

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение  
«Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой»,

*На правах рукописи*

**ЖЕЛЯБИНА Ольга Владимировна**

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

3.1.27. Ревматология

Диссертация  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
**Елисеев Максим Сергеевич,**  
кандидат медицинских наук

Москва – 2024

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ.....</b>	<b>4</b>
<b>Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>10</b>
<b>1.1. Эпидемиология подагры и СД 2.....</b>	<b>10</b>
1.2. Ассоциация подагры и СД2 .....	11
1.3. Общие традиционные факторы риска при подагре и диабете .....	12
1.4. Общепринятые факторы риска сахарного диабета 2-го типа у пациентов с подагрой.....	12
1.4.1 Генетические факторы.....	13
1.4.2. Возраст .....	14
1.4.3. Употребление алкоголя, лекарственных препаратов .....	15
1.4.4. Ожирение.....	15
1.4.5. Недостаточная физическая нагрузка .....	17
1.4.6. Несбалансированное питание (недостаточное потребление пищевых волокон) .....	18
1.4.7. Курение сигарет .....	19
1.4.8. Артериальная гипертензия.....	20
1.5. Факторы риска сахарного диабета 2-го типа, связанные с подагрой .....	21
1.5.1. Влияние МК в сыворотке на риск развития СД2 при подагре ...	22
1.5.2. Факторы риска, относящиеся непосредственно к подагре и их влияние на риск сахарного диабета 2-го типа.....	29
1.5.3. Влияние на риск СД 2 отдельных препаратов, назначаемых для лечения подагры .....	29
1.6. Опросник FINDRISC.....	33
<b>Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....</b>	<b>35</b>
2.1. Дизайн исследования .....	35
2.2. Характеристика пациентов.....	37
2.3. Методы исследования.....	39
2.3.1. Клинические методы исследования .....	39
2.3.2. Лабораторные методы исследования .....	40
2.4. Статистическая обработка данных.....	41
<b>Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....</b>	<b>43</b>
3.1. Распространенность факторов риска СД2 у пациентов с подагрой .....	43
3.1.1 Частота выявления факторов риска развития СД2 у пациентов с подагрой.....	43
3.2. Анализ возможных причин развития СД2 у пациентов с подагрой по результатам многолетнего проспективного наблюдения .....	46
3.2.1. Частота, сроки развития СД2 у пациентов подагрой при проспективном наблюдении.....	46

3.2.2. Клиническая характеристика пациентов с подагрой, развивших СД2 в процессе динамического наблюдения.....	47
3.2.3. Сравнительная характеристика клинических проявлений подагры у пациентов, развивших / не развивших СД2 .....	48
3.2.4. Сравнительная частота выявления отдельных компонентов опросника FINDRISC у пациентов с подагрой, развивших и не развивших СД 2 по итогам исследования.....	49
3.2.5. Результаты стратификация риска развития СД2 по опроснику FINDRISC у пациентов с подагрой в зависимости от развития СД2.....	50
3.2.6. Оценка чувствительности и специфичности опросника риска развития СД2 FINDRISC у пациентов с подагрой (n = 405) по результатам проспективного наблюдения.....	52
3.3. Связь сывороточного уровня МК с риском развития СД 2 .....	53
3.3.1. Расчет ОШ развития СД2 у пациентов с подагрой (n = 405), градуированных в зависимости от исходного уровня МК сыворотки..	54
3.4. Расчет ОШ риска СД2 у пациентов с подагрой для факторов, связанных с приемом лекарственных препаратов .....	55
3.5. Оценка влияния длительного приема глюкокортикоидов на риск развития сахарного диабета 2-го типа у пациентов с подагрой .....	55
<b>Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ. ....</b>	<b>59</b>
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....</b>	<b>74</b>
<b>ВЫВОДЫ .....</b>	<b>74</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>75</b>
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ .....</b>	<b>76</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....</b>	<b>78</b>
<b>Приложение А (справочное). Диагностические критерии СД (ВОЗ, 1999)..</b>	<b>112</b>
<b>Приложение Б (справочное). Опросник FINDRISC (The Finnish Diabetes Risk Score) .....</b>	<b>113</b>

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность и степень разработанности темы исследования**

Подагра является наиболее часто встречающимся воспалительным артритом у взрослых, распространенность которого продолжает увеличиваться [148, 27]. 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. Все чаще выявляются новые ассоциации подагры с различными заболеваниями [261]. Среди прочих заболеваний подагра часто сочетается с сахарным диабетом 2-го типа (СД2) – результаты крупных исследований показывают, что пациенты с подагрой имеют повышенный риск развития диабета [139, 61, 266, 208, 296].

Оба заболевания имеют много общих факторов риска, однако факт частого развития СД2 у пациентов с подагрой нельзя объяснить исключительно влиянием традиционных факторов. Для обоснования этой связи было предложено несколько гипотез, но единого мнения пока не найдено и, биологические механизмы, лежащие в основе ассоциации между МК в сыворотке крови и развитием СД2, остаются предметом дискуссий. Предполагается, что МК в сыворотке может вызывать патофизиологические изменения, приводящие к нарушениям углеводного обмена посредством развития воспаления, окислительного стресса, повреждения эндотелия сосудов [81]. По данным Q. Lv и соавт. повышенная концентрация МК в сыворотке крови была связана с более высоким риском развития диабета: его риск увеличился на 6–17% при последовательном увеличении концентрации МК сыворотки на 59,48 мкмоль/л (1 мг/дл) [169]. 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* [299, 120]. Известно, что и в патогенезе СД2 имеет значение окислительный стресс и повреждение клеток [52,51].

Обсуждается роль общих генетических маркеров в развитии подагры и СД2[71]. Для выявления причинной связи между этими заболеваниями проведено исследование Н. М. Lai и соавт., которое показало, что в общей сложности 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 [149]. Влияние УСТ на риск развития нарушений углеводного обмена исследовано недостаточно, а данные единичных исследований противоречивы [50].

Наличие у пациентов с подагрой СД2 способствует увеличению риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), поражению почек и повышает смертность [244, 39, 135], что делает актуальным своевременное выявление пациентов с высоким риском развития диабета и проведение у них первичной профилактики нарушений углеводного обмена. Международная федерация диабета и Российская ассоциация эндокринологов рекомендуют применять для оценки риска развития СД2 опросник FINDRISC, валидированный во многих странах, включая Россию [161, 4]. На сегодняшний день опросник FINDRISC является надежным инструментом, позволяющим выявить группу риска развития СД2 на популяционном уровне [131]. 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 противоподагрических 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

### **Практическая значимость работы**

Дано научное обоснование необходимости выявления конкретных факторов риска сахарного диабета 2-го типа и использования опросника FINDRISC у пациентов с подагрой с целью своевременной профилактики у них диабета.

### **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  $\geq 4$  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.

### **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). Им самостоятельно проанализированы данные клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования пациентов, собраны и проанализированы материалы историй болезни и прочей медицинской документации.

На основе проведенной статистической обработки полученной информации, анализа результатов исследования, сопоставления с данными литературы, автором сформулированы выводы и практические рекомендации.

#### **Достоверность результатов исследования**

Достоверность результатов диссертационного исследования подтверждается достаточным количеством наблюдений. Выводы и практические рекомендации, представленные в диссертации, основаны на фактических данных, отображенных в таблицах и рисунках. Применены адекватные методы статистического анализа.

#### **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.

#### **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).

Первичная экспертиза диссертации проведена на заседании ученого совета ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой 10.10.2023.

### **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.

### **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.

## Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Подагра — хроническое аутовоспалительное системное тофусное заболевание из группы микрокристаллических артритов, характеризующееся отложением кристаллов МУН в различных органах и тканях и развивающимся, в связи с этим воспалением у лиц с ГУ, обусловленной внешнесредовыми и/или генетическими факторами [2, 28].

### 1.1. Эпидемиология подагры и СД 2

Подагра, самое распространенное воспалительное заболевание опорно-двигательного аппарата в мире [284, 89], при этом показатели заболеваемости непрерывно увеличиваются: общее число больных подагрой в мире по данным крупнейшего исследования, проведенного Институтом показателей и оценки здоровья (ИНМЕ), составило на 2017 год ~ 41,2 миллиона, что на 7,2% больше по сравнению с 1990 г. Тремя странами с самой высокой распространенностью подагры на 100 000 взрослого населения были Новая Зеландия (1394,0 случая [95%-й доверительный интервал (ДИ) 1290,1–1500,9]), Австралия (1171,4 случая [95%-й ДИ 1038,1–1322,9]) и США (996,0 случаев [95%-й ДИ 923,1–1076,8]), а странами с самым высоким увеличением распространенности подагры с 1990 по 2017 гг. – США (34,7% [95%-й ДИ 27,7–43,1%]), Канада (28,5% [95%-й ДИ 21,9–35,4% ]) и Оман (28,0% [95%-й ДИ 21,5–34,8%]) [232].

Ранее по данным К. L. Wallace и соавт. в среднем за 10 лет наблюдения в период с 1990 по 1999 гг. в возрастной группе старше 75 лет показатели распространенности подагры увеличились с 21 на 1000 человек до 41 на 1000 г, в возрастной группе 65–74 лет – с 24 на 1000 человек в 1990–1992 гг. до 31 на 1000 в 1997–1999 годах [273].

Распространенность подагры в мире тем не менее весьма вариабельна: например, в США она составляет 3,9% взрослого населения [181], в Европе колеблется в пределах 0,9–4,75%: от 0,9% во Франции [26], 3,22% в Великобритании [147], 3,7%

в Нидерландах [216] до, самой высокой, в Греции – 4,75% [21]. В Тайване распространенность подагры наибольшая и составляет 6,24% случаев среди взрослого населения [146].

Учитывая высокую распространенность, частую коморбидность и влияние на расходы системы здравоохранения, подагра признается серьезной проблемой здоровья населения развитых стран [74, 219].

Параллельно увеличению распространенности подагры и ГУ происходит рост и других обменных заболеваний, среди которых одним из наиболее частых является сахарный диабет 2-го типа (СД2) [261, 297, 247]. Согласно докладу Международной диабетической федерации, общая распространенность СД2 у взрослых в мире за 20 лет (1990–2010) увеличилась более, чем в 2 раза [159].

Глобальная распространенность диабета в 2019 г. оценивается в 9,3% (463 миллиона человек), к 2030 г прогнозируется увеличение до 10,2% (578 млн), а к 2045 – до 10,9% (700 млн) [231]. Ожидается, что распространенность диабета в будущем будет только расти [49].

## **1.2. Ассоциация подагры и СД2**

Подагра часто ассоциируется с различными заболеваниями, которые осложняют ведение пациентов, негативно влияют на частоту приступов артрита и долгосрочный прогноз [24]. Среди доказанных с подагрой ассоциаций, наряду с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и болезнями почек – нарушения углеводного обмена. Однако, хотя взаимное влияние друг на друга пуринового и углеводного обменов было отмечено более ста лет назад, неоднократно подтверждалось, в том числе в рамках популяционных и когортных исследований, оно продолжает вызывать много вопросов [5, 223].

По данным литературы, СД2 развивается при подагре в 2–3 раза чаще, чем в популяции: от 4% до 34% в отдельных исследованиях [296, 163]. По данным выборки в национальном обследовании здоровья и питания США (NHANES) за 2007–2008 годы – 26% пациентов с подагрой имели диабет, что значительно больше популяционных значений [300]; при этом в случае плохо контролируемой подагры, –

при сывороточном уровне МК  $\geq 10$  мг/дл, распространённость подагры была ещё выше – 33%.

P. Richette и соавт. на основании перекрестного многоцентрового исследования 2763 пациентов с подагрой выявили, что 25% пациентов с подагрой страдают одновременно и СД2 [224]. Для объяснения связи подагры и СД2 было предложено несколько гипотез, но единого объяснения пока не найдено [250, 84, 265].

### **1.3. Общие традиционные факторы риска при подагре и диабете**

Описано множество факторов риска, которые способствуют возникновению или прогрессированию подагры, основными среди которых являются наследственность по подагре, возраст, мужской пол, артериальная гипертензия (АГ), употребление продуктов, богатых пуринами, ожирение, употребление алкоголя и различных лекарств [186, 246].

Считается, что и на развитие СД2 оказывает влияние взаимодействие между разными составляющими образа жизни, состояния здоровья, наследственными, психосоциальными и другими факторами риска. Наибольшее значение имеют такие факторы, как семейный анамнез диабета, недостаточная физическая активность, ожирение, курение, депрессия, ССЗ, дислипидемия, АГ, возраст, этническая принадлежность [123].

Таким образом, многие факторы риска развития подагры, такие как возраст, ожирение, особенности питания (нерациональное питание, приверженность к западной диете), АГ, прием некоторых препаратов, являются также факторами риска СД2 [123, 246].

### **1.4. Общепринятые факторы риска сахарного диабета 2-го типа у пациентов с подагрой**

Факторы риска СД 2-го типа включают, как генетические, так и метаболические нарушения, способствующие его высокой распространенности [93]. Рассмотрим их применительно к подагре.

### *1.4.1 Генетические факторы*

Вклад связанных генетических факторов в подагру различен, и некоторые заболевания могут иметь общие с подагрой генетические особенности. Так, по данным Н. М. Lai и соавт., оказалось, что пациенты с подагрой и СД2 в наибольшей степени имеют общие генетические факторы, существует взаимозависимый эффект, повышающий распространенность обоих заболеваний [149]. Исследование выявило 36 генов, связанных с риском как подагры, так и диабета, включая ген карбоксипептидазы E (CPE), которая является основным связующим звеном между гиперлипидемией и путями гибели бета-клеток при диабете; и его варианты, приводящие к изменению активности карбоксипептидазы E, были зарегистрированы у пациентов с ранним началом диабета 2-го типа [53]. Было показано, что другие варианты генетических мутаций в генах АТФ-связывающей кассеты (ABCC8) связаны с регуляцией секреции инсулина, предполагается, что они являются генами предрасположенности к диабету [263, 278]. Генетическая вариация в гене переносчика растворенных веществ (SLC22A1) была ответственна за снижение уровня глюкозы и гликозилированного гемоглобина (HbA1c) у пациентов с диабетом [31], и одновременно – с гипоекскрецией МК почками при подагре [143]. Изменения в передаче сигналов WNT (группа генов) модулируют функции зрелых бета-клеток, включая секрецию инсулина. Также было обнаружено, что варианты в гене WNT5B (Gene Encoding Wingless-Type Mammary Tumor Virus Integration-Site Family Member 5B) тесно связаны с СД2 [132]. Подобным образом активация этого сигнального пути модулирует экспрессию мРНК (матричная рибонуклеиновая кислота), ABCG2 (мембранный белок, АТФ-связывающий кассетный транспортёр), что играет первостепенную роль в генезе ГУ и подагры [293].

Уточнение семейного анамнеза диабета способствует более точному прогнозированию заболеваемости СД. В исследовании V. K. Tsenkova и соавт. показано, что семейный анамнез диабета тесно связан с заболеваемостью диабетом (отношение шансов [ОШ] = 2,77; 95%-й ДИ 2,03–3,78) [264]. Другое исследование также показывает, что диабет в анамнезе у родителей является независимым фактором риска развития диабета (ОШ = 1,73; 95%-й ДИ 1,29–2,33) [44]. Более того, связь

наследственности намного выше у мужчин в возрасте 45–54 лет (ОШ = 1,99; 95%-й ДИ 1,38–2,89) по сравнению с мужчинами в возрасте 55–68 лет (ОШ = 1,33; 95%-й ДИ 0,70–2,52), а распространенность СД2 выше у мужчин по сравнению с женщинами [188]. М. Rodríguez-Moran и соавт. [228] показали, что семейный анамнез диабета первой степени родства (родители, потомство, братья и сестры) является сильным и независимым фактором риска распространенности нарушений гликемии натощак (преддиабет) (ОШ 11,7; 95% ДИ 9,5–21,2) у детей и подростков. R. Valdez и соавт. [268] выявили, что семейный анамнез диабета, по крайней мере, у двух родственников первой степени родства или у одного родственника первой степени родства и двух родственников второй степени родства имеет значение для увеличения распространенности СД2.

Наличие диабета в семейном анамнезе может усилить связь между ним и ожирением: пациент с ИМТ  $\geq 35$  кг/м<sup>2</sup> и наличием семейного анамнеза подвержен более высокому риску заболеваемости диабетом (ОШ = 26,7; 95%-й ДИ 14,4–49,4) по сравнению с пациентом без семейного анамнеза диабета (ОШ = 6,1; 95%-й ДИ 3,4–11,2) [235]. У человека с семейным анамнезом диабета может быть раннее начало диабета по сравнению с людьми без семейного анамнеза. Тем не менее, трудно сделать вывод о том, какой из материнских, отцовских и материнских и отцовских семейных анамнезов диабета является более значимым для заболеваемости/распространенности диабета 2-го типа, поскольку результаты в литературе противоречивы [188, 36, 182, 260, 160].

#### ***1.4.2. Возраст***

Во всем мире увеличивается число пожилых людей. Ожидается, что к 2050 году численность пожилого населения мира, составлявшая 900 миллионов человек в 2015 году, вырастет до 2 миллиардов [18]. Нарушение липидного обмена вследствие старения увеличивает накопление жира в организме, что приводит к повышению концентрации свободных жирных кислот в крови/плазме и, в конечном счете, к резистентности к инсулину [254]. Тем не менее, не так много работ, в которых

делается вывод о том, что старение является независимым фактором риска развития СД2. В. Choi и соавт. пришли к выводу, что риск диабета увеличивается с возрастом только у лиц с избыточной массой тела, а риск снижается при умеренном уровне физической активности [56]. Старение увеличивает риск метаболического синдрома и хронических заболеваний, включая СД2, в том числе у пациентов с подагрой [296].

#### ***1.4.3. Употребление алкоголя, лекарственных препаратов***

Известно, что употребление алкоголя увеличивает риск возникновения подагры, особенно повышенное потребление пива и крепких напитков [199, 59, 196]. Несколько диетических факторов, включая более высокое потребление мяса, морепродуктов, подслащенных безалкогольных напитков и продуктов с высоким содержанием фруктозы, также влияют на риск возникновения подагры [288, 294, 58]. Среди лекарственных препаратов существуют убедительные доказательства того, что тиазидные и петлевые диуретики повышают вероятность возникновения заболевания [121, 42, 111].

Наиболее часто ассоциируются с высоким риском развития подагры – АГ, хроническая болезнь почек (ХБП) и СД2 [80, 27, 39, 112]. Исходя из благоприятного влияния на уровень МК в крови, по сути, те же рекомендации по коррекции образа жизни присутствуют во всех ведущих рекомендациях по лечению подагры [295, 225, 198.].

