также может влиять на экспрессию гена инсулина, вызывая снижение секреции инсулина. Показано, что МК индуцирует инсулинорезистентность (ИР) и нарушает инсулиновую сигнализацию через путь, связанный с АФК, как *in vivo*, так и *in vitro* (Zhu Y., 2014).

Обсуждается роль общих генетических маркеров в развитии подагры и СД2 (Dehghan A., 2008). 334 однонуклеотидных полиморфизмов были значительно связаны с подагрой в полногеномном поиске ассоциаций генома GWAS (англ. genome-wide association studies, GWA study), а СД2 был наиболее значимым ассоциированным с подагрой заболеванием (Lai H. M., 2012). Влияние УСТ на риск развития нарушений углеводного обмена исследовано недостаточно, а данные единичных исследований противоречивы [Chang H. W., 2019].

На сегодняшний день опросник FINDRISC является надежным инструментом, позволяющим выявить группу риска развития СД2 на популяционном уровне (Jølle A., 2023). Однако, несмотря на простоту метода, для стратификации риска СД2 у пациентов с подагрой опросник ранее не использовался.

Пока не ясно, какой сывороточный уровень МК следует рассматривать в качестве фактора риска, имеют ли значение клинические проявления подагры, остаются противоречивыми данные по возможности редукции риска развития СД2 при проведении УСТ, что, несомненно, предполагает проведение исследований для определения связей нарушений пуринового и углеводного обменов. Остается открытым вопрос о роли и распространенности отдельных факторов риска развития СД2 у пациентов с подагрой. Проспективные исследования, целью которых было бы выявление факторов, непосредственно влияющих на риск развития СД2 у пациентов с подагрой, до сих пор не проводились. Настоящее исследование посвящено анализу влияния различных факторов риска диабета как общепринятых, так и, относящихся непосредственно к подагре.

Цель исследования: выявление у пациентов с подагрой клинических и лабораторно-инструментальных данных обменных нарушений, ассоциированных с развитием сахарного диабета 2-го типа.

Задачи исследования

1. Определить частоту факторов риска развития сахарного диабета 2-го типа у пациентов с подагрой.
2. Оценить влияние урикемии на риск развития сахарного диабета 2-го типа при подагре.
3. Оценить влияние длительного приема низких доз глюкокортикоидов пациентами с подагрой на показатели гликемии.
4. Оценить влияние приема противовоспалительных препаратов на риск развития сахарного диабета 2-го типа у пациентов с подагрой
5. Оценить чувствительность и специфичность российской версии опросника риска развития сахарного диабета 2-го типа FINDRISC у пациентов с подагрой.

Научная новизна исследования

Впервые в России определена частота факторов риска диабета у пациентов с подагрой и проанализирована их связь с развитием сахарного диабета 2-го типа.

Впервые в мире получены данные о влиянии на риск развития сахарного диабета 2-го типа факторов, отождествляющихся с клиническими проявлениями подагры.

Впервые в мире оценено влияние длительного приема низких доз глюкокортикоидов на показатели углеводного обмена у пациентов с подагрой.

Впервые в мире рассчитана чувствительность и специфичность опросника FINDRISC (The Finnish Diabetes Risk Score) у пациентов с подагрой.

Теоретическая и практическая значимость работы. Доказана необходимость выявления конкретных факторов риска сахарного диабета 2-го типа и

использования опросника FINDRISC у пациентов с подагрой с целью своевременной профилактики у них диабета.

Методология и методы исследования. Для выполнения диссертационной работы на первом визите проводилось выявление различных факторов риска сахарного диабета 2 типа (сбор анамнеза, включающий демографические данные (пол, возраст), отягощенная наследственность по СД (первой, второй линии родства), факт употребления алкоголя, курение. Оценивались антропометрические параметры, оценка течения артрита (хроническое течение артрита – при более чем трехмесячном непрерывном течении артрита на момент обследования), частоты острых приступов артрита за предшествующий исследованию календарный год, фиксировали число пораженных за время болезни суставов, наличие подкожных тофусов). Также использовались лабораторные методы исследования (определение показателей крови на запланированных визитах, выполненные унифицированными методами (клинико-диагностическая лаборатория ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой): общий анализ крови, биохимический анализ крови (мочевая кислота, глюкоза, аланинаминотрансфераза [АЛТ], аспартатамино-трансфераза [АСТ], креатинин, холестерин, триглицериды)). Был использован опросник риска развития сахарного диабета 2-го типа FINDRISC. Риск развития СД2 у пациентов с подагрой оценивался на первом визите по переведенной версии, а после валидации по российской версии шкалы FINDRISK (Finnish Type 2 Diabetes Risk Score), ответ на каждый из 8 вопросов оценивался в баллах, вычислялся суммарный счет, который соотносится с риском развития диабета в ближайшую декаду жизни.

Положения, выносимые на защиту

1. Всем пациентам с подагрой необходимо проводить неинвазивный скрининг для определения риска развития сахарного диабета 2-го типа.
2. Традиционные факторы риска и их комбинации выявляются у большинства пациентов с подагрой выявляются сахарного диабета 2-го типа, у 2/3 пациентов – более 3 факторов.
3. Наличие клинических проявления, характеризующих тяжесть подагры (наличие тофусов, частота приступов артрита ≥ 4 в год) увеличивает риск развития сахарного диабета 2-го типа.
4. Сывороточный уровень мочевой кислоты в сыворотке крови выше 480 мкмоль/л, ассоциируется с увеличением риска развития сахарного диабета 2-го типа.

5. Факт приема аллопуринола терапии не оказывает влияния, а факт приема фебуксостата снижает вероятность развития сахарного диабета 2-го типа у пациентов с подагрой.

6. Длительный прием глюкокортикоидов в низких дозах негативно влияет на уровень гликемии у пациентов с подагрой.

7. Опросник FINDRISK может быть использован для скринингового расчета индивидуального риска развития сахарного диабета 2-го типа у пациентов с подагрой.

Степень достоверности и апробация работы. Основные материалы диссертации были представлены: на VIII Всероссийском диабетологическом конгрессе с международным участием «Сахарный диабет – пандемия XXI века» (постерная сессия) (Москва, 28–03 февраля 2018 года); на 5th CORA Congress in Florence (Italy, 14–16 March 2019) (постерный доклад); на VIII съезде ревматологов России с международным участием – 2021; на Всероссийских Конгрессах с международным участием «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге – 2021, 2022»; на Конференции в рамках IX (XXVIII) Национального диабетологического конгресса с международным участием «Сахарный диабет и ожирение – неинфекционные междисциплинарные пандемии XXI века» (2021 г.).

Внедрение результатов исследования. Основные полученные результаты работы внедрены и используются в клинике Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой». Также материалы диссертации используются при чтении лекций и при проведении практических занятий для врачей и ординаторов.