#### ***1.4.4. Ожирение***

Избыточный вес и ожирение являются движущей силой глобальной эпидемии диабета. Распространенность как ожирения, так и диабета быстро увеличивается в развивающихся странах [119]. Выявлено, что риск развития диабета значительно возрастает у лиц с ИМТ более 29 кг/м<sup>2</sup>. Относительный риск (ОР) развития диабета увеличивается до 38,8 (95%-й ДИ 31,9–47,2) для лиц с ИМТ более 34,9 кг/м<sup>2</sup> [122, 117], по сравнению с лицами с меньшим ИМТ.

Н. Ohnishi и соавт. обнаружили, что наличие абдоминального ожирения (АО) тесно связано с риском развития СД2 (ОР = 2,07; 95%-й ДИ 1,03–4,16) [205]. Эта ассоциация больше у пожилых людей ( $\geq 60$  лет) (ОШ = 3,8; 95%-й ДИ 1,8–7,7) [105], а в общем связь между АО и СД2 была значимой как у мужчин, так и у женщин. По другим данным, женщины с центральным ожирением подвержены более высокому риску (ОШ = 2,875; 95%-й ДИ 1,987–4,160) по сравнению с мужчинами (ОШ = 2,308; 95%-й ДИ 1,473–3,615) [110]. Сложность анализа влияния АО состоит в том, что все исследования, изучающие связь между ним и СД2, рассматривают разные определения центрального ожирения. Например, Н. Ohnishi и соавт. [205] определяют АО как окружность талии (ОТ)  $\geq 85$  см у мужчин и  $\geq 90$  см у женщин, тогда как О. Bermudez и соавт. [34] определяют его как ОТ  $> 102$  см у мужчин и  $> 88$  см у женщин. Следовательно, трудно сделать вывод о связи между центральным ожирением и заболеваемостью СД2.

Оценка влияния на риск СД2 АО затруднена. Так, в Азии показатели ожирения напрямую не связаны с показателями диабета, а в Индии, очень низкая распространенность ожирения, но особенно высокий уровень СД2. В ряде азиатских стран также значительно ниже показатели избыточного веса и ожирения, чем в США, но такие же или более высокие показатели диабета [289].

Фенотип «метаболически тучного» среди людей с нормальным весом может объяснить повышенную предрасположенность к диабету, несмотря на относительно низкую распространенность ожирения [153].

Параллельно с современной «эпидемией ожирения» (признак метаболического синдрома (МС)) растет и распространенность подагры в мире [148, 232, 284], также уже достигая уровня «современной эпидемии» [148].

Потенциальная причинно-следственная связь между ожирением, уровнем уратов в сыворотке и риском подагры подтверждается проспективными когортными исследованиями [57, 229] и менделевскими рандомизированными исследованиями [170, 206]. Так сложилось, что более половины подагриков имеют ожирение [197].



### ***1.4.5. Недостаточная физическая нагрузка***

Повышенная механизация, различные гаджеты, вождение автомобиля постепенно вытеснили физическую активность из жизни людей. Быстрый экономический рост, беспрецедентная урбанизация, малоподвижный образ жизни, недостаточный сон, повышенное потребление углеводов и насыщенных жиров и снижение потребления пищевых волокон также приводят к увеличению распространенности СД2 [115, 212]. Многочисленные эпидемиологические исследования показывают, что повышенная физическая активность снижает риск развития диабета, тогда как малоподвижный образ жизни риск – увеличивает [46]. По данным F. В. Ни и соавт., каждые 2 часа в день увеличения времени, проведенного за просмотром телевизора, увеличивали риск диабета на 14%. Каждое 2-часовое увеличение времени ходьбы по дому приводило к снижению риска на 12%. Каждое увеличение времени быстрой ходьбы на 1 час в день было связано со снижением риска на 34% [118]. У пациентов с подагрой малоподвижный образ жизни может быть ассоциирован с тяжестью заболевания – наличием тофусов, ограничением движений и активностью воспаления суставов [124, 54]. Хотя конкретных рекомендаций по физической активности при подагре не разработано, физическая активность входит в перечень консервативных методов лечения и профилактики заболевания [8]. Имеются данные, что физическая активность на модели подагры у мышей, получавших упражнения низкой и умеренной интенсивности, по сравнению с животными, которые не выполняли упражнения предотвращает острое воспаление за счет подавления Toll-подобных рецепторов (класс клеточных рецепторов с одним трансмембранным фрагментом) на циркулирующих нейтрофилах, ингибирования сывороточного хемоаттрактанта нейтрофилов (CXCL1) и снижения активности NF-κB (транскрипционный фактор NF-κB) [124]. Кроме того, эпидемиологические исследования показывают, что регулярные физические упражнения обладают иммуномодулирующим эффектом, а в контексте ревматических заболеваний – противовоспалительным действием и способны улучшить общее состояние здоровья за счет снижения частоты сопутствующих заболеваний [32].

#### ***1.4.6. Несбалансированное питание (недостаточное потребление пищевых волокон)***

Переизбыток и перепотребление калорий – это одна из первопричин эпидемии ожирения и СД2 во всем мире. В исследовании систем здравоохранения Соединенного Королевства, финансируемом государством, определено, что качественный состав жиров и углеводов играет важную роль в развитии диабета, независимо от ИМТ и других факторов риска [117]. Фрукты и овощи являются важными компонентами рациона и обладают многими потенциальными преимуществами для здоровья, поскольку они богаты клетчаткой, минералами, витаминами и фитохимическими веществами. Было проведено много эпидемиологических исследований для изучения взаимосвязи между потреблением фруктов и/или овощей и риском метаболических нарушений. Однако результаты остаются спорными. Некоторые исследования [211, 209, 178, 136, 79, 69, 40] показали, что потребление фруктов и/или овощей в значительной степени связано со снижением риска МС, в то время как другие исследования не показали существенной связи [241, 168, 144, 86, 23]. Мета-анализ Y. Tian и соавт., включавший шестнадцать исследований из тринадцати доступных статей, основанных на данных наблюдений, что потребление фруктов, овощей было связано со значительно сниженным риском развития МС [262]. Существует несколько потенциальных механизмов, лежащих в основе этого влияния. Во-первых, МС связан с окислительным стрессом и резистентностью к инсулину [22]. Фрукты и овощи богаты антиоксидантами, такими как витамины С и Е, магний, калий, фолиевая кислота и фитохимические вещества. Более высокое потребление антиоксидантов может снизить количество АФК и улучшить антиоксидантный статус как у человека, так и у животных [220, 37], что может замедлить развитие системного окислительного повреждения, вызывающего перепроизводство АФК [102, 207], фитохимические вещества также могут увеличить выработку инсулина в организме [126]. Исходя из предположения, что фитокомпоненты могут играть роль в предотвращении резистентности к инсулину, а затем выполнять важную функцию в предотвращении МС; защитное действие фруктов и овощей также может быть опосредовано действием их компонентов (таких как антиоксиданты)

на маркеры воспаления, например, на С-реактивный белок (СРБ) [41, 279]. Более высокое потребление фруктов и овощей связано с более низкими концентрациями СРБ в плазме крови [280, 79]. Во-вторых, повышенное потребление фруктов и овощей может повлиять на увеличение потребления пищевых волокон и снижение потребления жиров, и было показано, что такая структура диеты в значительной степени связана со снижением риска развития метаболического синдрома (МС) [248].

Неоспоримое влияние, что было замечено уже много веков назад, оказывают особенности питания и на риск развития подагры [202]. Потребление красного мяса, моллюсков, алкогольных напитков, сладких напитков и помидоров связано с повышенным уровнем уратов в сыворотке, а обезжиренного молока и кофе, напротив с его снижением [60, 64, 63, 87, 59]. Однако в последние годы получены данные, что различные продукты питания (особенности диеты) объясняют лишь небольшую вариацию уровней уратов в сыворотке крови, тогда как генетические мутации – большую часть урикемии у человека в популяции и при подагре [173].

#### ***1.4.7. Курение сигарет***

Влияние курения на углеводный и уратный обмен противоречиво и до сего времени абсолютно не ясно. Так, уже довольно давно курение рассматривается как одна из независимых причин развития СД2 [29], и вероятность его возникновения при наличии данной вредной привычки возрастает на 30–40% [251]. Повышение концентрации никотина приводит к снижению потребления глюкозы мышцами, развитию резистентности к инсулину и СД2 [82].

Во-первых, хотя курильщики, как правило, стройнее некурящих, курение было связано с повышенным риском АО, ИР и диабета [88], а накопление висцеральной жировой ткани у курильщиков может быть связано с повышением уровня кортизола в плазме, вызванным стимуляцией активности симпатической нервной системы [29]. Во-вторых, табак оказывает антиэстрогенное действие у женщин и снижает уровень тестостерона в плазме у мужчин. Эти факторы могут способствовать накоплению абдоминального жира и резистентности к инсулину, особенно у мужчин. Кроме того, модели на животных показали, что воздействие никотина,

особенно в пренатальной или неонатальной фазе, может вызывать дисфункцию  $\beta$ -клеток и усиливать их апоптоз [240, 97, 183, 43]. Было установлено, что курение тесно связано с заболеваемостью СД2. По данным проспективного исследования, включившего 41810 медицинских работников мужского пола после исключения иных известных факторов риска, у выкуривающих 25 и более сигарет в день, ОР СД2 по сравнению с некурящими составил 1,94 (95%-й ДИ 1,25–3,03) [226]. Однако более поздние результаты, полученные, например, J. A. Simon и соавт. [243] и J. E. Manson и соавт. [176] не выявили связи между бывшими курильщиками и развитием СД2. Это расхождение в результатах может быть связано с неоднородными характеристиками (размер выборки, возрастной диапазон, соотношение мужчин и женщин и этническая принадлежность) когорт, использованных в этих исследованиях или свидетельствовать, что курение сигарет является поддающейся изменению детерминантой риска СД2.

Также курение ассоциировалось со снижением риска СД2 у китайских мужчин с нормальной массой тела у мужчин с ИМТ  $< 25$  кг/м<sup>2</sup> по сравнению с теми, кто не курил, а у мужчин с избыточным весом / ожирением и женщин значимой связи между курением и СД 2 обнаружено не было [276]. Исследования показали, что курение связано со снижением риска развития подагры, но результаты остаются спорными. По данным мета анализа, в который было включено пять исследований с 16880 подагриков, определено, что курение может быть не связано с риском подагры [127]. Среди пяти исследований только исследование В. Т. Burke и соавт. показало значительную связь между курением и подагрой (ОР = 1,7; 95%-й ДИ 1,17–2,48). Субъекты этого исследования были из исследований Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) проспективного когортного исследования по выявлению субклинического атеросклероза [45].

#### ***1.4.8. Артериальная гипертензия***

При гипертензии повышается активность симпатической нервной системы, что приводит к снижению усвоения организмом глюкозы, вызывает резистентность к инсулину и, в конечном итоге, диабет [78, 191].

Т. Hayashi и соавт. [109] исследовали влияние показателей артериального давления (АД) на риск СД2 у мужчин. Выявили, что как высокое нормальное АД ( $\geq 130$  и  $< 140$  мм рт. ст.  $\geq 85$  и  $< 90$ ), так и АГ ( $\geq 140$  мм рт. ст.  $\geq 90$  мм рт. ст.) были связаны с повышенным риском развития СД2 (OR = 1,39; 95%-й ДИ 1,14–1,69 и OR = 1,75; 95%-й ДИ 1,43–2,16, соответственно). Эта ассоциация зависит от ожирения и факта приема гипотензивных препаратов. Также установлено, что некоторые группы лекарств от гипертонии повышают риск развития диабета. Например, пациенты с АГ, принимающие тиазидные диуретики и препараты ангиотензинпревращающего фермента, имеют более низкий риск развития диабета по сравнению с людьми с гипертонией, не принимающими лекарственных средств. У тех же, кто принимал бета-блокаторы, риск развития СД2 был на 28% выше (OR = 1,28; 95%-й ДИ 1,04–1,57), чем у не получавших лекарственной терапии [98]. В исследовании D. Conen и соавт. у женщин с АГ риск развития диабета был в 2 раза выше (OR = 2,03; 95%-й ДИ 1,77–2,32) по сравнению с женщинами с нормальным АД ( $< 120/75$ ), ассоциация была в 2,5 раза сильнее у женщин с избыточным весом и ожирением [67]. Независимо от пола предгипертензия (OR = 1,27; 95%-й ДИ 1,09–1,48) и АГ (OR = 1,51; 95%-й ДИ 1,29–1,76) были связаны с повышенным риском заболеваемости СД2 по данным относительно недавнего крупного эпидемиологического исследования [138].

### **1.5. Факторы риска сахарного диабета 2-го типа, связанные с подагрой**

Наличие большого количества общих факторов риска может служить частичным объяснением повышенному риску развития СД2 у пациентов с подагрой [223, 156, 27]. Однако, это не исключает возможность участия в генезе СД2 иных причин, связанных с нарушениями, присущими собственно подагре, – таких как ГУ, хроническое микрокристаллическое воспаление, оксидативный стресс. R. J. Johnson и соавт. предполагают, что одновременное увеличение распространенности подагры и диабета не случайны и, хотя другие механизмы, безусловно, вносят свой вклад, высока вероятность того, что важную роль в развитии СД2 может играть уровень МК в сыворотке [130].

### *1.5.1. Влияние МК в сыворотке на риск развития СД2 при подагре*

#### **А. Обмен мочевой кислоты**

В организме человека МК является конечным продуктом пуринового обмена. МК вырабатывается в основном печенью, кишечником, мышцами, почками и стенкой сосудов. Нормальные значения МК сыворотки составляют от 90 до 360 мкмоль/л у женщин и от 150 до 420 мкмоль/л у мужчин [172]. Пуриновые нуклеотиды разлагаются до гипоксантина и гуанина, которые могут быть переработаны и фосфорилированы в гипоксантиновые нуклеотиды, в то время как основная часть метаболизируется с помощью фермента ксантин-дегидрогеназы/оксидазы (КДО/КО) до конечного продукта – МК. Производство МК в первую очередь зависит от количества субстрата и активности КО [252].

Концентрация МК в крови поддерживается за счет сложных регуляторных механизмов продукции и выведения. Повышенный уровень циркулирующей МК является следствием высокого потребления белка в пищу, увеличения производства, снижения почечной элиминации или сочетания этих механизмов. Рационы, богатые животным белком (мясо, морепродукты), являются основным экзогенным источником пуринов. Высокое потребление фруктозы – еще один источник МК. Фруктоза превращается фруктокиназой в фосфат фруктозы 1, который снижает клеточный фосфат и уровни циркулирующего аденозинтрифосфата (АТФ). Снижение концентрации внутриклеточного фосфата активирует аденозинмонофосфат (АМФ)-деаминазу, которая катализирует превращение АМФ в инозинмонофосфат и увеличивает уровень МК. У человекообразных не происходит полное окисление МК из-за нехватки уриказы, которая присутствует у других млекопитающих и превращает МК в растворимые соединения, которые свободно выводятся почками [172, 75]. Наибольшая часть сывороточной МК представлена растворимой уратной солью. Когда концентрация МК превышает в среднем 408 мкмоль/л, она кристаллизуется в виде урата натрия. МК выводится почками (две трети) и желудочно-кишечным трактом (одна треть).

## **Б. Влияние мочевой кислоты на углеводный обмен: окислительный стресс, воспаление, инсулинорезистентность**

Потенциальная роль МК при хронических заболеваниях, в частности ее связь с развитием СД2 всесторонне исследуется, однако мнения ученых до сих пор противоречивы. В основе разногласий лежит вопрос о том, может ли вещество, которое считается антиоксидантом, быть прооксидантным и провоспалительным. Хотя прямая связь между уровнем МК и развитием диабета все еще остается спорным вопросом, есть некоторые доказательства, которые указывают на повреждение  $\beta$ -клеток поджелудочной железы в результате воздействия высоких уровней МК в сыворотке, развитие ИР, и, как следствие, СД2 [91]. Исторически ГУ, выявляемую у пациентов с нарушением углеводного обмена, связывали с гиперинсулинемией, поскольку инсулин снижает выведение МК почками [221]. В то же время ГУ может предшествовать развитию гиперинсулинемии, СД2 и ожирению [55].

МК может снижать секрецию инсулина, стимулированную глюкозой, и вызывать гибель  $\beta$ -клеток. Механизмы, лежащие в основе этих эффектов, включают влияние индуцированного МК окислительного стресса и воспаления в  $\beta$ -клетках. МК также стимулирует экспрессию гена индуцибельной синтазы оксида азота, что приводит к оксид азота-индуцированной дисфункции  $\beta$ -клеток. ГУ также часто является результатом недостаточной экскреции уратов и почечный клиренс уратов обратно пропорционален степени ИР [81].

Кристаллы МУН вызывают воспалительную реакцию после поглощения макрофагами, способствуя сборке и активации инфламмосомы NLRP3, которые образуются путем рекрутирования адапторного белка и последующего вовлечения каспазы-1. Каспаза-1 активирует провоспалительные цитокины интерлейкины (ИЛ)-1 $\beta$  и ИЛ-18, расщепляя их соответствующие белки-предшественники, pro-ИЛ-1 $\beta$  и pro-ИЛ-18. При подагре высвобождение ИЛ-1 $\beta$  вызывает воспалительную реакцию, сопровождающуюся быстрым рекрутированием нейтрофилов к месту отложения кристаллов [52, 51]. Также ГУ стимулирует повышение уровня ФНО- $\alpha$ , активируя классический воспалительный путь. ФНО- $\alpha$  – это цитокин, первоначально известный своими провоспалительными свойствами, но он также оказывает

влияние на метаболизм глюкозы и липидов. При низких концентрациях ФНО- $\alpha$  действует локально как регулятор иммунного воспалительного ответа (аутокринный и паракринный эффекты). При высоких концентрациях ФНО- $\alpha$  поступает в кровоток и действует как эндокринный фактор, связанный с инсулинорезистентностью. ФНО- $\alpha$  вызывает увеличение высвобождения жирных кислот адипоцитами, что приводит к повышению уровня свободных жирных кислот, что может ухудшить сигнализацию инсулина и ингибируя трансдукцию инсулинового сигнала, снижает секрецию инсулина [171, 267].

Повышенный уровень МК в крови способствует повышению уровня СРБ и других провоспалительных веществ [133]. В исследовании, опубликованном в 2015 году, данные трех различных когорт пациентов с подагрой показали, что циркулирующие уровни ИЛ-8 были повышены не только во время острой фазы подагры, но и во время межприступной фазы подагры; высокие циркулирующие уровни ИЛ-8 также предсказывали развитие СД2 у пациентов с подагрой, выступая предиктором нарушений углеводного обмена [137]. Индуцированный кристаллами и другими цитокинами, такими как ФНО и ИЛ-1, ИЛ-6 стимулирует синтез белка в острой фазе. Концентрация ИЛ-6 в плазме крови достоверно выше у лиц с ожирением и ИР. Высокая концентрация ИЛ-6 в плазме крови также является предиктором возникновения СД2, однако влияние ИЛ-6 на метаболизм глюкозы до сих пор изучается [103, 286].

Имеющиеся данные ассоциация развития СД2 с подагрой предполагают, что продолжающаяся низкая воспалительная активность у пациентов с подагрой не только при обострении, но и в ремиссии, может способствовать диабетогенному процессу [162].

Избыток МК, оказывая прооксидантное действие в сосудистой ткани, приводит к увеличению выработки АФК, воспалению и дисфункции в сосудах. Опосредованное МК окислительное стресс-индуцированное ПОЛ, повреждение ДНК и активация воспалительных факторов в конечном итоге приводят к повреждению клеток [291]. Окислительный стресс может влиять на экспрессию гена инсулина, вы-



зывая снижение секреции инсулина. Таким образом, МК индуцирует ИР и нарушает инсулиновую сигнализацию через путь, связанный с АФК, как *in vivo*, так и *in vitro* [298].

Выявлено, что МК напрямую вызывает накопление жира в гепатоцитах, провоцируя развитие ИР и нарушение передачи сигналов инсулина как *in vivo*, так и *in vitro*. Индуцированная МК активация инфламмосомы NLRP3 увеличивает накопление жира как в клетках печени, регулируя развитие стеатоза печени и ИР с участием инфламмосомы NLRP3. Предполагается, что АФК и дисфункция митохондрий в жировой ткани активируют сигналы инфламмосомы NLRP3, и приводят к инсулинорезистентности, однако молекулярные механизмы, лежащие в основе этого явления, до конца не изучены [275].

Таким образом, причины развития ИР трудно выяснить из-за разнообразного набора факторов, связанных с этим состоянием. Сходятся ли все известные факторы в общий механизм воздействия на инсулин или ИР представляет собой совокупность отдельных метаболических нарушений на уровне клеток пока недостаточно изучено. Скорее в данном случае применим комплексное влияние факторов, которые могут объединяться в несколько моделей ИР.

Вопрос о том, способствует ли повышенный уровень МК развитию СД2 напрямую, либо данная связь – лишь отражение общности механизмов формирования данных обменных нарушений, остается предметом споров. Так, концентрация МК, как было уже частично обсуждено выше, тесно связана с другими факторами риска диабета, такими как ожирение, ИР, АГ, нарушения липидного обмена, МС в целом и т.д. [84, 265, 9, 68], в что затрудняет определение независимых эффектов МК.

## **В. Непосредственная роль мочевой кислоты в сыворотке в развитии сахарного диабета 2-го типа**

В ряде исследований сообщается о прямой связи между высоким уровнем урикемии и заболеваемостью СД2 [55, 92, 167], в то время как в других – об отсутствии данной ассоциации [195, 257].

Клинические обсервационные исследования показали, что уровни МК независимо предсказывают возникновение СД2, даже после поправки на известные

факторы риска диабета. Например, уровень МК в сыворотке крови у 4536 человек, изначально не страдающих диабетом, за которыми наблюдали в среднем в течение 10 лет в ходе Роттердамского исследования, был независимым предиктором диабета, при этом, после многочисленных корректировок, ОШ для вновь возникшего диабета в самом высоком квинтиле по сравнению с самым низким квинтилем исходного уровня МК в сыворотке составило 1,68 (95%-й ДИ 1,22–2,30) [72]. При анализе исходных когорт Framingham Heart Study и когорт потомства скорректированные относительные риски возникновения диабета на каждый мг/дл увеличения мочевой кислоты в сыворотке составили 1,20 (95%-й ДИ 1,11–1,28) для исходной когорты и 1,15 (95%-й ДИ 1,06–1,23) для когорты потомков [35]. Качественно аналогичные результаты были получены в других исследованиях, включая популяции с различными характеристиками из США, Китая и Италии [55, 277, 272].

Несколько крупных метаанализов, включая ретроспективные и проспективные когортные исследования, также подтвердили мнение о том, что МК может повышать риск возникновения диабета [142, 128, 169]. По данным метаанализа S. Kodama и соавт. поиск выявил 11 когортных исследований (42834 участника), в которых сообщалось о 3305 случаях СД2 в период наблюдения от 2,0 до 13,5 лет. Совокупный ОР увеличения сывороточного уровня МК на 1 мг/дл составил 1,17 (95%-й ДИ 1,09–1,25) и сопровождалось увеличением риска СД2 на 17% [142].

Заслуживает внимание одна из проспективных работ, направленных на изучение частоты развития СД 2 и факторов, влияющих на реализацию этого риска у пациентов с наличием предшествующих диабету нарушений углеводного обмена при естественном течении данных преддиабетических состояний. В финском исследовании, включившим 557 лиц с избыточным весом или ожирением и нарушенной толерантностью к глюкозе, сообщалось, что исходный уровень МК предсказывал риск СД после поправки на возраст, пол, АД, ИМТ, уровни триглицеридов и креатинина сыворотки, физическую активность и особенности питания ( $p = 0,037$ ) [200].

M. R. Carnethon и соавт. обнаружили, что риск заболеваемости СД2 увеличивается (ОШ = 1,3; 95%-й ДИ 1,2–1,4) с каждым повышением уровня МК на 1,4 мг/дл [47].

К.-L. Chien и соавт. на основании проспективного наблюдения за когортой, состоящей из 2690 лиц в возрасте от 35 до 97 лет, установили, что после поправки на возраст, пол, ИМТ и другие ковариаты ОР диабета в соответствии с квинтилем МК сыворотки составил 1,11, 1,29, 1,40 и 1,63 (95%-й ДИ 1,20–2,23;  $p < 0,001$ ). Однако после дополнительной поправки на наличие МС риск для уровня МК сохранился только при сравнении пятого и первого квинтилей и не был столь значим 1,40 (95%-й ДИ 1,02–1,92;  $p$  для тренда = 0,027) [55].

Крупное когортное 14-летнее исследование MONICA (Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease), изучающее специфические для пола связи между факторами риска ССЗ, диабетом в анамнезе родителей и развитием СД2 с участием 2924 мужчины и 3029 женщин показано, что высокий уровень МК ассоциирован с заболеваемостью СД2 только у женщин (HR по данным мультивариантного анализа = 2,05; 95%-й ДИ 1,49–2,81), тогда как у мужчин не было даже предпосылок к такой корреляции, хотя, как известно, сывороточный уровень МК у мужчин много выше [184]. Такие же данные были получены в более позднем популяционном японском исследовании, проводимом компанией Panasonic с 2008 по 2018 гг., показавшем, что уровни МК в сыворотке были связаны с возникновением СД2 у японских женщин, но не у японских мужчин. Многофакторный анализ показал, что у мужчин уровни уратов в сыворотке не были значимо связаны с возникновением СД2 после поправки на факторы риска диабета, в отличие от женщин, у которых риск заболеваемости был выше в группе с уровнем МК 5,1–6,0 мг/дл (ОР = 2,01; 95%-й ДИ 1,26–3,42) или  $> 6,1$  мг/дл (ОР = 1,85; 95%-й ДИ 1,11–3,22), чем в группе с уровнем МК  $\leq 3$  мг/дл [141].

А в когортном исследовании 2002–2011 гг., проведенном в США, сообщалось, что кумулятивная заболеваемость СД2 составила 19% при уровне МК в сыворотке  $\leq 7$  мг/дл, 23% при 7–9 мг/дл и 27% для  $> 9$  мг/дл [145].

Напротив, более высокий уровень МК в плазме не был связан с повышенным риском развития СД2 у 6356 японских мужчин (в возрасте 35–60 лет с нормальным артериальным давлением, уровнем глюкозы и отсутствием гипертонии или диабета

в анамнезе на исходном уровне, за которыми наблюдали в течение 5–16 лет в рамках проспективного когортного исследования Osaka Health Survey [257]. Исходные уровни МК у 475 человек с высоким риском СД2, которые наблюдались в среднем в течение 4 года финского исследования профилактики диабета, не предсказали возникновение диабета после корректировки в работе L. Niskanen и соавт. [200]. Наконец, два исследования с использованием менделевской рандомизации с участием более 40000 человек также не обнаружили никаких доказательств связи между МК сыворотки и СД2 [215, 250]. Когда результаты анализа эпидемиологических данных противоречат друг другу, предполагается, что необходимо напрямую проверить причинно-следственную связь в строго контролируемых экспериментах. У лабораторных животных потенциальная непосредственная роль МК в патогенезе диабета была предположена почти 70 лет назад, когда в некоторых из самых ранних экспериментов описывался преходящий диабетоподобный фенотип у кроликов, которым вводили внутривентриально большие последовательные дозы МК [100]. Эти результаты впоследствии были воспроизведены с использованием различных экспериментальных планов, например, в недавнем исследовании мышей с острой ГУ, вызванной внутривентриальной инъекцией оксоната калия и одновременным внутрижелудочным введением гипоксантина [299]. Ключевым общим знаменателем этих исследований является вывод, что устойчивое повышение МК в сыворотке было вовлечено в патогенез особенностей МС, вызванного у грызунов кормлением с высоким содержанием фруктозы [193, 234]. Кроме того, у мышей, лишенных кишечного переносчика МК SLC2A9 (Glut9), наблюдается легкая ГУ и развивается ряд метаболических нарушений, которые частично «смягчаются» при лечении аллопуринолом [70].

Наконец, недавняя модель мышей с нокаутом (блокированием синтеза) уратоксидазы (уриказы), приведшем к стабильному двухкратному повышению уровня МК, показала параллельное развитие у подопытных животных нарушения толерантности к глюкозе [166]. Тем не менее и здесь результаты отдельных работ противоречат гипотезе: 2-кратное повышение уровня МК у подопытных мышей не влияло на уровень глюкозы натощак и толерантность к глюкозе при 18-недельном

наблюдении [210]. Более того, есть достаточное число работ, в которых сообщалось об обратной причинно-следственной связи: именно диабет способствовал ГУ [25, 204, 194].

Современные данные, поясняющие механизмы возможного патогенного влияния ГУ, связанного с повреждением и гибелью  $\beta$ -клеток поджелудочной железы в результате прямого воздействия высоких уровней МК в сыворотке, развитие ИР, и, как следствие, СД2, скорее подтверждают более ранние выводы: механизмы, лежащие в основе этих эффектов, включают влияние индуцированного МК окислительного стресса и воспаления в  $\beta$ -клетках [91].

### ***1.5.2. Факторы риска, относящиеся непосредственно к подагре и их влияние на риск сахарного диабета 2-го типа***

Имеются данные об ассоциации показателей, отражающих тяжесть подагры, не ограничивающуюся исключительно выраженностью ГУ, с риском общей и сердечно-сосудистой смертности, а также, ССЗ. В работе F. Perez-Ruiz и соавт. показано, что высокий исходный уровень МК и наличие подкожных тофусов связаны с повышенным риском смертности у пациентов с подагрой, в большинстве случаев связанной с сердечно-сосудистыми причинами. По данным М. С. Елисеева и соавт. высокий риск СД2 был связан с наличием хронического воспаления [213, 7]. Другими словами, если предположить, что подагра по факту наличия связана с высоким риском СД2, по аналогии с ССЗ, то тяжесть заболевания может быть определяющим прогност фактором: чем тяжелее подагра, тем выше риск развития диабета. Однако исследований, которые могли бы подтвердить или опровергнуть эту гипотезу, на настоящий момент не проводилось.

### ***1.5.3. Влияние на риск СД 2 отдельных препаратов, назначаемых для лечения подагры***

#### **А. Уратснижающая терапия**

Так как ГУ является независимым фактором риска увеличения смертности при СД2, то есть все основания полагать, что ураты сыворотки крови являются потенциальной терапевтической мишенью у лиц с МС и диабетом. Взаимосвязь ГУ и

СД 2 подталкивает к поиску препаратов, обладающих одновременным положительным влиянием на пуриновый и углеводный обмен, а также, изучением потенциальных эффектов, направленных на редукцию риска развития нарушений углеводного обмена у лекарственных средств, уже с успехом применяемых при подагре.

Несмотря на уже довольно основательные доказательства того, что активность КО и/или ГУ могут быть связаны с риском диабета, исследования использования ингибиторов КО при ИР и диабете дают абсолютно противоречивые результаты. Предполагается, что прием аллопуринола может быть связан с улучшением чувствительности к инсулину и уровнем глюкозы в крови. Активность КО связана с увеличением образования АФК в условиях гипергликемии, и было обнаружено, что аллопуринол предотвращает этот эффект [76]. G. Mercurio и соавт., подтверждая влияние дисфункции эндотелия, *in vivo* показали, что лечение аллопуринолом улучшает функцию эндотелия у пациентов с ГУ [187].

Тем не менее небольшое исследование, включившее наблюдение 41 пациента с диабетом, рандомизированных для приема аллопуринола в дозе 100 мг 3 раза в день или плацебо в течение 14 дней, не продемонстрировало значительного снижения уровня глюкозы в крови натощак или уровня гликозилированного гемоглобина ни в одной из групп [17]. Исследование с использованием базы данных национального медицинского страхования Тайваня 29765 больных подагрой за период с 1998 по 2010 год, напротив, показало прямую дозозависимую связь между употреблением аллопуринола и нарастанием риска развития СД2: ОР для кумулятивной дозы аллопуринола составил 0,87 (95%-й ДИ 0,71–1,07) для пациентов с дозой  $\leq 1,3$  мг/сут и 1,31 (95%-й ДИ 1,13–1,52) для пациентов с дозой  $> 15,2$  мг/сут, средняя экспозиционная доза  $> 100$  мг/сут для аллопуринола была связана с 1,28-кратным (95%-й ДИ 1,11–1,48) увеличением частоты СД2. Снижение же риска СД2 выявлено у пациентов в возрасте старше 50 лет, принимающих низкие дозы уратснижающих препаратов (аллопуринол, бензбромарон). Аналогичные данные были получены для бензбромарона, обладающего мощным урикозурическим эффектом:

приём высоких доз препарата соотносился с 1,47-кратным (95%-й ДИ 1,23–1,76) увеличением частоты СД2 [50].

Исследование А. Slobodnick и соавт. показало, что использование аллопуринола не отождествлялось со снижением заболеваемости СД2 при подагре. Не было обнаружено связи с заболеваемостью диабетом и после стратификации использования аллопуринола по дозе или по показателям приверженности к терапии. Кроме того, развитие диабета не коррелировало с исходным уровнем или изменением уровня уратов в сыворотке крови [249]. Был проведен метаанализ литературы, опубликованной с 2000 по 2021 гг., показавший впервые, что корреляции между применением аллопуринола и риском развития СД2 у лиц с подагрой и/или ГУ отсутствуют. Но поскольку подходящих исследований недостаточно, сила доказательств в метаанализе слабая [150].

Что касается роли фебуксостата, то данных по влиянию его приема на риск развития СД2 в доступной литературе нами не найдено.

### **Б. Противовоспалительная терапия глюкокортикоидами**

Среди лекарственных препаратов, которые так же могут оказывать потенциальное влияние на риск СД2 при подагре являются глюкокортикоиды (ГК). И если ранее терапия ГК ограничивалась назначением их при остром приступе артрита, как правило, в виде внутрисуставных инъекций, либо короткого курса приема внутрь, то в настоящее время ГК стали довольно широко использоваться в виде длительного приема с целью профилактики обострений артрита [85].

Наряду с ними с данной целью назначаются колхицин и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [16]. Но именно ГК являются наименее изученными: исследования длительного использования низких доз ГК у пациентов с подагрой до настоящего времени не проводились, тогда как применение короткого курса ГК для купирования острых приступов подагрического артрита признано безопасным и не уступающим, а, по некоторым данным, превосходящим в этом отношении НПВП [175, 222, 295]. В целом же, данные о длительном применении ГК при подагре весьма ограничены и не

содержат никакой информации о безопасности такой терапии, в том числе, её влиянии на риск развития у этих больных нарушений углеводного обмена [290, 15].

Поскольку ГК снижают периферическую чувствительность к инсулину, увеличивают глюконеогенез в печени, вызывая ИР на уровне липидного обмена и жировой ткани, а также подавляют выработку и секрецию инсулина поджелудочной железой, они представляют собой класс препаратов с потенциально высоким риском развития гипергликемии и СД2 [269, 38, 90].

Учитывая, что, в целом, частота выявления у пациентов подагрой СД2 превышает популяционную [246, 163], можно предположить, что определённую роль в этом могут играть ГК.

Однако гораздо меньше ясности относительно того, приводит ли и в какой степени пероральная терапия ГК к развитию СД2, потенциально необратимого события. К сожалению, работ, рассматривающих влияние дозировки, продолжительности и времени приема ГК на риск СД у пациентов с подагрой нет [125].

Таким образом, влияние ГК на риск диабета по данным литературы весьма противоречиво и зависит от разных факторов, в том числе длительности приема и дозы препаратов [123]. Предполагается, что побочные эффекты более часты при длительном применении ГК и применении их в высоких дозах [77]. По данным М. С. Gulliford и соавт. около 2% случаев диабета в популяции связаны с терапией ГК, а ОШ появления нового диабета после получения ГК в различных исследованиях, находится в диапазоне 1,36–2,31 [104].

Рядом авторов предполагается, что гипергликемия, вызванная приемом стероидов, является временной проблемой, решаемой после прекращения приема ГК [283, 242]. В метаанализе представленном Х. Liu. и соавт, обобщены данные 13 исследований, в которых показано, что у пациентов без ранее существовавшего диабета, получавших системные ГК, развитие диабета варьировало от 1,2 до 56%, а выявление гипергликемии, вызванной приемом ГК колебалось от 20 до 45,2% за периоды наблюдения от 1-го до 45,3 месяцев [164]. С другой стороны, есть данные, что прием ГК способствует трансформации уже существующих нарушений мета-



болизма глюкозы в СД2 [283, 242], а частота предшествующих СД2 нарушений углеводного обмена у пациентов с подагрой весьма высока, что также предопределяет высокую вероятность развития СД2 у таких больных в ближайшей перспективе [9]. Кроме того, если рассматривать пациентов с подагрой как потенциальных кандидатов для развития СД2, учитывая колоссальную, в сравнении с общей популяцией, распространённость недуга в данной когорте, то игнорировать возможность вклада в формирование болезни ГК не следует.

Таким образом, можно констатировать, что СД2 является многофакторным заболеванием, что крайне затрудняет выделение исключительного действия одного из них.

### **1.6. Опросник FINDRISC**

Высокая частота выявления при подагре сопутствующих заболеваний, приводящих вкупе с воздействием ГУ, к увеличению смертности и снижению качества жизни, требуют от врача знаний как о диагностике и лечении собственно подагры, так и сопутствующих патологий [8]. Однако возможность рассматривать подагру в качестве независимого фактора риска ССЗ по аналогии с СД2 [134], да и самого СД2, до сих пор не послужили основанием для изучения использования при подагре уже имеющихся методов прогнозирования ни ССЗ, ни СД, а, при их недостаточной точности, посылком для создания иных способов.