Публикации по теме диссертации. По материалам диссертации опубликовано шестнадцать научных работ, в том числе пять оригинальных статей, один литературный обзор в изданиях, рекомендованных для опубликования результатов диссертационного исследования ВАК при Минобрнауки России, одиннадцать тезисов в материалах российских и международных научных конференций, съездов и конгрессов.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 113 страницах и состоит из введения, 4 глав (обзора литературы, материалов и методов, результатов исследования, обсуждения результатов исследования), выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 16 отечественных и 283 зарубежных источников. Диссертация иллюстрирована 9 таблицами, 7 рисунками, 2 приложениями.

Конкретное участие автора в получении научных результатов. В соответствии с поставленной целью исследования автором изучена имеющаяся отечественная и зарубежная литература по теме работы и подготовлен обзор литературы, который был опубликован. Диссертант принимал участие в разработке тематических карт пациента. Автор сформулировал гипотезу, разработал дизайн, цель и задачи исследования. Согласно поставленным задачам автором сформирована электронная база данных, куда внесены данные пациентов. Автор лично осуществлял ведение пациентов с подагрой в стационаре, динамическое наблюдение (повторные госпитализации и амбулаторный прием). На основе проведенной статистической обработки полученной информации, анализа результатов исследования, сопоставления с данными литературы, автором сформулированы выводы и практические рекомендации.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Данная диссертационная работа выполнена в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой по специальности – ревматология. Работа основана на наблюдении пациентов с подагрой, обращающихся в Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой».

Критерии включения:

- установленный диагноз подагры,
- возраст ≥ 18 лет,
- подписанная форма информированного согласия.

Критерии невключения:

- наличие сахарного диабета (пациенты, имеющие подтвержденный диагноз СД2 на основании записи эндокринолога в медицинской документации, соответствие критериям диагноза СД2 на скрининговом визите (не менее чем 2-кратном определении повышения уровня глюкозы натощак $\geq 7,0$ ммоль/л в сыворотке и/или уровне HbA 1c $\geq 6,5\%$),
- беременность у женщин.

В период с 01.04.2011 по 30.10.2014 был скринирован 541 пациент с подагрой. Диагноз подагры выставлялся по критериям (Wallace S. L. et al., 1977). У 97 пациентов на этапе скрининга было выявлено наличие СД2, и они в данное исследование включены не были.



Рисунок 1 – Дизайн исследования

Для выставления диагноза СД2 использовались критерии диагностики Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 1999 г., исходя из которых, диагноз СД2 выставлялся при не менее чем 2-кратном определении повышения уровня глюкозы натощак $\geq 7,1$ ммоль/л в сыворотке крови и/или уровне HbA 1c $\geq 6,5\%$. Все пациенты в случае необходимости были консультированы эндокринологом. Во время скрининга и далее по необходимости пациентам проводилось назначение или коррекция как уратснижающей, так и противовоспалительной терапии. Лечение подагры проводилось в соответствии с действующими рекомендациями. Все включённые в исследование пациенты наблюдались в динамике в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Первичной конечной точкой было развитие СД2, после достижения которой (постановка диагноза СД2 во время запланированного динамического визита) дальнейшее наблюдение в рамках исследования прекращалось. Окончательно наблюдение, таким образом, было завершено: для развивших СД2 – в дату визита, на котором был установлен (подтверждён) диагноз СД2, для не развивших СД2 – на момент последнего визита (не позднее сентября 2020 г.). Даты и частота плановых визитов пациентов не были строго регламентированы, но их периодичность не должна была быть реже 1 раза в 2 года.

Характеристика пациентов

Из 542 скринированных пациентов с подагрой в исследование были рекрутированы 444 пациентов (49 (11,1%) женщин, 395 (88,9%) мужчин). Всем на скрининговом визите был исключён диагноз СД2.

Краткая характеристика всех включённых в исследование пациентов представлена в Таблице 1.

Таблица 1 – Базовая клиническая характеристика включенных в исследование больных с подагрой (n = 444)

<i>Параметры</i>	<i>Все пациенты (n = 444)</i>
Мужчины/женщины, n (%)	395 (88,9) / 49 (11,1)
Возраст, годы M ± SD	51,2±11,7
Длительность подагры, годы Me [25-й; 75-й перцентили]	7,2 [1,9; 11,8]
ИМТ, кг/м ² , M ± SD	29,97±4,8
ИМТ ≥ 25 кг/м ² , n (%)	384 (86,5)
<i>Лабораторные данные</i>	
СРБ, мг/л Me [25-й; 75-й перцентили]	14,7 [4,9; 19,7]
Глюкоза, ммоль/л, M ± SD	5,82±0,02
Холестерин, ммоль/л, M ± SD	5,65±1,37
Триглицериды, ммоль/л, M ± SD	2,6±0,9
Креатинин, мкмоль/л, M ± SD	101,53±31,15
СКФ, мл/мин/1,73м ² , M ± SD	72,4±20,5
МК, мкмоль/л, M ± SD	491,0±111,7

Продолжение таблицы 1

<i>Параметры</i>	<i>Все пациенты (n = 444)</i>
Гликолизированный гемоглобин, %, M ± SD	5,6±0,13
<i>Сопутствующие заболевания</i>	
ИБС, n (%)	124 (27,9)
АГ, n (%)	399 (89,9)
ХСН, n (%)	51 (11,5)
ИМ в анамнезе, n (%)	36 (8,1)
ОНМК в анамнезе, n (%)	19 (4,3)

Среди включенных в исследование пациентов соотношение мужчин и женщин составило 8:1, возраст пациентов был от 18 до 85 лет. Избыточный вес (ИМТ ≥ 25 кг/м²) выявлен более чем у 86% пациентов. Почти 90% пациентов имели АГ, 4,3% пациентов ранее перенесли ОНМК, 8,1% пациентов – инфаркт миокарда, у 11,5% пациентов выявлена ХСН, а у почти каждого 3 пациента имеется диагноз ИБС.

Клинические методы исследования

На первом визите всем пациентам, прошедшим скрининг проводился сбор анамнеза, включающий демографические данные (пол, возраст), отягощенная наследственность по СД (первой, второй линии родства), факт употребления алкоголя (потребление алкоголя от 2 условных единиц в день [≈ 10 г чистого спирта = 25 граммам 40%-й водки / 100 граммам 9–11%-го сухого вина / 200 граммам 3–5%-го пива]), курение (факт курения на момент опроса). Оценивались антропометрические параметры: рост, масса тела, окружность талии (ОТ), ИМТ. Клиническая характеристика подагры включала оценку течения артрита (хроническое течение артрита – при более чем трехмесячном непрерывном течении артрита на момент обследования), частоты острых приступов артрита за предшествующий исследованию календарный год, фиксировали число пораженных за время болезни суставов, наличие подкожных тофусов.

Всем больным определялся уровень АД, измерение проводилось по общепринятым правилам. Риск развития СД2 у пациентов с подагрой оценивался по переведенной версии, а после валидации по российской версии шкалы FINDRISK (Finnish Type 2 Diabetes Risk Score), ответ на каждый из 8 вопросов оценивался в баллах, вычислялся суммарный счет, который соотносится с риском развития диабета в ближайшую декаду жизни. Максимально возможная сумма баллов – 26.