Учитывая более высокую частоту выявления СД2 при подагре, чем в популяции, использование опросников для расчета риска диабета, таким образом, становится весьма актуальным вопросом. Поэтому, учитывая актуальность проблемы было создано множество разных опросников, разработанных для оценки риска диабета на основании анализа факторов риска [253, 99, 94, 114, 239]. Однако только 10-летнее исследование Finrisk [161] и исследование ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities Study) [238] основывались на факторах, которые поддаются измерению неинвазивными методами и, следовательно, легко применимы в клинической практике.

Поэтому в клинической практике чаще всего используется опросник, предложенный Финской ассоциацией диабета для оценки десятилетнего риска развития СД. [161, 230]. В публикации 2003 г. авторами были представлены основные параметры, определяющие риск развития СД2 в Финской популяции. По результатам эпидемиологических одномоментных и проспективных исследований они разработали опросник со шкалой риска FINDRISC, который позже был взят за основу и с успехом использовался исследователями в других странах. Валидизация финского опросника проводилась в Германии, Голландии, Дании, Швеции, Англии, Австралии и он показал хорошую чувствительность и специфичность в подсчете риска СД2 [230, 201, 33, 292, 237, 227], тогда как при проведении стратификации среди оманских арабов эффективность финской модели была низкой [19]. Поэтому очень важно просчитывать «результативность» прогностических шкал в различных когортах и понимать их «продуктивность» для практического применения при конкретных заболеваниях и состояниях.

В Российской Федерации опросник FINDRISC давно валидирован и применяется многими специалистами официально. Международная федерация диабета и Российская ассоциация эндокринологов рекомендуют применять для оценки риска развития СД 2 именно опросник FINDRISC, валидированный во многих странах, включая РФ [161, 4].

Однако, несмотря на простоту метода, возможность практического его использования для стратификации риска СД2 у пациентов с подагрой, как, прочем и других подобных, ни в мире, ни в РФ, до настоящего времени не изучалась.

## Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Дизайн исследования

Настоящая диссертационная работа выполнена на базе ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой в рамках научной темы № 345 «Прогнозирование риска развития риска развития сахарного диабета 2-го типа у пациентов с подагрой». Протокол исследования одобрен локальным Комитетом по этике НИИР РАМН (протокол №29 от 24.03.2011). Все пациенты перед началом исследования подписали форму информированного согласия. Дизайн исследования представлен на Рисунке 1.



**Рисунок 1** – Дизайн исследования

Работа основана на наблюдении пациентов подагрой, обращающихся в Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой» в период с 01.04.2011 (лаборатория микрокристаллических артритов, руководитель – кандидат медицинских наук М. С. Елисеев).

**Критерии включения:**

- установленный диагноз подагры (см приложение);
- возраст  $\geq 18$  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 и соавт. (1977) [274]. У 97 пациентов на этапе скрининга было выявлено наличие СД2, и они в данное исследование включены не были.

Для выставления диагноза СД2 использовались критерии диагностики Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 1999 гг., 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  $\geq 6,5\%$  [281]. Все пациенты в случае необходимости были консультированы эндокринологом.

Оставшиеся 444 пациента с подагрой без СД2, соответствовали критериям включения/невключения, и после подписания информированного согласия были рекрутированы в исследование.

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 [13, 3].

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).

Даты и частота плановых визитов пациентов не были строго регламентированы, но их периодичность не должна была быть реже 1 раза в 2 года. Показатели, определяемые на визитах, представлены в Таблице 1.

**Таблица 1** – Показатели, определяемые на визитах

<i>Показатели</i>	<i>Скрининг</i>	<i>Визит 1</i>	<i>Визит 2 и последующие</i>	<i>Заключительный визит</i>
Критерии включения	+			
Критерии исключения (развитие СД2)	+	+	+	+
Сбор анамнеза	+	+	+	+
Оценка антропометрических параметров	+	+	+	+
Осмотр (оценка клинической характеристики)	+	+	+	+
Расчет риска развития СД2 по российской версии шкалы FINDRISK		+		
Биохимический анализ крови	+	+	+	+
Определение HbA	+			+
Определение СРБ	+			+
Рентгенография кистей, стоп	+			+

## 2.2. 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 ниже в Таблице 2.

**Таблица 2** – 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 М ± SD	51,2±11,7
Длительность подагры, годы Me [25-й; 75-й перцентили]	7,2 [1,9; 11,8]
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , М ± SD	29,97±4,8
ИМТ ≥ 25 кг/м <sup>2</sup> , 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, М ± SD	5,82±0,02
Холестерин, ммоль/л, М ± SD	5,65±1,37
Триглицериды, ммоль/л, М ± SD	2,6±0,9
Креатинин, мкмоль/л, М ± SD	101,53±31,15
СКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup> , М ± SD	72,4±20,5
МК, мкмоль/л, М ± SD	491,0±111,7
Гликолизированный гемоглобин, %, М ± 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/м<sup>2</sup>) 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.

## 2.3. Методы исследования

### 2.3.1. Клинические методы исследования

На первом визите всем пациентам, прошедшим скрининг проводился сбор анамнеза, включающий демографические данные (пол, возраст, наличие отягощенная наследственность по СД [первой, второй линии родства]), факт употребления алкоголя (потребление алкоголя от 2 условных единиц в день [ $\approx 10$  г чистого спирта = 25 граммам 40%-й водки, 100 граммам 9–11%-го сухого вина или 200 граммам 3–5%-го пива]), курение (факт курения на момент опроса).

Оценивались антропометрические параметры: рост, масса тела, окружность талии (ОТ). Вес и рост измерялись в легкой одежде и без обуви с помощью калиброванных весов и настенных ростометров соответственно, в то время как участников просили встать прямо. ОТ измеряли посередине между нижним ребром и гребнем подвздошной кости с помощью антропометрической ленты.

ИМТ рассчитывали путем деления массы тела на квадрат роста [ИМТ = вес (кг)/рост (м)<sup>2</sup>]. Индекс массы тела (ИМТ) от 18,5 до 24,9 кг/м<sup>2</sup> расценивался как нормальный, от 25 до 29,9 кг/м<sup>2</sup> соответствовал избыточной массе тела, > 30 кг/м<sup>2</sup> – ожирению [203]. Абдоминальное ожирение (АО) диагностировалось при ОТ  $\geq 94$  см у мужчин и  $\geq 80$  см у женщин [190].

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 [2], фиксировали число пораженных за время болезни суставов, наличие подкожных тофусов.

Всем больным определялся уровень АД, измерение проводилось в дневное время, в состоянии покоя, больной находился в положении сидя, при этом рука пациента была на одном уровне с сердцем. В течение 1 часа до измерения пациент не должен был курить и употреблять кофе.

Риск развития СД2 у пациентов с подагрой оценивался по переведенной версии [5], а после валидации по российской версии шкалы FINDRISK (Finnish Type

2 Diabetes Risk Score) [11], 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. Оценка факторов риска включала: возраст старше 45 лет, отягощенная наследственность по СД (первой, второй линии родства), эпизоды гипергликемии в анамнезе (от 6,1 до 6,9 ммоль/л) [5], избыточная масса тела ИМТ > 25 кг/м<sup>2</sup>) и ожирение (ИМТ > 30 кг/м<sup>2</sup>), абдоминальное ожирение (ОТ > 94 см у мужчин, ОТ > 80 см у женщин), недостаточная физическая нагрузка (менее 30 мин. в день или 3 часов в неделю) [116], несбалансированное питание (недостаточное потребление пищевых волокон), прием антигипертензивных препаратов (как эквивалент артериальной гипертензии). Оценка риска от 0 до 14 баллов указывает на низкий или умеренный риск развития диабета (1–17% вероятность СД2 в течение 10 лет); оценка риска 15–20 баллов указывает на высокий риск развития сахарного диабета (вероятность СД2 за 10 лет 33%); оценка риска > 20 баллов указывает на очень высокий риск диабета (вероятность СД2 в течение 10 лет – 50%).

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.

### ***2.3.2. Лабораторные методы исследования***

Использовались следующие лабораторные методы исследования:

Определение показателей крови на запланированных визитах (см. Таблицу 1), выполненные унифицированными методами (клинико-диагностическая лаборатория ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой): общий анализ крови, биохимический



анализ крови (мочевая кислота, глюкоза, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспаратаминотрансфераза (АСТ), креатинин, холестерин, триглицериды);

Сывороточный уровень глюкозы определялся с помощью набора для фотометрического количественного определения глюкозы в сыворотке глюкозооксидазным методом с помощью ферментативного теста «GOD-PAР».

Уровень МК в сыворотке крови определялся с помощью фотометрического ферментативного теста с этилтолуидином.

Определение HbA1c) проводилось с помощью электрофореза, уровня СРБ – количественными иммунотурбидиметрическим методом.

Расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) рассчитывалась при помощи уравнения СКD-EPI [155].

Дислипидемия расценивалась как повышение уровня ОХС  $\geq 5,0$  ммоль/л, ТГ  $\geq 1,7$  ммоль/л [96, 217].

#### **2.4. Статистическая обработка данных.**

Статистические расчеты были сделаны при помощи программы Statistica 12.0. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро – Уилка 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 ( $\chi^2$ ), 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:  $\text{Cut\_off} = \max (\text{Se} + \text{Sp})$ .

## Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 3.1. Распространенность факторов риска СД2 у пациентов с подагрой

#### 3.1.1 Частота выявления факторов риска развития СД2 у пациентов с подагрой.

##### А. 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. Как следует из Таблицы 3 рассчитанная частота выявления отдельных переменных, входящих в FINDRISC, констатировала превалирование у исследуемой когорты пациентов с подагрой АО и ожирения в целом.

**Таблица 3** – Частота выявления входящих в опросник FINDRISC переменных у пациентов с подагрой (n = 444)

<i>Параметры</i>	<i>Все пациенты, n = 444</i>
ИМТ $\geq 25$ кг/м <sup>2</sup> , n (%)	384 (86,5)
ИМТ $\geq 30$ кг/м <sup>2</sup> , n (%)	215 (48,4)
Абдоминальное ожирение, n (%)	397 (89,4)
СД у родственников 1-й и 2-й линии родства, n (%)	140 (31,5)
СД у родственников 1-й линии родства, n (%)	105 (23,6)
СД у родственников 2-й линии родства, n (%)	37 (8,3)
Недостаточная физическая активность, n (%)	300 (67,5)
Несбалансированное питание, n (%)	310 (69,8)
Эпизод гипергликемии от 6,0 до 6,9 ммоль/л в анамнезе, n (%)	239 (53,8)
Возраст старше 45 лет, n (%)	315 (70,9)
Прием антигипертензивной терапии, n (%)	246 (55,4)

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% (смотри Таблицу 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 (смотри главу Материалы и методы), смотри Таблицу 4. Таким образом, исходно высокая вероятность развития СД2 была определена, согласно опроснику, более чем у половины пациентов с подагрой.

**Таблица 4** – Стратификация пациентов с подагрой (n = 444) в зависимости от результатов опросника FINDRISC по 2 степеням риска

<i>Категории</i>	<i>Абс.</i>	<i>%</i>	<i>95%-й ДИ</i>
Условно низкий риск (1-я группа)	195	43,9	39,2–48,7
Условно высокий риск (2-я группа)	249	56,1	51,3–60,8

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

Помимо факторов, составляющих опросник FINDRISC (см. Таблицу 3) 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; частота их выявления в исследуемой когорте пациентов с подагрой представлена в Таблице 5.

**Таблица 5** – Частота факторов риска СД2, не входящих в опросник FINDRISC (n = 444)

<i>Параметры</i>	<i>Все пациенты (n = 444)</i>
Курение, n (%)	101 (22,7)
Факт употребления алкоголя, n (%)	189 (42,9)
Наличие подкожных тофусов, n (%)	176 (39,6)
Частота приступов артрита в год Ме [25-й; 75-й перцентили]	5 [2; 6]
≥ 4 приступов артрита в год, n (%)	181 (40,8)
≥ 5 пораженных суставов за время болезни, n (%)	339 (76,4)
МК ≥ 360 мкмоль/л, n (%)	330 (74,3)
СКФ < 60 мл/мин/1,73м <sup>2</sup> , n (%)	48 (10,8)
СРБ ≥ 5 мг/л, n (%)	318 (71,6)
ХС ≥ 5 ммоль/л, n (%)	302 (68)
ТГ ≥ 1,7 ммоль/л, n (%)	173 (38,9)
Прием аллопуринола, n (%)	280 (63,1)
Прием фебуксостата, n (%)	59 (13,2)
Прием диуретиков, n (%)	85 (19,1)
Прием ГК в анамнезе, n (%)	177 (39,9)
Прием Канакинумаба, n (%)	19 (4,3)
Прием колхицина, n (%)	243 (54,7)

Оказалось, что подвержен курению (на момент включения в исследование) почти каждый 4 пациент, а факт употребления алкоголя ( $\geq 2$  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 ( $\geq 360$  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 ( $\geq 5$  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.

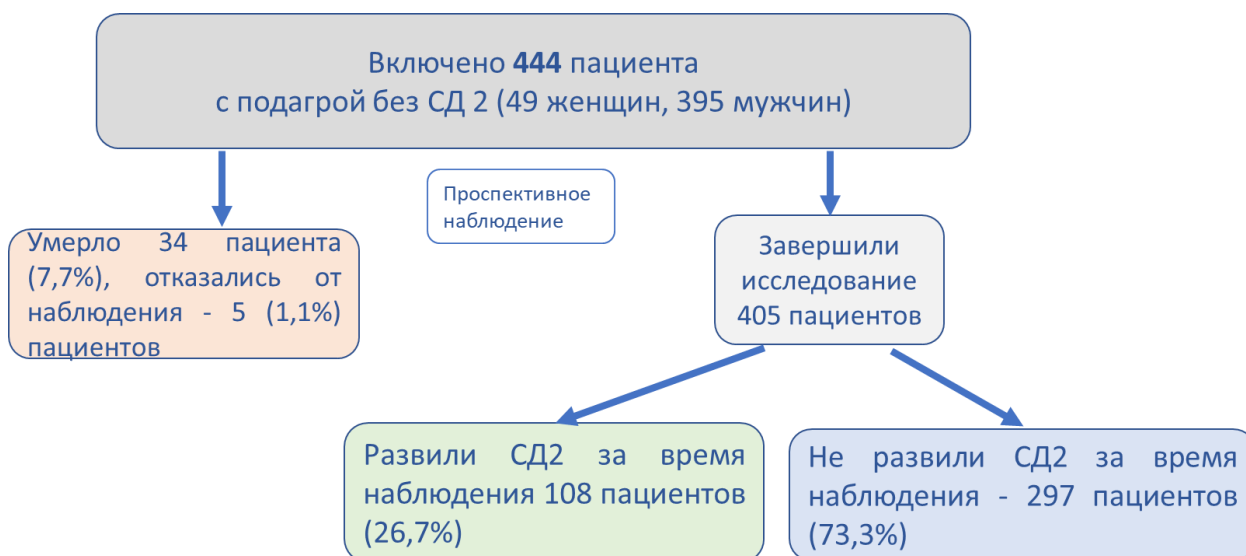
Таким образом, большая часть пациентов с подагрой имела высокий риск развития СД2 по результатам анализа данных, полученных при использовании шкалы FINDRISC (56%). При этом оказалось, что и частота выявления иных факторов, рассматриваемых, как потенциально диабетогенных, как относящихся непосредственно 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.

### **3.2. Анализ возможных причин развития СД2 у пациентов с подагрой по результатам многолетнего проспективного наблюдения**

#### ***3.2.1. 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 динамиче-

ского 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.



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

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.

### ***3.2.2. Клиническая характеристика пациентов с подагрой, развивших СД2 в процессе динамического наблюдения***

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.

### 3.2.3. Сравнительная характеристика клинических проявлений подагры у пациентов, развивших / не развивших СД2

Схожим образом было проведено сравнение клинических показателей подагры у пациентов, развивших и не развивших за время наблюдения СД2.

**Таблица 6** – Сравнение клинических проявлений подагры и принимаемой терапии у пациентов, развивших и не развивших СД2 за время наблюдения

Показатели	Все пациенты ( $n = 405$ )	Развили СД2 ( $n = 108$ )	Не развили СД2 ( $n = 297$ )	$p$
Подагра у родственников 1-й и 2-й линии родства, $n$ (%)	93 (23)	35 (32,4)	58 (19,5)	0,005*
Длительность подагры, годы Ме [25-й; 75-й перцентили]	10,5 [2,7; 15,6]	9,5 [3,7; 15,1]	9,2 [3,2; 15,4]	0,55
Частота приступов артрита в год Ме [25-й; 75-й перцентили]	5 [1; 8]	5 [2; 8]	5 [1; 5]	0,77
$\geq 5$ пораженных суставов за время болезни, $n$ (%)	306 (75,5)	86 (79,6)	220 (74)	0,25
$\geq 4$ приступов артрита в год, $n$ (%)	167 (41,2)	73 (67,6)	94 (31,6)	$< 0,001^*$
Наличие рентгенологических признаков подагры, $n$ (%)	215 (53,1)	58 (53,7)	157 (52,8)	0,88
Наличие подкожных тофусов, $n$ (%)	153 (37,8)	64 (59,3)	89 (29,9)	0,001*
Соблюдение гипопуриновой диеты, $n$ (%)	80 (19,8)	27 (25)	53 (17,8)	0,11
Прием диуретиков, $n$ (%)	74 (18,3)	30 (27,7)	44 (14,8)	0,003*
Прием фебуксостата, $n$ (%)	48 (11,8)	7 (6,5)	41 (13,8)	0,044*
Прием аллопуринола, $n$ (%)	263 (64,9)	73 (67,5)	190 (63,9)	0,49
Прием ГК в анамнезе, $n$ (%)	164 (40,5)	47 (28,7)	117 (71,3)	0,047*
Прием Канакинумаба, $n$ (%)	18 (4,4)	5 (4,6)	13 (4,3)	0,91
<i>Примечание – * – различия показателей статистически значимы (<math>p &lt; 0,05</math>)</i>				

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,  $p = 0,044$ .

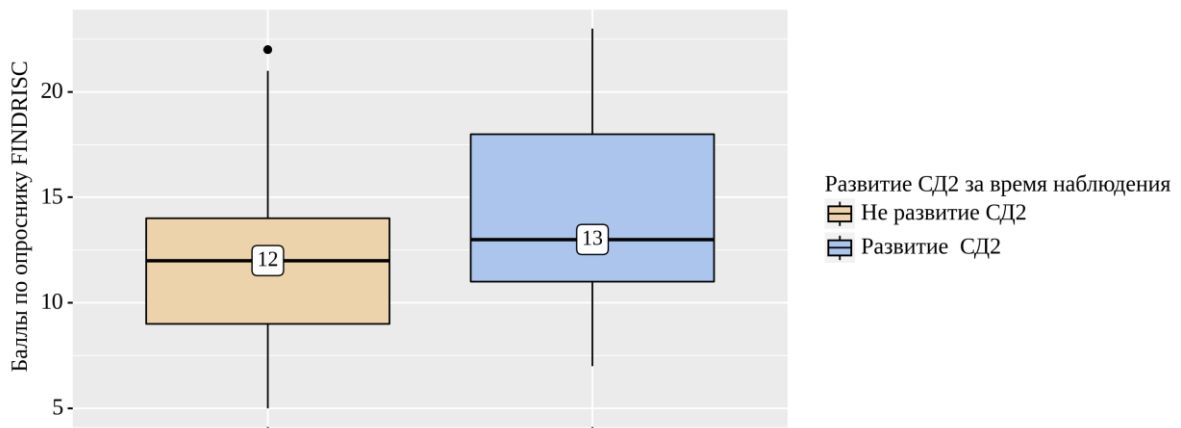
### ***3.2.4. Сравнительная частота выявления отдельных компонентов опросника FINDRISC у пациентов с подагрой, развивших и не развивших СД2 по итогам исследования***

Была проведена сравнительная оценка частоты выявления параметров, входящих в опросник FINDRISC у пациентов с подагрой, завершивших исследование, а также сравнительная частота оных у развивших и не развивших СД2.

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%],  $p = 0,0001$ ).

### 3.2.5. Результаты стратификация риска развития СД2 по опроснику FINDRISC у пациентов с подагрой в зависимости от развития СД2

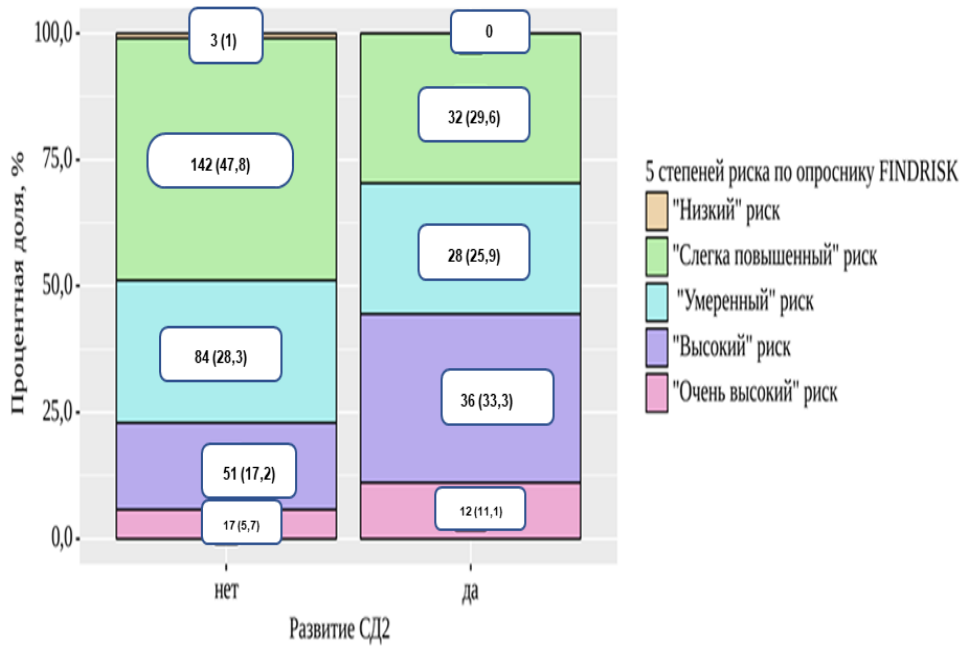
Согласно полученным данным при анализе баллов по опроснику FINDRISC в зависимости от развития СД2 за время наблюдения, были установлены существенные различия ( $p < 0,001$ ), смотри Рисунок 3.



**Рисунок 3** – Анализ баллов по опроснику FINDRISC в зависимости от развития СД2 за время наблюдения.

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 4).

Среди пациентов, развивших СД2 за период наблюдения ни одного пациента не было с исходным наличием «низкого» риска, среди не развивших – только трое (1%) (см. Рисунок 2). 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),  $p < 0,05$ .



**Рисунок 4** – Результаты стратификации риска развития СД2 по опроснику FINDRISC у развивших ( $n = 108$ ) и не развивших ( $n = 297$ ) СД2 пациентов с подагрой

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 ( $p < 0,001$ ).

#### **А. Сравнительная клиническая характеристика пациентов с подагрой ( $n = 405$ ) с условно «высоким» ( $n = 228$ ) и условно «низким» ( $n = 177$ ) риском развития СД2, оцененному при помощи опросника FINDRISC**

Отдельно были проанализированы возможные отличия в клинической характеристике пациентов с подагрой в сформированных в зависимости от наличия «высокого» ( $n = 228$ ) и «низкого» ( $n = 177$ ) риска 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 ( $p = 0,03$ ).

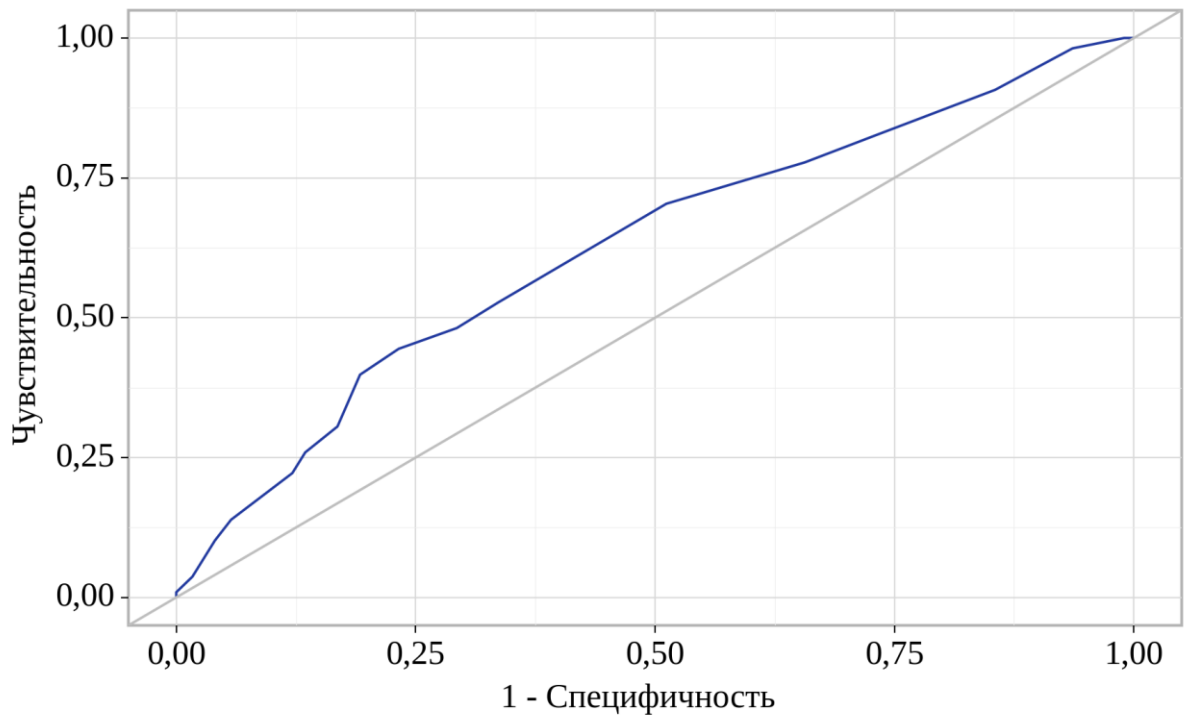
Наличие «высокого» риска развития СД2 среди других сравниваемых признаков, чаще сопровождалось наличием факторов, относящихся непосредственно к подагре, в том числе предопределяющих более тяжелое её течение: пациенты «высокого» риска имели большую длительность подагры: 9,5 [3,7; 15,1] лет и 7,6 [2,9; 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 ( $p = 0,94$ ).

### ***3.2.6. Оценка чувствительности и специфичности опросника риска развития СД2 FINDRISC у пациентов с подагрой (n = 405) по результатам проспективного наблюдения***

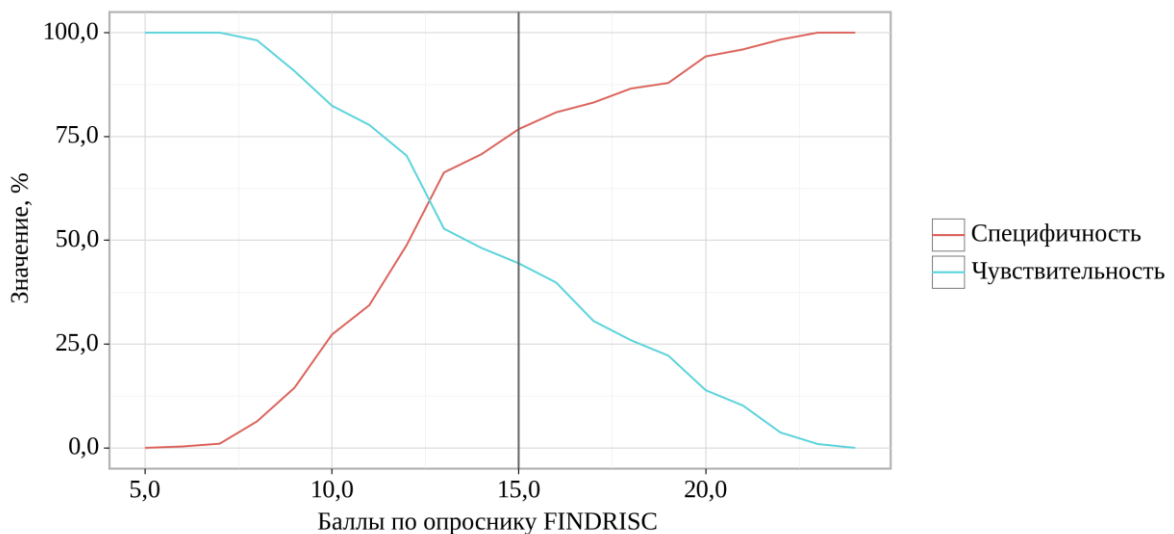
Оценка зависимости вероятности развития СД2 у пациентов с подагрой от результатов бальной оценки по опроснику FINDRISC с помощью ROC-анализа в виде графического изображения отражена на Рисунке 5, а анализ чувствительности и специфичности оцениваемой модели – на Рисунке 6.

Площадь под ROC-кривой составила  $0,626 \pm 0,032$  с 95%-й ДИ 0,562–0,690, что отражало среднее качество модели. Полученная модель была статистически значимой ( $p < 0,001$ ).

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



**Рисунок 5** – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности развития СД2 за время наблюдения от количества баллов по опроснику FINDRISC



**Рисунок 6** – Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений баллов по опроснику FINDRISC

### 3.3. 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.

### 3.3.1. 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 ( $\geq 360$  мкмоль/л [n = 370] и  $\leq 360$  мкмоль/л [n = 35],  $\geq 420$  мкмоль/л [n = 318] и  $< 420$  мкмоль/л [n = 87],  $\geq 480$  [n = 228] и  $< 480$  мкмоль/л [n = 177],  $\geq 540$  мкмоль/л [n = 131] и  $< 540$  мкмоль/л [n = 274],  $\geq 600$  мкмоль/л [n = 72] и  $< 600$  мкмоль/л [n = 333]). Для каждой градации была определена частота и шанс развития СД2, результаты представлены в Таблице 7.

**Таблица 7** – 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 $\geq 360$ 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 $\geq 420$ 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 $\geq 480$ 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 $\geq 540$ 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 $\geq 600$ мкмоль/л (n = 72)	37 (51,4)	3,901; 2,293–6,637	< 0,001*
МК $< 600$ мкмоль/л (n = 333)	71 (21,3)		
<i>Примечание</i> – * – 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 (см. Таблицу 16).

### **3.4. 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.

### **3.5. 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  $\geq 180$  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  $\geq 180$  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 7.



**Рисунок 7** – Схема фрагмента оценки влияния длительного приема глюкокортикоидов на риск развития сахарного диабета 2-го типа у пациентов с подагрой

Характеристика пациентов, включенных в фрагмент оценки влияния длительного приема глюкокортикоидов на риск развития сахарного диабета 2-го типа у пациентов с подагрой.



**Таблица 8** – Сравнительная характеристика включенных в фрагмент оценки влияния длительного приема глюкокортикоидов на риск развития сахарного диабета 2-го типа у пациентов с подагрой (n = 317)

<i>Показатель</i>	<i>ГК ≥ 180 дней, n = 76</i>	<i>Без ГК, n = 241</i>	<i>p</i>
Мужчины, n (%)	69 (90,8)	212 (87,9)	0,49
Возраст, лет, M ± SD	51,1±10,4	49,9±11,7	0,01
Длительность наблюдения, лет Me [25-й; 75-й процентиль]	6,4 [2,4; 8,8]	6,1 [2,1; 7,9]	0,18
Длительность подагры, лет, Me [25-й; 75-й процентили]	6,4 [2,5; 8,7]	6,1 [1,4; 7,5]	0,92
Хронический артрит, n (%)	43 (56,6)	117 (48,5)	0,22
Наличие тофусов, n (%)	28 (36,8)	72 (29,8)	0,25
Частота приступов артрита в год, Me [25-й; 75-й процентили]	4,6 [2; 6]	4,8 [2; 6]	0,63
≥ 5 пораженных суставов за время болезни, n (%)	63 (83)	166 (69)	0,06
Курение, n (%)	20 (26,3)	55 (22,8)	0,57
Баллы по опроснику FINDRISK, M ± SD	12,5±3,9	12,5±4,0	0,94
Высокий/очень высокий риск по опроснику FINDRISK, n (%)	41 (53,9)	132 (54,7)	0,89
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , M ± SD	29,9±4,4	30,2±4,8	0,75
ИМТ ≥ 30 кг/м <sup>2</sup> , n (%)	40 (52,6)	121 (50,2)	0,96
ИМТ ≥ 25 кг/м <sup>2</sup> , n (%)	65 (85,5)	210 (87,1)	0,72
АО (ОТ ≥ 80 см у женщин, ≥ 94 см у мужчин), n (%)	66 (86,8)	216 (89,6)	0,22
СД у родственников 1-й и 2-й линии родства, n (%)	23 (30,3)	64 (26,5)	0,52
<i>Лабораторные показатели</i>			
С-реактивный белок, мг/л, Me [25-й; 75-й процентили]	19,0 [4,2;21,2]	14,0 [5,1;18,5]	0,07
Сывороточный уровень МК, мкмоль/л, M ± SD	497,5±105,1	492,3±101,3	0,81
<i>Сопутствующие заболевания, лекарственная терапия</i>			
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	21 (27,6)	62 (25,7)	0,32
Артериальная гипертония, n (%)	64 (84,2)	189 (78,4)	0,27
ХСН, n (%)	12 (15,8)	19 (7,9)	0,04
Прием диуретиков, n (%)	18 (23,7)	43 (17,8)	0,16
<i>Примечание – * – различия показателей статистически значимы (p &lt; 0,05)</i>			

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 (см. Таблицу 1). 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 9.

**Таблица 9** - 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, M ± 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
HbA1c, %, M ± SD	5,4±0,4	6,1±0,9	0,002	5,5±0,5	5,6±0,9*	0,13
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , M ± SD	29,9±4,4	30,4±2,7	0,25	30,2±4,8	29,3±3,1	0,27
<i>Примечание – * – между принимающими и не принимающими ГК (<math>p &lt; 0,05</math>)</i>						

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 ≥ 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.

#### Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.

Данное исследование первое и на сегодняшний день единственное проспективное исследование у пациентов с подагрой, целью которого было выявление факторов риска СД2, в том числе, непосредственно связанных с подагрой. Результаты исследования, заслуживающие внимания – колоссальная частота развития СД2 в наблюдаемой когорте за относительно небольшой интервал времени: СД2 развился у 26,7% пациентов с подагрой, что соотносится с данными литературы, в которых подагра отождествляется с высоким риском нарушений углеводного обмена, превышающим популяционный более чем в 2 раза. По данным выборки в национальном обследовании здоровья и питания США (NHANES) за 2007–2008 годы – 26% пациентов с подагрой имели диабет. С повышением уровня мочевой кислоты наблюдалось увеличение распространенности сопутствующих заболеваний, в том числе диабета: при уровне МК сыворотки  $\geq 10$  мг/дл) СД2 был выявлен уже у 33%. Распространенность диабета была выше у пациентов с подагрой, чем у пациентов без подагры: 33,1% (95%-й ДИ 28,8–41,4) по сравнению с 10,8% (95%-й ДИ 9,9–11,8) [299]. В проспективных исследованиях подагра также увеличивала риск развития СД2 [223]. Р. Richette и соавт. на основании перекрестного многоцентрового исследования 2763 пациентов с подагрой выявили, что 25% пациентов имеют СД2 [224]. Причем высокая частота СД2 у пациентов с подагрой была показана уже на этапе скрининга: из 542 пациентов 98 (18%) пациентов уже имели СД2 (они не были включены в исследование).

Столь высокая частота развития СД2 в исследованной когорте, возможно, связана с целенаправленной его диагностикой при проспективном наблюдении. Таким образом, за время проспективного наблюдения развил СД2 каждый 4 пациент с подагрой. Если же считать пациентов с имеющимся на момент включения СД2 и пациентов, в итоге развивших СД2 за время проспективного наблюдения, то это будет более, чем каждый 3 пациент с подагрой: 206 (38%) из 542 пациентов. Достоинствами исследования также являются проспективное наблюдение пациентов в течение длительного времени (в среднем, около 6 лет) и включение в исследование

пациентов с подагрой только с исходным отсутствием СД2 при минимизации критериев исключения. Это соотносится с результатами более ранней работы, проведённой в ФГБНУ НИИР им В.А. Насоновой с целенаправленным обследованием 195 пациентов с подагрой, которое позволило диагностировать СД2 у 34,3% пациентов, а ещё у 23,1% – предшествующие СД2 нарушения углеводного обмена (нарушенная гликемия натощак или нарушение толерантности к глюкозе) [9].

Преимуществом работы является то, что в исследование включали не только мужчин, но и женщин, что также отличает его от ряда работ, где изучение СД2 у пациентов с подагрой было ограничено исключительно мужчинами [101, 192, 165], а в тех исследуемых когортах, которые включали женщин, объем выборки был слишком мал [151, 218], либо анализируемая клиническая информация ограничивалась скудными данными медицинской документации [108]. Даже в клинических испытаниях лекарственных средств для лечения подагры женщин-участников было недостаточным [259, 255, 30].