В дальнейшем согласно полученным баллам по опроснику FINDRISK пациенты были объединены в две группы: первую составили пациенты, имеющие «низкий/слегка повышенный» – группа условно «низкого» риска от 0 до 14 баллов, обозначенная номером 1; вторую – «умеренный / высокий / очень высокий» – группа условно «высокого» риска от 14 баллов, обозначенная номером 2. Такое деление основано на принципе необходимости профилактических мероприятий: при «умеренном», «высоком» и «очень высоком» риске показаны активное наблюдение, коррекция образа жизни, а иногда и применение сахароснижающих препаратов, а также более частое и активное наблюдение.

Лабораторные методы исследования

Определение показателей крови на запланированных визитах, выполненные унифицированными методами (клинико-диагностическая лаборатория

ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой): общий анализ крови, биохимический анализ крови (мочевая кислота, глюкоза, аланинаминотрансфераза [АЛТ], аспартатаминотрансфераза [АСТ], креатинин, холестерин, триглицериды). Статистические расчеты были сделаны при помощи программы Statistica 12.0.

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро – Еилка или критерия Колмогорова – Смирнова. Количественные показатели описаны в виде абсолютных значений со стандартным отклонением при нормальном распределении ($M \pm \delta$). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей ($Q1 - Q3$). Различия признаков в двух группах анализировались с использованием непараметрических методов (критерия Манна — Уитни, критерия Пирсона (χ^2), критерия Фишера (F-распределение)). Для сравнения признаков двух зависимых групп использовали тест Вилкоксона. При изучении валидности опросника «FINDRISC» для определения оптимального количества баллов (порогового значения), распознающих риск СД2 и МС (МС), использована ROC-модель. Качество шкалы оценивали с помощью площади под кривой: интервал площади под кривой (AUC) оценивает модель следующим образом: 0,9–1,0 – отличное; 0,8–0,9 – очень хорошее; 0,7–0,8 – хорошее; 0,6–0,7 – среднее; 0,5–0,6 – неудовлетворительное. Критерием выбора порога отсечения (Cut_off) взято требование максимальной суммарной чувствительности (Se) и специфичности (Sp) модели: $Cut_off = \max (Se + Sp)$.

Расчет риска развития СД2 по опроснику FINDRISC

Всем 444 включённым в исследование пациентам на основании проведенного обследования был рассчитан 10-летний риск развития СД2 на основании опросника FINDRISC. Частота выявления отдельных переменных, входящих в FINDRISC, констатировала превалирование у исследуемой когорты пациентов с подагрой АО и ожирения в целом. У большей части наличествовали, согласно опроснику, несбалансированное питание – 310 пациентов (69,8%) и недостаточная физическая активность (300 пациентов [67,5%]); 55,4% сообщили о приёме гипотензивных препаратов, а 53,8% пациентов имели предшествующую историю гипергликемии недиабетического уровня. Почти четверть (23,6%) указали на присутствие среди родственников 1-й линии родства (родители, дети, родные сестры и братья) страдающих СД2, много реже такие случаи встречались меж родственников 2-й линии (бабушки, дедушки, тети, дяди) – 8,3%.

У всех пациентов с подагрой выявлены факторы риска сахарного диабета 2-го типа, у 71% с подагрой выявляется более 3 факторов риска, 56,1% пациентов

с подагрой имеют высокий риск развития сахарного диабета 2-го типа по опроснику FINDRISC. Средний балл по шкале FINDRISC был равен $12,8 \pm 4,1$, медиана – 12 [5; 23] балла. Полученные данные позволили провести ранжирование пациентов в пять подгрупп в зависимости от исходно рассчитанного по шкале FINDRISC числового значения, соответствующего конкретному интервалу (группы низкого, слегка повышенного, умеренного, высокого и очень высокого риска развития СД2). Согласно результатам стратификации наименьшее количество включенных имели низкий риск развития СД2, – всего три пациента (0,7% от общего числа обследованных больных подагрой), большинство – слегка повышенный риск (43,2%), тогда как умеренный, высокий и очень высокий – 26,8%, 22,1% и 7,2%, соответственно. Суммарно высокий и очень высокий риск развития СД2 был определён для почти третьей части обследованных – 130 пациентов (29,3%).

Далее, пациенты были объединены в две группы: в первую вошли пациенты, исходно стратифицированные как имеющие низкий или слегка повышенный риск (195 пациентов [43,9%]), остальные 249 пациентов (56,1%) (вторая группа) – имеющие умеренный или высокий или очень высокий риск.

Частота рассматриваемых в рамках исследования факторов риска СД2, не входящих в опросник FINDRISC, у пациентов с подагрой

Помимо факторов, составляющих опросник FINDRISC в рамках исследования, у всех пациентов также фиксировалось наличие различных параметров, отражающих течение подагры, её клинические проявления, а также приём лекарственных препаратов (аллопуринол, фебуксостат, диуретики, ГК), факт курения, потребления алкоголя. Все они рассматривались в качестве факторов, потенциально способных оказывать влияние на развитие СД2; оказалось, что подвержен курению (на момент включения в исследование) почти каждый 4 пациент, а факт употребления алкоголя (≥ 2 УЕ в сутки) подтвердил почти каждый второй. Большинство принимало уратснижающие препараты (339 пациентов [76,3%]), однако эффективность терапии была не всегда достаточной, так как результаты лабораторных тестов показали наличия повышенного уровня МК относительно целевого (≥ 360 мкмоль/л) у 74,3% пациентов, при этом средний уровень МК сыворотки составил $491,0 \pm 111,7$ мкмоль/л.

Среди обследованного пула пациентов с подагрой у 318 (71,6%) по результатам лабораторных тестов регистрировалось наличие высокого уровня СРБ (≥ 5 мг/л) и, наиболее часто, те или иные нарушения липидного обмена: гиперхолестеринемия выявлена у 302 (68%) пациентов с подагрой, а гипертриглицеридемия – у 173 (38,9%) пациентов.

Таким образом, большая часть пациентов с подагрой имела высокий риск развития СД2 по результатам анализа данных, полученных при использовании шкалы FINDRISC (56%).

При этом оказалось, что и частота выявления иных факторов, рассматриваемых как потенциально диабетогенных, как относящихся непосредственно к подагре (высокий уровень СРБ сыворотки, прием ГК, наличие тофусов, ГУ и т.д.), так и не отражающих течение и тяжесть заболевания, но свидетельствующих о наличии коморбидных заболеваний и состояний (употребление алкоголя, курение, наличие высокого уровня СРБ, дислипидемии и других коморбидных заболеваний) была высокой.