Соотношение мужчин и женщин по представленным данным составляло 8 к 1, что соответствует популяционным показателям: подагра чаще встречается у мужчин по сравнению с женщинами в соотношении от 3:1 до 10:1 в разных возрастных диапазонах [245]. Всего из 444 включенных пациентов в исследовании приняло участие 49 (11%) женщин, что представляется весьма достойным показателем. Нами гендерных различий в частоте СД2 выявлено не было: из 395 мужчин развили СД2 96 (24,3%), из 49 женщин – 12 (24,5%). Хотя, например, в исследовании L. R. Harrold и соавт., где авторы проанализировали национальную когорту пациентов с подагрой в США (2017 год), женщины с подагрой ( $n = 262$ ), по сравнению с мужчинами ( $n = 1012$ ), имели более высокую распространенность СД2 ( $p < 0,001$ ) [107]. В метаанализе обсервационных исследований при подгрупповом анализе распространенность СД была также выше в женской популяции (18%; 95%-й ДИ 2,7–33,3%), чем в мужской популяции (12,6%; 95%-й ДИ 8,2–17,1%) [296].

Одной из основных задач исследования и главной его особенностью было проведение анализа влияния на риск развития СД2 у пациентов с подагрой не

только общепринятых факторов риска, но и относящихся непосредственно к подагре, учитывая, что такой подход для проспективных исследований был использован впервые как в России, так и в мире. Проводилась оценка показателей, определяющих тяжесть заболевания, таких как наличие тофусов, частота приступов артрита, а также уратснижающей и противовоспалительной терапии, а не только сывороточного уровня МК.

Было отмечено, что у пациентов, развивших СД2, подагра протекала тяжелее: у них исходно чаще выявлялись подкожные тофусы, а уровень МК сыворотки был выше. У пациентов с подагрой, развивших СД2, значимо чаще, чем у не развивших, выявлялись подкожные тофусы (59,3% против 29,9%),  $p = 0,001$ , среди них было больше лиц, с  $\geq 4$  приступов артрита в год (67,6% против 31,6%),  $p = 0,001$ ). Схожим образом, в небольшом исследовании начала века было показано, что подагра при комбинации с нетяжёлым СД2 характеризуется более высоким сывороточным уровнем МК (определяемым до назначения уратснижающей терапии), приступы артрита развиваются чаще, а число поражённых суставов больше, чем у пациентов с подагрой, не страдающих СД2 [6]. Хотя подобных исследований, направленных на влияние клинических проявлений (тяжести) заболевания на риск СД2 у пациентов с подагрой не проводилось, можно привести результаты схожей по дизайну работы в отношении риска сердечно-сосудистых заболеваний, выявленных в проспективном исследовании F. Perez-Ruiz и соавт., а именно микрокристаллическое воспаление и более тяжелое течение подагры, но не уровень МК были одними из основных факторов риска, увеличивающих смертность от ССЗ [213].

Во многом полученные данные нами совпадают с результатами и выводами этой работы, но не в отношении ССЗ, а СД2: увеличивали риск развития СД2 наличие тофусов и  $\geq 4$  приступов артрита в год,  $p = 0,001$ . Возможные объяснения включают наличие системного подагрического воспаления, либо выраженного, либо субклинического, который может влиять на чувствительность к инсулину [113].

Несомненным преимуществом работы была и оценка влияния уровня урикемии на риск СД2. У пациентов с подагрой после разделения на квартили по уровню

МК выявлено увеличение количества пациентов с подагрой, развивших СД2 в более высоких квартилях: 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,  $p < 0,001$ .

Это соотносится с данными Н. К. Choi и соавт. в котором у участников, мужчин с высоким сердечно-сосудистым риском исследования в течение 6-летнего периода изучалась связь между подагрой и риском возникновения СД2. Заболеваемость СД2 была выше у пациентов с исходно более высоким уровнем МК. В цитируемой работе показатели риск развития СД2 у мужчин с самым высоким квинтилем уровня мочевой кислоты в сыворотке по сравнению с мужчинами с самым низким квинтилем уровня МК сыворотки крови ОР для впервые возникшего СД2 составил 1,88 (95%-й ДИ 1,52–2,32) среди мужчин [61].

А в исследовании F. D. Martínez-Sánchez и соавт. по изучению влияния концентрации МК на риск диабета у амбулаторных пациентов без подагры, СД2 и каких-либо хронических заболеваний и имеющих по крайней мере два фактора риска развития СД2 при анализе ROC было выявлено намного меньшее пороговое значение МК сыворотки для развития инсулинорезистентности – 330 мкмоль/л (5,5 мг/дл) [177].

Так и по данным А. Dehghan и соавт. в проспективном популяционном исследовании с включением 4536 человек, 10% из которых за 10 лет развили СД2, показано, что при уровне МК  $\geq 370$  мкмоль/л пациенты относятся к группе высокого риска развития диабета (ОШ = 1,68; 95%-й ДИ 1,22–2,30) по сравнению с пациентами с уровнем МК  $< 267$  мкмоль. Авторы предполагают, что МК в сыворотке крови является сильным и независимым фактором риска развития диабета и снижение уровня МК может быть новым подходом к профилактике диабета [72].

Таким образом, вероятно влияние МК на риск развития начальных нарушений углеводного обмена начинается уже с уровня МК чуть более 300 мкмоль/л. Тогда как у пациентов с подагрой, имеющих исходно более высокие средние уровни МК, данный фактор начинает работать, как увеличивающий риск с уровня  $\geq 480$  мкмоль/л, что может быть связано с влиянием других ко-факторов.

Существуют убедительные данные, позволяющие предположить, что активация врожденной иммунной системы запускает высвобождение провоспалительных цитокинов, которые могут способствовать резистентности к инсулину [95, 158, 179, 271, 233]. В нашей работе средний уровень СРБ у пациентов с подагрой был высоким – почти 15 мг/л, число пациентов с СРБ более 5 мг/л составило 71,6%. Однако данный фактор значимого влияния на риск СД2 не оказал. Интересно, что массивная противовоспалительная терапия: из 444 включенных в исследование пациентов 20 получили однократную инъекцию Канакинумаба (ингибитора ИЛ 1) значимого влияния на риск развития СД2 не оказала. Возможности антидиабетогенного действия ингибиторов ИЛ-1 должны быть изучены отдельно, в рамках рандомизированных клинических исследований, подобных CANTOS, данные которого также не столь оптимистичны. В исследовании CANTOS в качестве вторичной конечной точки исследователи планировали подтвердить тезис о том, что воспаление и его суррогатные маркеры СРБ и ИЛ-6 увеличивают риск развития нового диабета. Однако, несмотря на снижение СРБ, канакинумаб не снижал частоту новых случаев диабета, при этом пациенты получали канакинумаб несколько месяцев [258].

Учитывая, что высокий риск СД2 у пациентов с подагрой может быть отчасти объяснен высокой частотой «традиционных» факторов риска СД2, в рамках исследования основные из них также были изучены. Так, одной из задач исследования было выяснить, можно ли прогнозировать развитие СД2 в когорте пациентов с подагрой, используя популяционные опросники, в частности, опросник FINDRISK. Следует отметить, что результативность подобных опросников, в т. ч. опросника FINDRISK, на пациентах с подагрой, риск развития СД2 у которых очень высок, что было подтверждено представленными данными, никогда не рассчитывалась. Данный опросник, предназначенный для выявления пациентов с высоким риском развития СД2-был оценен в разных странах, валидирован в России, и выбран для исследования не случайно. Так, он не требует лабораторных тестов и представляет собой анкету из 8 простых вопросов для определения наличия наиболее часто встречающихся факторов риска СД2 и характеризуется высокой чувствительностью и специфичностью [11].

К возможным лимитациям проведенного исследования следует отнести включение в анализ пациентов, начиная с 18 лет, хотя обычно данный опросник используется у людей старше 25 лет. Учитывая, что пациентов в данной возрастной группе в нашем исследовании было всего 5 (ни один из них не развил СД2), мы не исключили их из анализа. Данный факт не повлиял на конечные результаты, но при этом исследование было максимально приближено к клинической практике, так как немалая часть заболевает подагрой в молодом возрасте и имеет столь же высокую частоту обменных нарушений и коморбидных заболеваний, в том числе, связанных с риском СД2, что и пациенты с подагрой в возрасте > 40 лет [12]. Также не был выдержан полностью 10-летний срок наблюдения (примененная шкала FINDRISC оценивает именно 10-летний риск развития СД2), однако даже за в среднем 6-летний период наблюдения более чем четверть пациентов достигли первичной конечной точки. В этой связи представляется обоснованной предварительная оценка валидности данной шкалы, тем более что существуют веские аргументы в пользу как можно более раннего скрининга субъектов, которые подвержены повышенному риску диабета [20].

Одной из задач было оценить распространенность общепринятых факторов риска СД2, в том числе входящих в опросник. Было выявлено, что все, входящие в опросник факторы риска диабета выявляются у большей части пациентов с подагрой. Наиболее часто встречающимися ФР развития СД2, входящими в FINDRISC, были избыточная масса тела, прием гипотензивных препаратов, возраст старше 45 лет, абдоминальное ожирение, несбалансированное питание. По нашим данным, пациенты, развившие за время наблюдения СД2, были ожидаемо старше, чем не развившие. Возможно, что в состоянии хронического окислительного стресса, наличие которого характерно для старения, активные формы кислорода играют роль в активации NF-κB, поддержании хронического воспаления, приводя, в конечном итоге, к инсулинорезистентности [236]. Как и по данным других исследований, где возраст как фактор риска был отмечен, показано, что вероятность развития СД2 увеличивается с возрастом, в том числе и при подагре. По данным Наци-



онального отчета о статистике диабета Соединенных Штатов Америки, было установлено, что около 4% людей страдают диабетом в возрастной группе 18–44 лет. Это число увеличилось до 17,0% в возрастной группе 45–64 лет, а в возрастной группе  $\geq 65$  лет этот показатель увеличился до 25,2% [48]. С другой стороны, хотя возраст и упоминается, как фактор риска диабета, целенаправленные исследования, в которых изучалось бы его независимое влияние на развитие СД2, не проводились [123, 254]. Более того, Choi и соавт. пришли к выводу, что риск диабета в популяции увеличивается с возрастом только у людей с избыточным весом, а снижается он даже при умеренном уровне физической активности [74].

При этом наиболее часто встречающимся традиционным фактором риска развития СД2, входящим в опросник FINDRISC, у пациентов с подагрой было абдоминальное ожирение (по ОТ), почти столь же частыми – избыточная масса тела и ожирение, установленное по ИМТ: 89,4% пациентов исходя из параметров ОТ имели абдоминальное ожирение, избыточный вес выявлен у 86,5% пациентов и 48,4% имели ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>. Вероятность наличия как избыточной массы тела, так и ожирения, независимо от метода оценки, была практически одинаковой во всех возрастах: например, у пациентов старше 65 лет ожирение (по ИМТ) наличествовало у 47%, от 45 до 65 лет – у 48%, от 25 до 44 лет – у 52% пациентов. Таким образом, особенностью данной группы больных было отсутствие нарастания частоты ожирения с возрастом, что могло повлиять и на конечный результат исследования – отсутствие влияния возраста на риск развития СД2 по результатам многофакторного анализа.

Важно, что избыточный вес является одним из доказанных факторов риска как подагры, так и СД2 [73, 174]. В метаанализе, сравнивающем лиц с ожирением и нормальной массой тела, был получен результат, свидетельствующий об увеличении риска развития СД2 при наличии ожирения в 7 раз у мужчин, и в 12 раз – у женщин [282]; по данным Nurses' Health Study относительный риск развития диабета в 6,1 раза выше у лиц с ИМТ  $> 35$  кг/м<sup>2</sup> по сравнению с лицами с ИМТ  $< 22$  кг/м<sup>2</sup> [66]. Тем не менее, это влияние может быть несколько преувели-

ченным. Так, крупное проспективное исследование, проведённое в Великобритании в 1984–2007 гг., показало, что высокий ИМТ может объяснить только 26% увеличения риска СД2 [106]. Исходя из представленных данных, ИМТ как у мужчин, так и у женщин с подагрой, развивших в процессе наблюдения СД2, был выше, чем у не развивших, эти различия не были статистически достоверными. Что же касается наличия абдоминального ожирения (АО), рост которого продолжается в мире [151], то, так как его наличие было установлено почти у 90% пациентов, причём с одинаковой частотой у развивших и не развивших СД2, его наличие может объяснить исходно высокий риск СД2 в исследуемой когорте, но лишь отчасти.

Анализируя вклад других входящих в опросник факторов, важно отметить, что наличие наследственности по СД в 2,8 раза и наличие АГ в 1,8 раза увеличивали риск СД2. Наличие СД2 у родственников 1-й и 2-й линии родства по нашим данным выявлено у 31,5% из 444 пациентов, причем у развивших СД2, отягощенный по диабету анамнез встречался почти в 2 раза чаще: 49,1% и 25,6% соответственно,  $p = 0,0001$ . Это соотносится с данными других работ: семейный анамнез диабета известен как один из основных факторов риска развития СД2 и демонстрирует влияние генетических факторов, сгруппированных факторов семейного образа жизни и взаимосвязь между этими и другими факторами риска [65]. Лица с семейным анамнезом диабета имеют более высокий риск развития диабета, чем лица без семейного анамнеза диабета [268]. Как наличие, так и отсутствие наследственности как фактора риска СД2 может быть объяснено взаимодействием между локусами восприимчивости и различными детерминантами окружающей среды, в результате чего влияние данного генетического варианта модифицируется окружающей средой и наоборот [292]. Поэтому генетические факторы лишь частично определяют индивидуальную предрасположенность к СД2 и считается, что глобальная эпидемия СД2 в основном является результатом изменений окружающей среды и образа жизни, то есть эти факторы оказывают синергетический эффект на повышение риска развития диабета в популяции [189].

По нашим данным АГ была часто определяемой как у впоследствии развивших, так и у не развивших СД2 пациентов с подагрой: 87% и 78,4% соответственно

( $p = 0,05$ ). Известно, что АГ и подагра взаимосвязанные заболевания. Проспективные исследования демонстрируют повышенный риск подагры у пациентов с артериальной гипертензией [97, 180] и, напротив, как было показано, например, в Сингапурском исследовании здоровья, пациенты с подагрой имеют повышенный риск артериальной гипертензии [208]. АГ выявляется у пациентов с подагрой чаще, чем в популяции: в третьем Национальном обследовании здоровья и питания (NHANES) распространенность артериальной гипертензии составила 69,1% (95%-й ДИ 59,4–78,8) у пациентов с подагрой и 30,3% (95%-й ДИ 28,4–32,2) и без подагры [62].

АГ и СД2 также часто сочетаются. По данным литературы АГ в два раза чаще встречается у больных СД2 по сравнению с теми, у кого диабета нет. Более того, пациенты с АГ часто развивают резистентность к инсулину и подвергаются большему риску развития диабета, чем люди с нормальным АД. Их частое сосуществование у одного и того же человека не случайно, поскольку аспекты патофизиологии являются общими для обоих состояний [214]. В качестве фактора риска СД2, входящего в опросник включен факт приема гипотензивной терапии как эквивалент АГ.

Вполне объяснимо наличие у обследованных пациентов с подагрой (71%) высокой частоты несбалансированного питания (отсутствия ежедневного потребления овощей и фруктов), так как оно является не только фактором риска развития СД2, но также ГУ и подагры [246]. По некоторым популяционным данным, несбалансированное питание, как фактор риска СД2, встречался редко: например, только у 10,4% пациентов европеоидной популяции Сибири [11], а, по другим данным, – у 41,9% пациентов в российской популяции в целом [1]. По нашим данным 71% пациентов питались не сбалансировано, что было много больше, чем в представленных выше. Можно предположить, что в данном случае важную роль играют вкусовые предпочтения пациентов с подагрой, что косвенно подтверждает и высокая частота наличия у них ожирения.

Так, популяционная частота в Российской Федерации не только несбалансированного питания (41,9%), но и ожирения (29,7%), низкой физической активности (38,8%) намного меньше, чем у обследованных нами пациентов с подагрой. Ещё

одним объяснением этого могут быть гендерные отличия: в популяционные исследования включают примерно одинаковое количество женщин и мужчин, в соответствии с популяционной частотой соотношения полов [1], тогда как частота встречаемости подагры, как было сказано выше, у женщин много меньше, чем у мужчин. При этом распространённость факторов риска подагры, связанных с особенностями питания, которые, одновременно, могут быть и одной из причин развития СД2, у мужчин выше, чем у женщин [1].

Что касается других воспалительных артритов, то по данным Л. В. Кондратьевой и соавт., обследовавших 418 пациентов с ревматоидным артритом (РА) сопоставимого возраста (медиана – 54 г.), частота несбалансированного питания, как фактора риска СД2, встречалась у каждого второго пациента с РА, хотя и реже, чем у пациентов с подагрой (69,8%), тогда как число пациентов с избыточным весом при РА было меньшим [10].

Из других исследуемых факторов риска у пациентов с подагрой, развивших СД2, чаще выявлялись ИБС и наличие в анамнезе инфаркта миокарда. Важность в генезе СД2 сердечно-сосудистых заболеваний, частота которых при подагре превышает популяционную также высока. Так, по данным исследования Е. Н. Yeung и соавт., наличие в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний приводит к возникновению СД2, способствуя развитию ИР [287].

По нашим данным, у пациентов с подагрой шансы развития СД2 при наличии ХБП были несколько выше по сравнению с ее отсутствием, однако, различия не были статистически значимыми (1,09; 95%-й ДИ 0,620–1,902). По данным литературы СД2, подагра тесно связаны с ХБП. ГУ независимо предсказывает возникновение ХБП у пациентов с диабетом и без него. Тем не менее, изолированное влияние фактора, также тесно связанного с другими исследуемыми параметрами, например АГ, компонентами МС и т.д., в данной популяции, вероятно, менее значимо [157].

Несмотря на то, что изолированное влияние рассмотренных факторов на риск СД2 оказалось весьма скромным, за исключением АГ, их совокупное влияние было

значительным. Расчет риска развития СД2 при помощи опросника FINDRISC у пациентов с подагрой показал, что более чем 56% пациентов с подагрой имеют «высокий» риск, что может прогнозировать вероятность развития СД2 за 10 лет у 33–50% пациентов с подагрой.

Так, одной из поставленных задач было проведение оценки чувствительности и специфичности опросника FINDRISC. Площадь под ROC-кривой (AUC) составила  $0,626 \pm 0,032$  (95%-й ДИ 0,562–0,690). Полученная модель была статистически значимой,  $p < 0,001$ . Качество модели было оценено, как среднее, что отличалось от данных некоторых других исследований в общей популяции, где качество модели было в основном хорошее, то есть определялась AUC 0,7 и более. Для сравнения, по данным Т. Saaristo и соавт., при валидации шкалы «FINDRISC» в 2002 г. в Финляндии, площадь под кривой составила 0,72 у мужчин и 0,73 у женщин, что отражало хорошее качество модели [230], а по данным С. В. Мустафиной и соавт. полученная площадь под кривой составила 0,73, что тоже соответствует хорошему качеству модели [11].