Частота, сроки развития СД2 у пациентов подагрой при проспективном наблюдении

За период наблюдения из 444 пациентов с подагрой умерло 34 пациента (7,7%): из них 5 (14,7%) женщин и 29 (85,3%) мужчин. Отказались от динамического наблюдения в процессе исследования 5 (1,1%) пациентов. Таким образом, завершили исследование 405 пациентов (361 [89,1%] мужчин и 44 [10,9%] женщин). Длительность проспективного наблюдения у завершивших исследование 405 пациентов варьировала от 2 до 10 лет, и составила 5,9 [2,9; 8,7] лет. СД2 за время наблюдения развился у 108 пациентов из 405 пациентов (26,7%): 96 (88,8%) мужчин и 12 (11,2%) женщин.

В первые 2 года от начала наблюдения развили СД2 18 из 108 (17%) пациентов, в течение 2–4 лет наблюдения – ещё 47 (43%) пациентов, 4–6 лет наблюдения – 27 (25%) пациентов, > 6 лет – 16 (15%) пациентов. *Средний срок от начала наблюдения до развития СД2 составил 3,9 [2,0; 5,1] лет.*

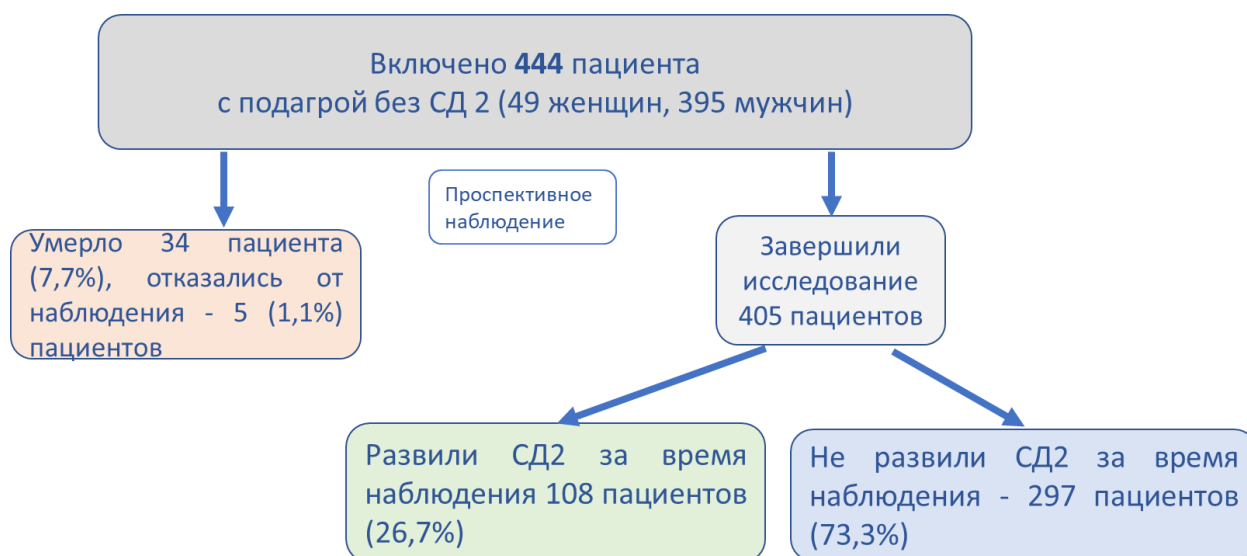


Рисунок 2 – Частота развития СД2 у пациентов с подагрой, закончивших исследование (n = 405), и причины вывода из исследования (n = 39)

По завершении исследования пациенты были разделены на 2 группы: развивших (n = 108) и не развивших СД2 (n = 297) за весь период наблюдения. Пациенты, развившие за время наблюдения СД2, были старше, чем не развившие: $52,8 \pm 10,9$ лет и $49,7 \pm 11,9$ лет ($p = 0,02$); у них был выше средний уровень МК $542,23 \pm 115,1$ и $480,05 \pm 102,6$ ($p = 0,0001$), у них чаще выявлялось наличие ИБС в анамнезе 37 (34,3%) и 69 (23,2%) ($p = 0,003$), инфаркт миокарда в анамнезе 12 (11%) и 17 (5,7%) ($p = 0,006$). Иных статистически достоверных различий между сравниваемыми параметрами не было. Схожим образом было проведено сравнение клинических показателей подагры у пациентов, развивших и не развивших за время наблюдения СД2.

Согласно полученным данным наличие у пациента отягощенной наследственности по подагре чаще выявлялось у пациентов, развивших СД2 – 35 (32,4%) и 58 (19,5%) соответственно, $p = 0,005$. У пациентов, развивших СД2, чаще выявлялись подкожные тофусы: 64 (59,3%) и 89 (29,9%) соответственно, $p = 0,001$. Кроме того, среди них было больше лиц с частыми приступами артрита (> 4 приступов в год): 73 (67,6%) и 94 (31,6%) соответственно, $p < 0,001$, что соответствовало в 4,5 раза большей вероятности развития выявления в процессе наблюдения СД2, $p < 0,001$. Также пациенты, развившие СД2, чаще принимали диуретики 30 (27,7%) и 44 (14,8%) соответственно, $p = 0,003$, и ГК – 47 (28,7%) и 117 (71,3%) соответственно, $p = 0,047$. И наоборот, пациенты с подагрой, чаще принимавшие фебуксостат, реже развивали СД2 – 41 (13,8%) и 7 (6,5%) соответственно, $p = 0,044$.

Сравнительная частота выявления отдельных компонентов опросника FINDRISC у пациентов с подагрой, развивших и не развивших СД 2 по итогам исследования

Вероятность наличия лишь отдельных компонентов опросника FINDRISC у пациентов с диагностированным к моменту завершения исследования СД2 была выше, чем у тех, кому диагноз СД2 за время наблюдения в итоге выставлен не был. Так, вероятность исходного наличия как ожирения в целом ($ИМТ \geq 30 \text{ кг/м}^2$), так и абдоминального ожирения ($ОТ > 94 \text{ см}$ у мужчин, $ОТ > 80 \text{ см}$ у женщин), а также наличия эпизодов гипергликемии от 6,0 до 6,9 ммоль/л в анамнезе, несбалансированного питания и отсутствия достаточной физической активности в сформированных группах существенно не отличалась. Немногим чаще среди развивших СД2 пациентов встречались и лица в возрасте старше 45 лет. Значимые отличия касались лишь родственников, страдающих СД

2; у пациентов с подагрой и СД2 их было почти вдвое больше, чем у не развивших СД2 – 53 (49,1%) и 76 (25,6%), ($p = 0,0001$).

Результаты стратификации риска развития СД2 по опроснику FINDRISC у пациентов с подагрой в зависимости от развития СД2

У 405 пациентов с подагрой, развивших ($n = 108$) и не развивших СД2 ($n = 297$) в процессе наблюдения, проведено сравнение результатов стратификации по опроснику FINDRISC (результаты представлены на Рисунке 3).

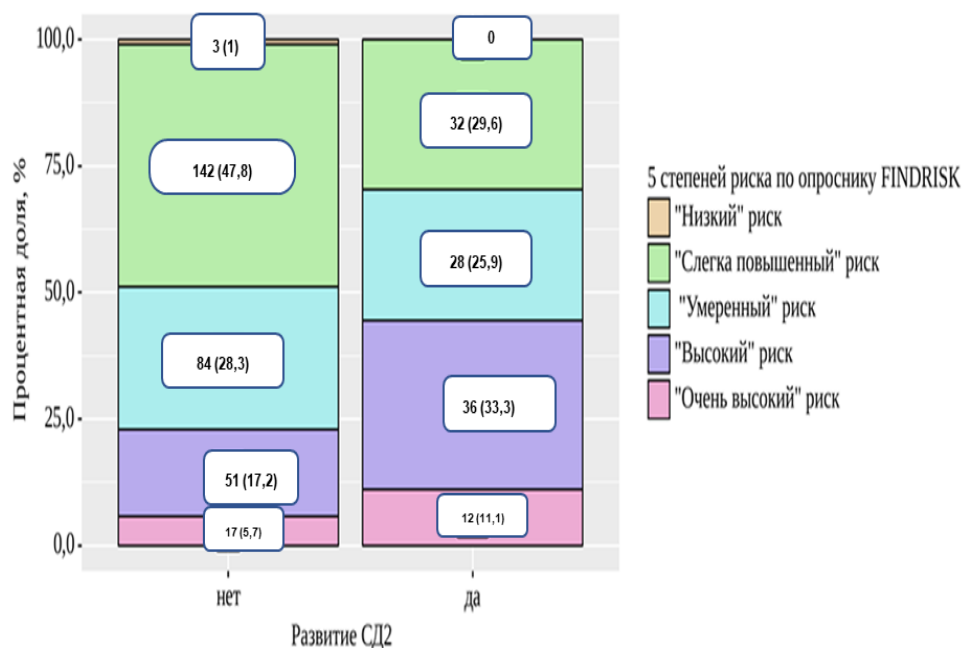


Рисунок 3 – Результаты стратификации риска развития СД2 по опроснику FINDRISC у развивших ($n = 108$) и не развивших ($n = 297$) СД2 пациентов с подагрой

Среди пациентов, развивших СД2 за период наблюдения, ни одного пациента не было с исходным наличием «низкого» риска, среди не развивших – только трое (1%). Наличие «слегка повышенного» риска фиксировалось в 1,61 раза реже у пациентов наличием к концу наблюдения СД2: 32 (29,6%) пациентов против 142 (47,8%) пациентов без СД2 ($p = 0,0011$). Различий в частоте пациентов с «умеренным» риском в группах сравнения не было: 28 (25,9%) и 84 (28,3%) пациентов, соответственно; тогда как если 33,3% из развивших СД2 пациентов имели исходно «высокий» риск, среди не развивших таковые встречались почти в 2 раза реже – 17,2%, $p = 0,001$. Также пациенты, развившие СД2 чаще, согласно используемому опроснику, исходно соответствовали «очень высокому» риску, чем не развившие СД2: 12 (11,1%) и 17 (5,7%), соответственно, $p < 0,05$.

Далее пациенты, имевшие по результатам стратификации по опроснику FINDRISC низкий и слегка повышенный риск, были объединены в общую

группу с условно «низким» риском, а умеренный, высокий и очень высокий риски – с условно «высоким» риском (согласно материалам и методам работы). При сопоставлении 2 групп по степеням риска в зависимости от развития СД2 за время наблюдения были выявлены статистически значимые различия: «низкий» риск развития СД2 был выявлен у 145 (48,8%) среди не развивших СД2 и 32 (29,6%) пациентов – среди развивших СД2, а высокий, соответственно, у 152 (51,2%) и 76 (70,4%) пациентов ($p < 0,001$).

Отдельно были проанализированы возможные отличия в клинической характеристике пациентов с подагрой в сформированных в зависимости от наличия «высокого» ($n = 228$) и «низкого» ($n = 177$) рисков по опроснику FINDRISC.

Пациенты в группе условно «высокого» риска были старше, чем в группе условно «низкого» риска: $49,1 \pm 11,7$ лет и $52,1 \pm 11,8$ лет ($p = 0,03$).

Наличие «высокого» риска развития СД2 среди других сравниваемых признаков, чаще сопровождалось наличием факторов, относящихся непосредственно к подагре, в том числе предопределяющих более тяжелое её течение: пациенты «высокого» риска имели большую длительность подагры: $9,5 [3,7; 15,1]$ лет и $7,6 [2,9; 9,2]$ лет, соответственно, $p = 0,05$; у них в 1,8 раза чаще выявлялись подкожные тофусы: 43% пациентов и 31,1% пациентов соответственно, $p = 0,01$, был выше уровень МК сыворотки: $542,3 \pm 112,9$ мкмоль/л и $481,7 \pm 104,4$ мкмоль/л ($p < 0,001$). Медиана сывороточного уровня СРБ также была выше у пациентов с высоким риском: $13,8 [4,1; 16,7]$ мг/л и $9,1 [3,7; 12,7]$ мг/л ($p = 0,045$). Средний сывороточный уровень глюкозы у пациентов с высоким риском: $5,9 \pm 0,11$ ммоль/л и $5,42 \pm 0,82$ ммоль/л соответственно, но эти различия не были статистически значимы, $p = 0,07$. Половых различий в частоте выявления пациентов условно «низкого» и «высокого» риска не удалось установить: 19 (10,7%) женщин и 158 (89,3%) мужчин имели условно «низкий» риск, 25 (11%) женщин и 203 (89%) мужчин – условно «высокий» риск развития СД2 ($p = 0,94$).

Оценка зависимости вероятности развития СД2 у пациентов с подагрой от результатов бальной оценки по опроснику FINDRISC с помощью ROC-анализа в виде графического изображения отражена на Рисунке 5, а анализ чувствительности и специфичности оцениваемой модели – на Рисунке 6. Площадь под ROC-кривой составила $0,626 \pm 0,032$ с 95%-м ДИ $0,562-0,690$, что отражало среднее качество модели. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$).