Пороговое значение функции в точке cut-off составляло 15 баллов – значения функции, равные или превышающие данное значение соответствовали прогнозу высокого риска СД2. Именно эта отрезная точка шкалы соответствует максимальной сумме чувствительности и специфичности. Чувствительность опросника FINDRISC и специфичность модели составили 64,4% и 76,8%, соответственно. Таким образом, можно констатировать, что расчет по шкале позволяет довольно точно прогнозировать развитие СД2 у пациентов с подагрой. Причиной относительно невысокой точности прогнозирования в сравнении с популяционными исследованиями может быть, во-первых, то, что для оценки площади под кривой AUC ROC выборка в несколько сотен объектов может быть недостаточной, во-вторых, шкала не учитывает факторы риска, относящиеся собственно к подагре, который, как было показано выше, были в числе основных из способствующих дебюту СД2.

Ещё одной задачей было оценить влияние на риск развития СД2 у пациентов с подагрой уратснижающей терапии. Несмотря на большое количество предше-

ствующих исследований, данные о влиянии МК на углеводный обмен противоречивы. Так, результаты Менделеевского рандомизированного исследования показали, что скорее имеет место влияние уратснижающей терапии [250], тогда как в исследуемой нами когорте пациентов с подагрой скорее значение МК в сыворотке крови в генезе СД2 было определяющим фактором. В тоже время, было выявлено, что прием фебуксостата ассоциировался со снижением риска СД2 в 3,2 раза, тогда как для аллопуринола такой связи обнаружено не было. Данный факт можно объяснить тем, что фебуксостат следует рассматривать как более мощный уратснижающий препарат в сравнении с аллопуринолом, и вероятность достижения целевого уровня МК сыворотки при его применении выше [14, 154]. Помимо непосредственного влияния на уровень МК одним из возможных механизмов благоприятного влияния УСТ на углеводный обмен может быть связан с редукцией хронического воспаления и инсулинорезистентности. Так, J. Meng и соавт. сообщили о том, что лечение фебуксостатом снижает уровень МК и улучшает резистентность к инсулину у пациентов с подагрой [185]. А по данным Y.J.Fang и соавт., пациенты с любой УСТ имели более низкий риск развития СД2, чем пациенты, не получающие УСТ [83]. Несмотря на то, что ГУ является фактором риска развития СД2 и предполагается, что снижение уровня МК является потенциальной терапевтической мишенью у лиц с СД2, исследования, которые демонстрировали бы антидиабетогенный эффект уратснижающих препаратов единичны. Так, исследование 41 пациента с СД2, рандомизированных для приема аллопуринола в дозе 100 мг или плацебо в течение 14 дней, не продемонстрировало значительного снижения уровня глюкозы в крови натощак или уровня гликозилированного гемоглобина ни в одной из групп [17]. Более того, H. W. Chang с соавт., проанализировав данные о приеме аллопуринола и бензбромарона у 29765 пациентов с подагрой, включённых в Тайваньскую национальную базу данных, и вдвое большее число лиц группы контроля, установили, что прием и одного и другого препарата был связан с увеличением риска развития СД2, причём связь эта в большей степени проявлялась у пациентов, принимавших препараты длительно и в большей кумулятивной дозе, в то время как низкие дозы препарата, наоборот, отождествлялись со снижением риска у лиц

старше 50 лет [50]. Авторы указывают на ряд ограничений исследования, в частности, низкую приверженность к УСТ, отсутствие данных об уровне МК, других лабораторных данных, физической активности, питании, что могло отразиться на результатах исследования. Как и в нашей работе, в цитируемой не было найдено нарастания риска СД2 при подагре с возрастом, более того, было установлено, что пациенты моложе 50 лет имели больший риск СД2, чем лица старше 50 лет, что также вторит полученным результатам, свидетельствующим о высоком и сопоставимом риске СД2 во всех возрастных группах. С другой стороны, несколько рандомизированных исследований показали, что снижение уровня МК с помощью аллопуринола корригировало инсулинорезистентность у лиц с бессимптомной ГУ [129, 256]. Для безапелляционного суждения о возможностях уратснижающих препаратов профилактировать развитие нарушений углеводного обмена у пациентов необходимо проведение крупных и длительных рандомизированных исследований, что затруднительно, учитывая невозможность плацебо-контроля.

При анализе данных было выявлено, что довольно большое число пациентов на протяжении многих месяцев регулярно принимали ГК, в силу чего была проведена оценка влияния на риск развития СД2 и длительного приема низких доз ГК. Влияние ГК на риск диабета по данным литературы весьма противоречиво и зависит от разных факторов, в том числе длительности приема и дозы препаратов [123]. По данным М. С. Gulliford и соавт. около 2% случаев диабета в популяции связаны с терапией ГК, а ОШ появления нового диабета после получения ГК в различных исследованиях, находится в диапазоне 1,36–2,31 [104]. Этот процент много выше у пациентов с ревматическими заболеваниями, так как использование стероидных препаратов у таких пациентов широко распространено. Например, по данным систематического обзора и метаанализа W. Хie и соавт., ГК в любой дозе увеличивали риск диабета со значительным уровнем гетерогенности между исследованиями (ОР 1,46; 95%-й ДИ 1,39–1,53). Дальнейший анализ показал, что этот эффект зависит от дозы (преднизолон < 10 мг/день или эквивалент: ОР 1,30; 95%-й ДИ 1,13–1,51; преднизолон ≥ 10 мг/день или эквивалент: ОР 2,25; 95%-й ДИ 1,88–2,70), хотя между исследованиями сохранялась значительная гетерогенность [285]. Полученные результаты

длительного приема низких доз ГК у пациентов с подагрой неоднозначны. Выявить значимых различий не удалось, за время наблюдения СД2 развился у 15 (20%) из 76 пациентов, принимавших ГК и у 61 (22%) из 241 пациента, не принимавших ГК ( $p = 0,73$ ). По основным сравниваемым параметрам достоверных различий между группами не выявлено. Однако динамика показателей углеводного обмена у пациентов длительно получавших низкие дозы ГК показала достоверное повышение среднего уровня HbA1c: с  $5,4 \pm 0,4\%$  в начале до  $6,1 \pm 0,9\%$  в конце наблюдения ( $p = 0,002$ ), в то время как у не принимавших ГК средние значения показателя не изменились. Пациенты с подагрой, как принимающие, так и не принимающие ГК, имели в основном сопоставимую и довольно высокую частоту таких факторов риска, как наличие ожирения, АГ, наследственность по диабету, ГУ и др., что вероятно предопределяло наличие высокого и очень высокого риска по опроснику FINDRISK более, чем у половины включенных в исследование пациентов, а также реализацию этого риска за относительно короткий период наблюдения.

Еще одним препаратом, о котором следует упомянуть в контексте полученных результатов, является метформин, прием которого сопровождается снижением риска СД2 в 1,9 раза. О профилактическом влиянии метформина, известного своими плеiotропными свойствами, на развитие СД2 у пациентов с повышенным уровнем глюкозы натощак ранее уже сообщалось [140]. Так, по данным N. Vazirrahan и соавт. метформин *in vitro* снижал индуцируемую кристаллами моноурата натрия продукцию иммунными клетками провоспалительных цитокинов, прежде всего интерлейкина-1 $\beta$ , путем ингибирования mTOR (mammalian target of rapamycin), экспрессия которого моноцитами, В- и Т-лимфоцитами увеличивалась в присутствии кристаллов моноурата натрия [270].

Таким образом, полученные результаты подтверждают ассоциацию факторов, относящихся непосредственно к подагре, в том числе уровня МК сыворотки, частоты приступов артрита и наличия тофусов, с риском СД2, что может быть причиной частого сочетания указанных заболеваний. Эффективное лечение подагры с применением адекватной УСТ может рассматриваться как потенциальный метод



профилактики нарушений углеводного обмена у таких больных. Полученные результаты указывают на необходимость проведения дальнейших исследований по данной проблеме.

## 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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

АГ – артериальная гипертензия

АРР – Ассоциация ревматологов России

АД – артериальное давление

АДА – аденозиндезаминаза

ГК – глюкокортикоиды

ГУ – гиперурикемия

ДИ – доверительный интервал

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИЛ – интерлейкин

ИМ – инфаркт миокарда

ИМТ – индекс массы тела

ИР – инсулинорезистентность

КО – ксантиноксидаза

КОР – ксантиноксидоредуктаза

МК – мочевая кислота

МС – метаболический синдром

МУН – моноураты натрия

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

НР – нежелательные реакции

ПОЛ – перекисное окисление липидов

РКИ – рандомизированные контролируемые испытания

рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации

РФ – Российская Федерация

СД2 – сахарный диабет 2-го типа

СРБ – С-реактивный белок

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ТГ – триглицериды

УСТ – уратснижающая терапия

ХБП – хроническая болезнь почек

ХСН — хроническая сердечная недостаточность

ACR – American College of Rheumatology

BSR – British Society for Rheumatology

EULAR – European League Against Rheumatism

ИНМЕ – Институт показателей и оценки здоровья

НbA1c – гликозилированный гемоглобин

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Баланова, Ю. А. Распространенность поведенческих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции по результатам исследования ЭССЕ-РФ / Ю. А. Баланова, А. В. Концевая, С. А. Шальнова [и др.] // Профилактическая медицина. – 2014. – № 5 (17). – С. 42–52.
2. Барскова, В. Г. Современная дефиниция подагры / В. Г. Барскова, В. А. Насонова // Клиническая геронтология. – 2005. – Т. 11, №. 4. – С. 1–6.
3. Владимиров, С. А. Подагра. Клинические рекомендации / С. А. Владимиров, М. С. Елисеев, Е. В. Ильиных [и др.]. – URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/174>.
4. Дедов, И. И. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (7-й выпуск) / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, Г. Р. Галстян [и др.] ; под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой // Сахарный диабет. – 2015. – Т. 18, 1S – С. 1–112.
5. Дедов, И. И. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (5-й выпуск) / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, А. А. Александров [и др.] // Сахарный диабет. – 2011. – № 3s. – С. 2–72.
6. Елисеев, М. С. Особенности подагры, протекающей с сахарным диабетом II типа / М. С. Елисеев, В. Г. Барскова, Е. Л. Насонов [и др.] // Клиническая геронтология. – 2005. – № 4 (11). – С. 7–13.
7. Елисеев, М. С. Независимые факторы риска развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений у мужчин с подагрой: результаты 7-летнего проспективного исследования / М. С. Елисеев, И. С. Денисов, Е. И. Маркелова [и др.]. – DOI 10.17116/terarkh201789510-19 // Терапевтический архив. – 2017. – № 5 (89). – С. 10–19.
8. Елисеев, М. С. Обновленные рекомендации EULAR по лечению подагры. Комментарии к некоторым позициям / М. С. Елисеев. – DOI 10.14412/1995-4484-2017-600-609 // Научно-практическая ревматология. – 2017. – № 6 (55). – С. 600–609.
9. Елисеев, М. С. Метаболический синдром при подагре / М. С. Елисеев, В. Г. Барскова. – PMID: 18652201 // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2008. – № 6. – С. 29–32.

10. Кондратьева, Л. В. Оценка риска развития сахарного диабета 2-го типа у больных ревматоидным артритом с помощью шкалы FINDRISC / Л. В. Кондратьева, Т. В. Попкова, Е. Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2017. – № 5 (55). – С. 504–508.

11. Мустафина, С. В. Валидизация финской шкалы риска «FINDRISC» на европеоидной популяции Сибири / С. В. Мустафина, О. Д. Рымар, О. В. Сазонова [и др.]. – DOI 10.14341/DM200418-10 // Сахарный диабет. – 2016. – Т. 19, № 2. – С. 113–118.

12. Насонова, В. А. Влияние возраста на частоту и выраженность признаков метаболического синдрома у больных подагрой / В. А. Насонова, М. С. Елисеев, В. Г. Барскова. – DOI 10.14412/1996-7012-2007-436 // Современная ревматология. – 2007. – № 1 (1). – С. 31–36.

13. Ревматология: клинические рекомендации / под ред. акад. РАМН Е. Л. Насонова. – 2-е изд., испр. и доп. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 752 с. – ISBN 978-5-9704-1918-2.

14. Чикина, М. Н. Практическое применение национальных клинических рекомендаций по лечению подагры (предварительные данные) / М. Н. Чикина, М. С. Елисеев, О. В. Желябина. – DOI 10.14412/1996-7012-2020-2-97-103 // Современная ревматология. – 2020. – № 2 (14). – С. 97–103.

15. Чикина, М. Н. Сравнение эффективности и безопасности различных противовоспалительных препаратов при инициации уратснижающей терапии у пациентов с подагрой (предварительные данные) / М. Н. Чикина, М. С. Елисеев, О. В. Желябина. – DOI 10.14412/1996-7012-2021-2-50-56 // Современная ревматология. – 2021. – № 2 (15). – С. 50–56.

16. Чикина, М. Н. Приверженность уратснижающей терапии при соблюдении национальных рекомендаций по ведению пациентов с подагрой (предварительные данные) / М. Н. Чикина, Е. В. Ильиных, М. С. Елисеев. – DOI 10.14412/1996-7012-2020-4-70-75 // Современная ревматология. – 2020. – № 4 (14). – С. 70–75.

17. Afshari, M. Ineffectiveness of allopurinol in reduction of oxidative stress in diabetic patients; a randomized, double-blind placebo-controlled clinical trial / M. Afshari, B. Larijani, A. Rezaie [et al.]. – DOI 10.1016/j.biopha.2004.09.012 // *Biomed. Pharmacother.* – 2004. – № 10 (58). – P. 546–550.

18. Ageing and health. – URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health> (accessed: 09.30.2020).

19. Al-Lawati, J. A. Diabetes risk score in Oman: a tool to identify prevalent type 2 diabetes among / J. A. Al-Lawati, J. Tuomilehto. – DOI 10.1016/j.diabres.2007.01.013 // *Arabs of the Middle East. Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2007. – № 3 (77). – P. 438–444.

20. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018 / American Diabetes Association – DOI 10.2337/dc18-S002 // *Diabetes care.* – 2018. – Vol. 41, suppl. 1. – P. S13–S27.

21. Anagnostopoulos, I. The prevalence of rheumatic diseases in central Greece: a population survey / I. Anagnostopoulos [et al.] // *BMC musculoskeletal disorders.* – 2010. – T. 11, № 1. – P. 1–8.

22. Ando, K. Metabolic syndrome and oxidative stress / K. Ando, T. Fujita. – DOI 10.1016/j.freeradbiomed.2009.04.030 // *Free Radic. Biol. Med.* – 2009 Aug 1. – № 3 (47). – P. 213–218.

23. Baik, I. A healthy dietary pattern consisting of a variety of food choices is inversely associated with the development of metabolic syndrome / I. Baik, M. Lee, N. R. Jun [et al.] // *Nutr. Res. Pract.* – 2013. – № 7. – P. 233–241.

24. Bajpai, R. Onset of comorbidities and flare patterns within pre-existing morbidity clusters in people with gout: 5-year primary care cohort study / R. Bajpai, S. Muller, C. Mallen [et al.]. – DOI 10.1093/rheumatology/keab283 // *Rheumatology (Oxford).* – 2021. – № 1 (61). – P. 407–412.

25. Bandaru, P. Association between serum uric acid levels and diabetes mellitus / P. Bandaru, A. Shankar // *Int. J. Endocrinol.* – 2011.

26. Bardin, T. Prevalence of Gout in the Adult Population of France / T. Bardin, S. Bouée, P. Clerson [et al.]. – DOI 10.1002/acr.22660 // *Arthritis Care Res. (Hoboken).* – 2016. – № 2 (68). – P. 261–266.



27. Bardin, T. Impact of comorbidities on gout and hyperuricaemia: an update on prevalence and treatment options / T. Bardin, P. Richette. – DOI 10.1186/s12916-017-0890-9 // *BMC Med.* – 2017. – № 1 (15). – P. 123.
28. Bardin, T. Definition of hyperuricemia and gouty conditions / T. Bardin, P. Richette // *Current opinion in rheumatology.* – 2014. – Vol. 26, № 2. – P. 186–191.
29. Barrett-Connor, E. Cigarette smoking and increased central adiposity / E. Barrett-Connor, K. T. Khaw // *Ann. Intern. Med.* – 1989. – № 111. – P. 783–787.
30. Becker, M. A. Febuxostat, a novel nonpurine selective inhibitor of xanthine oxidase: a twenty-eight-day, multicenter, phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response clinical trial examining safety and efficacy in patients with gout / M. A. Becker, H. R. Schumacher Jr., R. L. Wortmann [et al.]. – DOI 10.1002/art.20935 // *Arthritis Rheum.* – 2005. – № 52. – P. 916–923.
31. Becker, M. L. Genetic variation in the organic cation transporter 1 is associated with metformin response in patients with diabetes mellitus / M. L. Becker, L. E. Visser, R. H. van Schaik [et al.] // *Pharmacogenomics J.* – 2009. – Vol. 9. – P. 242–247.
32. Benatti, F. B. Exercise as an anti-inflammatory therapy for rheumatic diseases-myokine regulation / F. B. Benatti, B. K. Pedersen. – DOI 10.1038/nrrheum.2014.19 // *Nat. Rev. Rheumatol.* – 2015. – № 11. – P. 86–97.
33. Bergmann, A. A simplified Finnish diabetes risk score to predict type 2 diabetes risk and disease evolution in a German population / A. Bergmann, J. Li, L. Wang [et al.]. – DOI 10.1055/s-2007-985353 // *Horm. Metab. Res.* – 2007. – № 9 (39). – P. 677–682.
34. Bermudez, O. I. Total and central obesity among elderly hispanics and the association with type 2 diabetes / O. I. Bermudez, K. L. Tucker // *Obesity Res.* – 2001. – № 8 (9). – P. 443–451.
35. Bhole, V. Serum uric acid levels and the risk of type 2 diabetes: a prospective study / V. Bhole, J. W. Choi, S. W. Kim [et al.] // *Am. J. Med.* – 2010. – № 123. – P. 957–961.
36. Bjørnholt, J. V. Type 2 diabetes and maternal family history: an impact beyond slow glucose removal rate and fasting hyperglycemia in low-risk individuals? results

from 22.5 years of follow-up of healthy nondiabetic men / J. V. Bjørnholt, G. Erikssen, K. Liestøl [et al.] // *Diabetes Care*. – 2000. – № 9 (23). – P. 1255–1259.

37. Bokov, A. The role of oxidative damage and stress in aging / A. Bokov, A. Chaudhuri, A. Richardson // *Mech. Ageing Dev.* – 2004. – № 125. – P. 811–882.