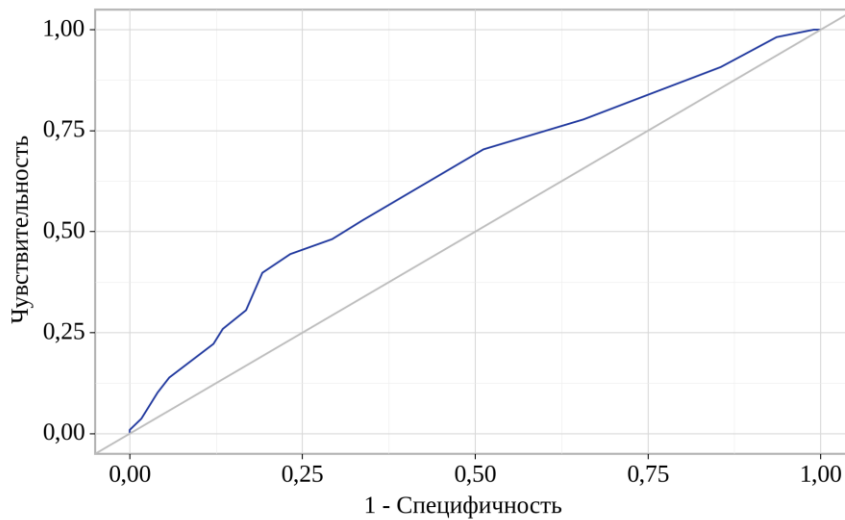


Рисунок 4 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности развития СД2 за время наблюдения от количества баллов по опроснику FINDRISC

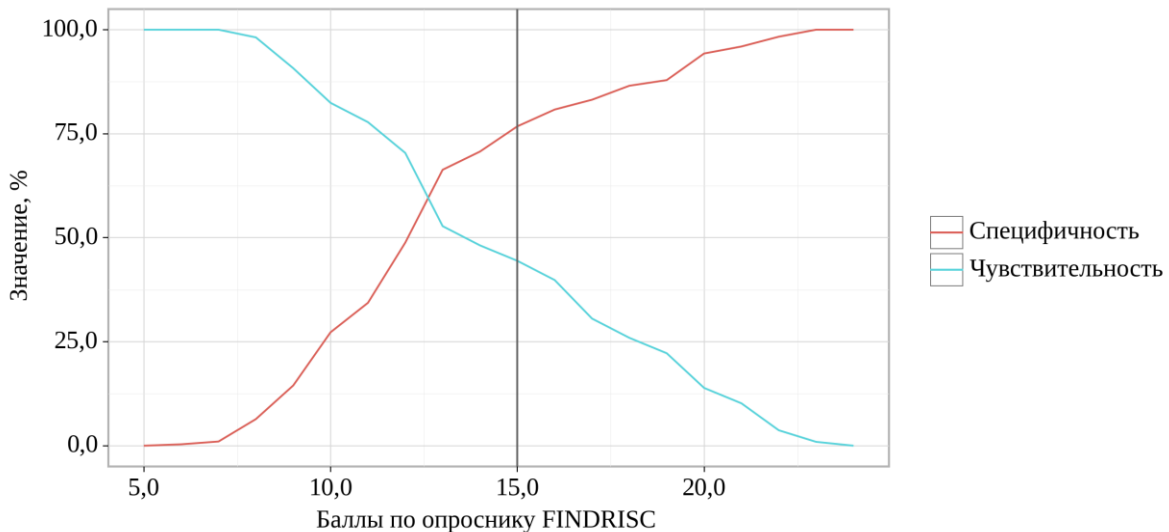


Рисунок 5 – Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений баллов по опроснику FINDRISC

Пороговое значение баллов по опроснику FINDRISC в точке cut-off, – 15. Чувствительность и специфичность модели составили 64,4% и 76,8%.

Связь сывороточного уровня МК с риском развития СД 2. Одной из задач нашей работы было оценить влияние на риск развития СД2 ГУ. Так, оказалось, что исходный средний сывороточный уровень МК у развивших диабет ($n = 108$) был выше, чем у не развивших ($n = 297$): $542,23 \pm 115,1$ мкмоль/л и $480,05 \pm 102,6$ мкмоль/л, соответственно, $p = 0,0001$.

При этом лишь у 35 (8,6%) из 405 пациентов уровень МК сыворотки был < 360 мкмоль/л, у остальных 370 (91,4%) он превышал указанное значение.

Расчет ОШ развития СД2 у пациентов с подагрой ($n = 405$), градируемых в зависимости от исходного уровня МК сыворотки

Исходно ОШ развития СД2 было рассчитано для различных градаций исходных уровней МК сыворотки распределенных по квартилям (≥ 360 мкмоль/л [n = 370] и ≤ 360 мкмоль/л [n = 35], ≥ 420 мкмоль/л [n = 318] и < 420 мкмоль/л [n = 87], ≥ 480 [n = 228] и < 480 мкмоль/л [n = 177], ≥ 540 мкмоль/л [n = 131] и < 540 мкмоль/л [n = 274], ≥ 600 мкмоль/л [n = 72] и < 600 мкмоль/л [n = 333]).

Для каждой градации была определена частота и шанс развития СД2, результаты представлены в Таблице 2.

Таблица 2 – Расчет ОШ развития СД2 у пациентов с подагрой (n = 405), градируемых в зависимости от исходного уровня МК сыворотки

Градация в зависимости от сывороточного уровня МК	Развили СД2, n (%)	ОШ; 95%-й ДИ	p
МК ≥ 360 мкмоль/л (n = 370)	103 (27,8)	2,315; 0,874–6,128	0,083
МК < 360 мкмоль/л (n = 35)	5 (8,6)		
МК ≥ 420 мкмоль/л (n = 318)	91 (28,6)	1,651; 0,921–2,957	0,090
МК < 420 мкмоль/л (n = 87)	17 (19,5)		
МК ≥ 480 мкмоль/л (n = 228)	77 (33,8)	2,402; 1,494–3,862	$< 0,001^*$
МК < 480 мкмоль/л (n = 177)	31 (17,5)		
МК ≥ 540 мкмоль/л (n = 131)	55 (42,0)	3,018; 1,908–4,773	0,003*
МК < 540 мкмоль/л (n = 274)	53 (19,3)		
МК ≥ 600 мкмоль/л (n = 72)	37 (51,4)	3,901; 2,293–6,637	$< 0,001^*$
МК < 600 мкмоль/л (n = 333)	71 (21,3)		

Примечание – * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Как видно из полученных данных, достоверные различия в частоте СД2 были получены при сравнении значений МК сыворотки $>$ и < 480 мкмоль/л, $p < 0,001$, $>$ и < 540 мкмоль/л, $p = 0,003$, $>$ и < 600 мкмоль/л, $p < 0,001$; причем чем выше был уровень МК, использованный для градации на группы, начиная с 480 мкмоль/л, тем большими были различия.

Расчет ОШ риска СД2 у пациентов с подагрой для факторов, связанных с приемом лекарственных препаратов

Проведен расчет ОШ риска СД2 у пациентов с подагрой для факторов, связанных с приемом лекарственных препаратов, связанных с лечением основного заболевания и диуретиков. Среди факторов, ассоциирующихся с развитием СД2 в изучаемой выборке, шансы развить СД2 были у имевших в анамнезе прием

диуретиков выше в 2,2 раза (ОШ = 2,212; 95%-й ДИ 1,303–3,753), $p = 0,003$, имевших факт приема ГК в анамнезе (сюда были отнесены все пациенты, когда-либо принимавшие ГК, как пациенты, принимавшие ГК в низких дозах с целью профилактики приступов артрита, так и использующие высокие дозы ГК для купирования артрита) в 1,5 раза (ОШ = 1,566; 95%-й ДИ 1,003–2,445), $p = 0,048$

И, напротив, у принимающих фебуксостат, шансы развития СД2 были ниже в 2,311 раза (ОШ = 0,433; 95%-й ДИ 0,188–0,996), $p = 0,044$. Из 59 пациентов, принимавших метформин, развили СД2 почти в 2 раза меньше пациентов, хотя ОШ (0,516; 95%-й ДИ 0,252–1,060) не было статистически значимо, $p = 0,068$. Всего из 405 пациентов с подагрой, включенных в исследование принимали уратснижающую терапию 311 (76,7%), не принимали – 94 (23,3%) пациентов. Анализ длительности приёма препаратов не проводился. Из 311 пациентов, принимающих УСТ, принимали аллопуринол 263 (90,7%), фебуксостат 48 (9,3%) пациентов. Средняя суточная доза аллопуринола составила $153,4 \pm 28,4$ мг/сут (большая часть пациентов принимали препарат в низкой дозе – 100–200 мг/сут), фебуксостата – $91,6 \pm 12,1$ мг/сут. Согласно полученным результатам, потенциально диабетогенным действием может обладать прием пациентами с подагрой диуретиков, ГК. И напротив, прием фебуксостата, вероятно, не увеличивает риск развития СД2 у пациентов с подагрой.

Оценка влияния длительного приема глюкокортикоидов на риск развития сахарного диабета 2-го типа у пациентов с подагрой

Из 405 пациентов с подагрой 164 (40,5%) использовали в анамнезе различные виды ГК в разных формах (фиксировался факт приема ГК), однако задачей данного фрагмента исследования было проанализировать влияние длительного приема ГК в низких дозах, в частности ≥ 180 дней непрерывно принимающих преднизолон. Таким образом, 88 (21,7%) пациентов, использующих на протяжении наблюдения ГК с целью купирования острого приступа артрита, независимо от способа их применения (внутрь, внутрисуставно, внутримышечно, внутривенно) или принимавшие низкие дозы ГК < 180 дней, не вошли в изучаемую ниже выборку. Оставшиеся 317 пациентов были ретроспективно разделены на 2 группы: основную составили пациенты, которые на протяжении ≥ 180 дней непрерывно принимали преднизолон в дозе 5–10 мг/сут ($n = 76$), вторую – не применявшие ГК в период наблюдения ($n = 241$). Средняя доза преднизолона составила $7,9 \pm 1,2$ мг/сут, средняя длительность приема – $226,3 \pm 50,4$ дней. Схема фрагмента оценки влияния длительного приема глюкокортикоидов на риск развития сахарного диабета 2-го типа у пациентов с подагрой представлена на Рисунке 6. Характеристика пациентов, включенных в фрагмент оценки влияния

длительного приема глюкокортикоидов на риск развития сахарного диабета 2-го типа у пациентов с подагрой.

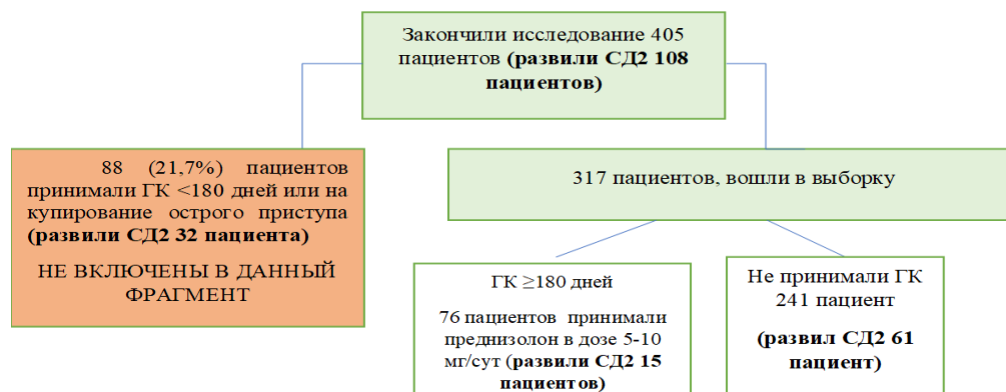


Рисунок 6 – Схема фрагмента оценки влияния длительного приема глюкокортикоидов на риск развития сахарного диабета 2-го типа у пациентов с подагрой

Пациенты, принимавшие ГК, были старше, чем не принимавшие ($p = 0,01$), у них чаще выявлялась хроническая сердечная недостаточность (ХСН) ($p = 0,04$); других отличий в сравниваемых группах не было. Больше половины пациентов в обеих группах имели высокий или очень высокий риск СД2, оцененный по шкале FINDRISK. За время наблюдения СД2 развился у 15 (20%) из 76 пациентов основной группы и у 61 (22%) из 241 пациента в группе сравнения ($p = 0,73$). По основным сравниваемым параметрам достоверных различий между группами не выявлено. Средние значения исследуемых показателей углеводного обмена и ИМТ на момент начала и завершения исследования у пациентов сравниваемых групп представлены в Таблице 3.

Таблица 3 – Показатели углеводного обмена и ИМТ исходно и на завершающем визите у пациентов, принимавших и не принимавших ГК

Показатели	Прием ГК, n = 76			Без ГК, n = 241		
	Исходно	Завершающий визит	p	Исходно	Завершающий визит	p
Глюкоза, ммоль/л, М ± SD	5,6±0,8	6,7±0,83	0,003	5,4±0,9	5,5±0,4*	0,92
Глюкоза ≥ 6,1 ммоль/л, n (%)	19 (25,1)	40 (52,6)	0,004	59 (24,5)	21 (8,7)*	0,001
НbA1c, %, М ± SD	5,4±0,4	6,1±0,9	0,002	5,5±0,5	5,6±0,9*	0,13
ИМТ, кг/м ² , М ± SD	29,9±4,4	30,4±2,7	0,25	30,2±4,8	29,3±3,1	0,27

Примечание – * – между принимающими и не принимающими ГК ($p < 0,05$)

Динамика показателей углеводного обмена у пациентов, длительно получавших низкие дозы ГК, показала достоверное повышение среднего уровня HbA1c к концу исследования относительно исходного; кроме того, в этой группе возросло количество пациентов, имеющих уровень глюкозы $\geq 6,1$ ммоль/л. Средние значения ИМТ в группах на момент окончания исследования были сопоставимы с исходными. Несмотря на то, что длительный прием низких доз ГК пациентами с подагрой не был связан с увеличением риска развития СД2, следует констатировать, что подобная терапия оказывает негативное влияние на углеводный обмен.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ВЫВОДЫ

1. Частота развития сахарного диабета 2-го типа высока и составляет 26,7 % в среднем за 6 лет динамического наблюдения.

2. У всех пациентов с подагрой выявлены факторы риска сахарного диабета 2-го типа, у 71% с подагрой выявляется более 3 факторов риска.

3. Наиболее определяемыми факторами риска сахарного диабета 2-го типа у пациентов с подагрой являются как общепринятые (традиционные) факторы риска (наличие СД у родственников 1-й и 2-й линии родства, абдоминальное ожирение, прием диуретиков, факт приема глюкокортикоидов), так и относящиеся непосредственно к заболеванию (наличие тофусов и высокой активности заболевания).

4. Длительный прием глюкокортикоидов в низких дозах (в среднем 7,5 мг/сут) приводит к повышению уровня гликемии натощак.

5. Уровень мочевой кислоты сыворотки > 480 мкмоль/л связан с увеличением риска развития сахарного диабета 2-го типа.

6. Факт приема уратснижающей терапии не оказывает влияния на вероятность развития сахарного диабета 2-го типа у пациентов с подагрой, но сахарный диабет развивается реже при приеме фебуксостата (ОШ = 0,433; 95%-й ДИ 0,188–0,996), $p = 0,044$.

7. Прогностическая ценность определения риска сахарного диабета 2-го типа у пациентов с подагрой по опроснику FINDRISC соответствует умеренной чувствительности и специфичности (64,4% и 76,8%), что позволяет применять его для неинвазивной скрининговой оценки риска.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем пациентам с подагрой необходимо проводить неинвазивный скрининг для расчета риска развития сахарного диабета 2-го типа при помощи опросника FINDRISC.

2. У всех пациентов с подагрой необходимо выявлять традиционные факторы риска сахарного диабета 2-го типа и устранять модифицируемые, такие как недостаточная физическая активность, несбалансированное питание и др.

2. Всем пациентам необходимо назначать уратснижающую терапию с целью достижения уровней мочевой кислоты менее 480 мкмоль/л для снижения риска развития сахарного диабета 2-го типа.

3. При проведении длительной терапии глюкокортикоидами в низких дозах всем пациентам необходимо проводить мониторинг показателей гликемии.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи, опубликованные в ведущих рецензируемых научных журналах и изданиях, указанных в перечне ВАК при Минобрнауки России

1. Факторы, влияющие на развитие сахарного диабета 2 типа у пациентов с подагрой (результаты многолетнего проспективного исследования) / О. В. Желябина, М. С. Елисеев, С. И. Глухова, Е. Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2022. – Т. 60, № 3. – С. 374–380.

2. Желябина, О. В. Оценка влияния длительного приема глюкокортикоидов на риск развития сахарного диабета 2 типа у пациентов с подагрой / О. В. Желябина, М. С. Елисеев, М. Н. Чикина // Ожирение и метаболизм. – 2022. – Т. 19, № 4. – С. 378–386.

3. Факторы риска развития сахарного диабета 2 типа у пациентов с подагрой: результаты проспективного исследования / О. В. Желябина, М. С. Елисеев, С. И. Глухова, М. Н. Чикина, Т. С. Паневин // Современная ревматология. – 2022. – Т. 16, № 1. – С. 52–59.

4. Желябина, О. В. Развитие сахарного диабета при подагре / О. В. Желябина, М. С. Елисеев // Научно-практическая ревматология. – 2021. – Т. 59, № 5. – С. 599–607.

5. Оценка риска развития сахарного диабета 2 типа у пациентов с подагрой на основе шкалы Финдриск / О. В. Желябина, М. С. Елисеев, М. Н. Чикина, Т. С. Паневин // Сахарный диабет. – 2021. – Т. 24, № 6. – С. 521–528.

Другие публикации

6. Желябина, О. В. Влияние различных уровней мочевой кислоты на риск развития сахарного диабета 2 типа / О. В. Желябина, М. С. Елисеев // VII Международный конгресс ассоциации ревмоортопедов. Тезисы докладов конгресса. – Воронеж, 2023. – С. 62–63.

7. Желябина, О. В. Оценка влияния длительного приема глюкокортикоидов на риск развития сахарного диабета 2 типа у пациентов с подагрой / О. В. Желябина,

М. С. Елисеев // *Фундаментальная и клиническая диабетология в 21 веке: от теории к применению. Сборник тезисов конференции по частным лицам и диагностике сахарного диабета.* – Москва, 2022. – С. 52.

8. Желябина, О. В. Эффективность фебуксостата у пациентов с подагрой в зависимости от функции почек с наличием или отсутствием сахарного диабета 2 типа / О. В. Желябина, М. С. Елисеев // *Фундаментальная и клиническая диабетология в 21 веке: от теории к применению. Сборник тезисов конференции по частным лицам и диагностике сахарного диабета.* – Москва, 2022. – С. 53.

9. Желябина, О. В. Влияние уратснижающей терапии на риск развития сахарного диабета 2 типа / О. В. Желябина, М. С. Елисеев // *Дни ревматологии в Санкт-Петербурге – 2022. Всероссийский конгресс с международным участием.* – Санкт-Петербург, 2022. – С. 59–60.

10. Желябина, О. В. Влияние сывороточного уровня мочевой кислоты на риск развития сахарного диабета 2 типа / О. В. Желябина, М. С. Елисеев // *Дни ревматологии в Санкт-Петербурге – 2022. Всероссийский конгресс с международным участием.* – Санкт-Петербург, 2022. – С. 61–62.

11. Факторы риска развития сахарного диабета у пациентов с подагрой по данным 6-летнего проспективного наблюдения / О. В. Желябина, М. С. Елисеев, А. М. Новикова, М. Н. Чикина // *Инновационные технологии в эндокринологии. Сборник тезисов IV (XXVII) конгресса эндокринологов с участием Международной федерации труда.* – Москва, 2021. – С. 287.

12. Желябина, О. В. Распространенность факторов риска сахарного диабета 2 типа у пациентов с подагрой / О. В. Желябина, М. С. Елисеев // *Дни ревматологии в Санкт-Петербурге – 2021. Всероссийский конгресс с международным участием.* – Санкт-Петербург, 2021. – С. 71–72.

13. Желябина, О. В. Оценка риска развития сахарного диабета 2 типа у пациентов с подагрой на основе опросника ФИНДРИСК / О. В. Желябина // *Дни ревматологии в Санкт-Петербурге – 2021. Всероссийский конгресс с международным участием.* – Санкт-Петербург, 2021. – С. 72–74.

14. Влияние отдельных факторов на риск развития сахарного диабета у пациентов с подагрой по данным многолетнего проспективного исследования (предварительные данные) / М. С. Елисеев, О. В. Желябина, С. А. Владимиров, М. Н. Чикина, Е. М. Чернихова // *Сахарный диабет – пандемия XXI. Сборник тезисов VIII (XXV) Всероссийского диабетологического конгресса с международным участием / ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России; ОО «Российская ассоциация эндокринологов».* – Москва, 2018. – С. 336–337.

ЖЕЛЯБИНА

Ольга Владимировна

**ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА
2 ТИПА У ПАЦИЕНТОВ С ПОДАГРОЙ**

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Подписано в печать __. __.2024.
Формат 60x90/16. Усл. печ. л. 1,5. Тираж 100 экз.