38. Bonaventura, A. Steroid-induced hyperglycemia: An underdiagnosed problem or clinical inertia? A narrative review / A. Bonaventura, F. Montecucco. – DOI 10.1016/j.diabres.2018.03.006 // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2018. – № 139. – P. 203–220.

39. Borghi, C. Hyperuricaemia and gout in cardiovascular, metabolic and kidney disease / C. Borghi, E. Agabiti-Rosei, R. J. Johnson [et al.]. – DOI 10.1016/j.ejim.2020.07.006 // *Eur. J. Intern. Med.* – 2020. – № 80. – P. 1–11.

40. Boucher, J. L. Short-term changes in lifestyle risk factors and incident metabolic syndrome in the Heart of New Ulm Project / J. L. Boucher, A. C. Sidebottom, A. Sillah [et al.] // *Circulation*. – 2013. – № 128. – P. A13983.

41. Brighenti, F. Total antioxidant capacity of the diet is inversely and independently related to plasma concentration of high-sensitivity C-reactive protein in adult Italian subjects / F. Brighenti, S. Valtueña, N. Pellegrini [et al.] // *Br. J. Nutr.* – 2007. – № 93. – P. 619–625.

42. Bruderer, S. Use of diuretics and risk of incident gout: a population-based case-control study [published correction appears in *Arthritis Rheumatol.* / S. Bruderer, M. Bodmer, S. S. Jick, C. R. Meier. – DOI 10.1002/art.38203 // *Arthritis Rheumatol.* – 2014. – № 1 (66). – P. 185–196.

43. Bruin, J. E. Fetal and neonatal nicotine exposure in Wistar rats causes progressive pancreatic mitochondrial damage and beta cell dysfunction / J. E. Bruin, M. A. Petre, S. Raha [et al.] // *PLoS ONE*. – 2008. – № 3. – P. e3371.

44. Burchfiel, C. M. Incidence and predictors of diabetes in japanese-american men the honolulu heart program / C. M. Burchfiel, J. D. Curb, B. L. Rodriguez [et al.] // *Ann. Epidemiol.* – 1995. – № 1 (5). – P. 33–43.

45. Burke, B. T. Gout in older adults: the atherosclerosis risk in communities study / B. T. Burke, A. Köttgen, A. Law [et al.] // *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* – 2016. – № 71. – P. 536–542.

46. Carbone, S. Obesity, risk of diabetes and role of physical activity, exercise training and cardiorespiratory fitness / S. Carbone, M. G. Del Buono, C. Ozemek, C. J. Lavie. – DOI 10.1016/j.pcad.2019.08.004 // Prog. Cardiovasc. Dis. – 2019. – № 4 (62). – P. 327–333.

47. Carnethon, M. R. Risk factors for progression to incident hyperinsulinemia: the atherosclerosis risk in communities study, 1987–1998 / M. R. Carnethon, S. P. Fortmann, L. Palaniappan [et al.] // Am. J. Epidemiol. – 2003. – № 11 (158). – P. 1058–1067.

48. Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Statistics Report. – Atlanta, GA, USA : Centers for Disease Control and Prevention, U.S. Dept. of Health and Human Service, 2017.

49. Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Statistics Report, 2020. Atlanta, GA : Centers for Disease Control and Prevention, U.S. Dept. of Health and Human Services, 2020.

50. Chang, H. W. Associations between urate-lowering therapy and the risk of type 2 diabetes mellitus / H. W. Chang, Y. W. Lin, M. H. Lin [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0210085.63 // PLoS One. – 2019. – № 1 (14). – P. e0210085.

51. Chaudhary, K. Uric Acid – key ingredient in the recipe for cardiorenal metabolic syndrome / K. Chaudhary, K. Malhotra, J. Sowers [et al.]. – DOI 10.1159/000355405 // Cardiorenal. Med. – 2013. – № 3 (3). – P. 208–220.

52. Chen, C. J. MyD88-dependent IL-1 receptor signaling is essential for gouty inflammation stimulated by monosodium urate crystals / C. J. Chen, Y. Shi, A. Hearn [et al.]. – DOI 10.1172/JCI28075 // J. Clin. Invest. – 2006. – № 8 (116). – P. 2262–2271.

53. Chen, H. Missense polymorphism in the human carboxypeptidase E gene alters enzymatic activity / H. Chen, S. Jawahar, Y. Qian [et al.] // Hum. Mutat. – 2001. – Vol. 18. – P. 120–131.

54. Chen, J. H. Attenuating the mortality risk of high serum uric acid: the role of physical activity underused / J. H. Chen, C. P. Wen, S. B. Wu [et al.]. – DOI 10.1136/annrheumdis-2014-205312 // Ann. Rheum. Dis. – 2015. – № 11 (74). – P. 2034–2042.

55. Chien, K.-L. Plasma uric acid and the risk of type 2 diabetes in a chinese community / K.-L. Chien, M.-F. Chen, H.-C. Hsu [et al.] // *Clin. Chem.* – 2008. – № 2 (54). – P. 310–316.

56. Choi, B. Risk factors for diabetes mellitus by age and sex: results of the national population health survey / B. Choi, F. Shi // *Diabetologia.* – 2001. – № 10 (44). – P. 1221–1231.

57. Choi, H. K. Obesity, weight change, hypertension, diuretic use, and risk of gout in men: the health professionals follow-up study / H. K. Choi, K. Atkinson, E. W. Karlson, G. Curhan. – DOI 10.1001/archinte.165.7.742 // *Arch. Intern. Med.* – 2005. – № 7 (165). – P. 742–748.

58. Choi, H. K. Purine rich foods, dairy and protein intake, and the risk of gout in men / H. K. Choi, K. Atkinson, E. W. Karlson [et al.]. – DOI 10.1056/NEJMoa035700 // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – № 11 (350). – P. 1093–1103.

59. Choi, H. K. Beer, liquor, and wine consumption and serum uric acid level: the Third National Health and Nutrition Examination Survey / H. K. Choi, G. Curhan. – DOI 10.1002/art.20821 // *Arthritis Rheum.* – 2004. – № 51. – P. 1023–1029.

60. Choi, H. K. Coffee, tea, and caffeine consumption and serum uric acid level: The Third National Health and Nutrition Examination Survey / H. K. Choi, G. Curhan. – DOI 10.1002/art.22762 // *Arthritis Rheum.* – 2007. – № 57. – P. 816–821.

61. Choi, H. K. Gout and the risk of type 2 diabetes among men with a high cardiovascular risk profile / H. K. Choi, M. A. De Vera, E. Krishnan // *Rheumatology.* – 2008. – Vol. 47. – P. 1567–1570.

62. Choi, H. K. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with gout: the Third National Health and Nutrition Examination Survey / H. K. Choi, E. S. Ford, C. Li, G. Curhan. – DOI 10.1002/art.22466 // *Arthritis Rheum.* – 2007. – № 1 (57). – P. 109–115.

63. Choi, H. K. Intake of purine-rich foods, protein, and dairy products and relationship to serum levels of uric acid: the Third National Health and Nutrition Examination Survey / H. K. Choi, S. Liu, G. Curhan. – DOI 10.1002/art.20761 // *Arthritis Rheum.* – 2005. – № 52. – P. 283–289.

64. Choi, J. W. Sugar-sweetened soft drinks, diet soft drinks, and serum uric acid level: The Third National Health and Nutrition Examination Survey / J. W. Choi, E. S. Ford, X. Gao, H. K. Choi. – DOI 10.1002/art.23245 // *Arthritis Rheum.* – 2008. – № 59. – P. 109–116.

65. Claassen, L. Using family history information to promote healthy lifestyles and prevent diseases; a discussion of the evidence / L. Claassen, L. Henneman, A. C. Janssens [et al.]. – DOI 10.1186/1471-2458-10-248 // *BMC Public Health.* – 2010 May 13. – 10. – P. 248.

66. Colditz, G. A. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women / G. A. Colditz, W. C. Willett, A. Rotnitzky, J. E. Manson // *Ann. Intern. Med.* – 1995. – № 122. – P. 481–486.

67. Conen, D. Blood pressure and risk of developing type 2 diabetes mellitus: the women's health study / D. Conen, P. M. Ridker, S. Mora [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2007. – № 23 (28). – P. 2937–2943.

68. Copur, S. Uric acid in metabolic syndrome: Does uric acid have a definitive role? / S. Copur, A. Demiray, M. Kanbay. – DOI 10.1016/j.ejim.2022.04.022 // *Eur. J. Intern. Med.* – 2022. – № 103. – P. 4–12.

69. de Oliveira, E. P. Dietary factors associated with metabolic syndrome in Brazilian adults / E. P. de Oliveira, K. C. McLellan, L. Vaz de Arruda Silveira [et al.] // *Nutr. J.* – 2012. – № 11.

70. DeBosch, B. J. Early-onset metabolic syndrome in mice lacking the intestinal uric acid transporter SLC2A9 / B. J. DeBosch, O. Kluth, H. Fujiwara [et al.] // *Nat. Commun.* – 2014. – № 5. – P. 4642.

71. Dehghan, A. Association of three genetic loci with uric acid concentration and risk of gout: a genome-wide association study / A. Dehghan, A. Köttgen, Q. Yang [et al.]. – DOI 10.1016/S0140-6736(08)61343-4 // *Lancet.* – 2008. – № 372 (9654). – P. 1953–1961.

72. Dehghan, A. High serum uric acid as a novel risk factor for type 2 diabetes / A. Dehghan, M. Van Hoek, E. J. Sijbrands [et al.] // *Diabetes Care.* – 2008. – № 2 (31). – P. 361–362.

73. Dehlin, M. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence, treatment patterns and risk factors / M. Dehlin, L. Jacobsson, E. Roddy. – DOI 10.1038/s41584-020-0441-1 // Nat. Rev. Rheumatol. – 2020. – № 7 (16). – P. 380–390.

74. Dehlin, M. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence, treatment patterns and risk factors. / M. Dehlin [et al.]. – DOI 10.1038/s41584-020-0441-1 // Nat. rev. Rheumatology. – 2020. – Vol. 16, № 7. – P. 380–390.

75. El Ridi, R. Physiological functions and pathogenic potential of uric acid: a review / R. El Ridi, H. Tallima. – DOI 10.1016/j.jare.2017.03.003 // J. Adv. Res. – 2017. – № 8. – P. 487–493.

76. Eleftheriadis, T. Allopurinol protects human glomerular endothelial cells from high glucose-induced reactive oxygen species generation, p53 overexpression and endothelial dysfunction / T. Eleftheriadis, G. Pissas, G. Antoniadis [et al.]. – DOI 10.1007/s11255-017-1733-5 // Int. Urol. Nephrol. – 2018. – № 1 (50). – P. 179–186.

77. Ceccarelli, E. Hyperglycemia and Diabetes Induced by Glucocorticoids in Nondiabetic and Diabetic Patients: Revision of Literature and Personal Considerations / E. Ceccarelli [et al.]. – DOI 10.2174/1389201020666190102145305 // Current pharmaceutical biotechnology. – 2018. – Vol. 19, № 15. – P. 1210–1220.

78. Emdin, C. A. Usual Blood Pressure and Risk of New-Onset Diabetes: Evidence From 4.1 Million Adults and a Meta-Analysis of Prospective Studies / C. A. Emdin, S. G. Anderson, M. Woodward, K. Rahimi. – DOI 10.1016/j.jacc.2015.07.059 // J. Am. Coll. Cardiol. – 2015. – № 14 (66). – P. 1552–1562.

79. Esmailzadeh, A. Fruit and vegetable intakes, C-reactive protein, and the metabolic syndrome / A. Esmailzadeh, M. Kimiagar, Y. Mehrabi [et al.] // Am. J. Clin. Nutr. – 2006. – № 84. – P. 1489–1497.

80. Eun, Y. Association between female reproductive factors and gout: a nationwide population-based cohort study of 1 million postmenopausal women / Y. Eun, I. Y. Kim, K. Han [et al.]. – DOI 10.1186/s13075-021-02701-w // Arthritis Res. Ther. – 2021. – № 1 (23). – P. 304.

81. Facchini, F. Relationship between resistance to insulin-mediated glucose uptake, urinary uric acid clearance, and plasma uric acid concentration / F. Facchini, Y. D. Chen, C. B. Hollenbeck [et al.] // JAMA. – 1991. – № 21 (266). – P. 3008–3011.

82. Faheem, A. Nicotine-mediated upregulation of microRNA-141 expression determines adipokine-intervened insulin resistance / A. Faheem, K. Rehman, K. Jabeen, M. S. H. Akash. – DOI 10.1016/j.etap.2020.103506 // Environ Toxicol. Pharmacol. – 2020. – № 80. – P. 103506.

83. Fang, J. Serum uric acid and cardiovascular mortality the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971-1992. National Health and Nutrition Examination Survey / J. Fang, M. H. Alderman // JAMA. – 2000. – № 283. – P. 2404–2410.

84. Feig, D. I. Uric acid and cardiovascular risk / D. I. Feig, D. H. Kang, R. J. Johnson. – DOI 10.1056/NEJMra0800885 // N. Engl. J. Med. – 2008 Oct 23. – № 359. – P. 1811–1821.

85. FitzGerald, J. D. American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout / J. D. FitzGerald, N. Dalbeth, T. Mikuls [et al.]. – DOI 10.1002/acr.24180 // Arthritis Care Res. (Hoboken). – 2020. – № 6 (72). – P. 744–760.

86. Fletcher, E. A. Mediating effects of dietary intake on associations of TV viewing, body mass index and metabolic syndrome in adolescents / E. A. Fletcher, S. A. McNaughton, K. E. Lacy [et al.] // Obes. Sci. Pract. – 2016. – Vol. 2. – P. 232–240.

87. Flynn, T. J. Positive association of tomato consumption with serum urate: support for tomato consumption as an anecdotal trigger of gout flares / T. J. Flynn, M. Cadzow, N. Dalbeth [et al.]. – DOI 10.1186/s12891-015-0661-8 // BMC Musculoskelet Disord. – 2015. – № 16. – P. 196.

88. Fujiyoshi, A. Lifetime cigarette smoking is associated with abdominal obesity in a community-based sample of Japanese men: The Shiga Epidemiological Study of Subclinical Atherosclerosis (SESSA) / A. Fujiyoshi, K. Miura, S. Kadowaki [et al.]. – DOI 10.1016/j.pmedr.2016.06.013 // Prev. Med. Rep. – 2016. – № 4. – P. 225–232.

89. GBD 2017 Mortality Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality and life expectancy, 1950-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 / GBD 2017 Mortality Collaborators. – DOI 10.1016/S0140-6736(18)31891-9 // *Lancet*. – 2018. – № 392 (10159). – P. 1684–1735.

90. Geer, E. B. Mechanisms of glucocorticoid-induced insulin resistance: Focus on adipose tissue function and lipid metabolism / E. B. Geer, J. Islam, C. Buettner. – DOI 10.1016/j.ecl.2013.10.005 // *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.* – 2014. – № 43. – P. 75–102.

91. Ghasemi, A. Uric acid-induced pancreatic  $\beta$ -cell dysfunction / A. Ghasemi. – DOI 10.1186/s12902-021-00698-6 // *BMC Endocr. Disord.* – 2021. – № 1 (21). – P. 24.

92. Gherghina, M.-E. Uric Acid and Oxidative Stress-Relationship with Cardiovascular, Metabolic, and Renal Impairment / M.-E. Gherghina [et al.]. – DOI 10.3390/ijms23063188 // *International journal of molecular sciences*. – 2022 Mar 16. – Vol. 23, № 6. – P. 3188.

93. Glovaci, D. Epidemiology of Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease / D. Glovaci, W. Fan, N. D. Wong. – DOI 10.1007/s11886-019-1107-y // *Curr. Cardiol. Rep.* – 2019. – № 4 (21). – P. 21.

94. Glümer, C. A Danish diabetes risk score for targeted screening: the Inter99 study / C. Glümer, B. Carstensen, A. Sandbaek [et al.]. – DOI 10.2337/diacare.27.3.727 // *Diabetes Care*. – 2004. – № 3 (27). – P. 727–733.

95. Goldfine, A. B. Therapeutic approaches targeting inflammation for diabetes and associated cardiovascular risk / A. B. Goldfine, S. E. Shoelson // *J. Clin. Invest.* – 2017. – № 127. – P. 83–93.

96. Graham, I. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts) / I. Graham [et al.]. – DOI 10.1093/eurheartj/ehm316 // *European heart journal*. – 2007. – Vol. 28, № 19. – P. 2375–2414.

97. Grassi, G. Cigarette smoking and the adrenergic nervous system / G. Grassi, G. Seravalle, D. A. Calhoun [et al.] // *Clin. Exp. Hypertens A*. – 1992. – № 14. – P. 251–260.



98. Gress, T. W. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus / T. W. Gress, F. J. Nieto, E. Shahar [et al.] // *New England J. Med.* – 2000. – № 13 (342). – P. 905–912.
99. Griffin, S. J. Diabetes risk score: towards earlier detection of type 2 diabetes in general practice / S. J. Griffin, P. S. Little, C. N. Hales [et al.] // *Diabetes Metab. Res. Rev.* – 2000. – № 3 (16). – P. 164–171.
100. Griffiths, M. Uric acid diabetes / M. Griffiths // *J. Biol. Chem.* – 1948. – № 172. – P. 853.
101. Grodzicki, T. Incidence of diabetes and gout in hypertensive patients during 8 years of follow-up. The general practice hypertension study group / T. Grodzicki, A. Palmer, C. J. Bulpitt. – PMID: 9364276 // *J. Hum. Hypertens.* – 1997. – № 9 (11). – P. 583–585.
102. Grundy, S. M. Metabolic syndrome: a multiplex cardiovascular risk factor / S. M. Grundy // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2007. – № 92. – P. 399–404.
103. Guerne, P. A. Inflammatory microcrystals stimulate interleukin-6 production and secretion by human monocytes and synoviocytes / P. A. Guerne, R. Terkeltaub, B. Zuraw, M. Lotz. – DOI 10.1002/anr.1780321114 // *Arthritis Rheum.* – 1989. – № 11 (32). – P. 1443–1452.
104. Gulliford, M. C. Risk of diabetes associated with prescribed glucocorticoids in a large population / M. C. Gulliford, J. Charlton, R. Latinovic. – DOI 10.2337/dc06-1499 // *Diabetes Care.* – 2006. – № 29. – P. 2728–2729.
105. Hadaegh, F. The prospective association of general and central obesity variables with incident type 2 diabetes in adults, tehran lipid and glucose study / F. Hadaegh, A. Zabetian, H. Harati, F. Azizi // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2007. – № 3 (76). – P. 449–454.
106. Hardoon, S. L. Is the recent rise in type 2 diabetes incidence from 1984 to 2007 explained by the trend in increasing BMI?: evidence from a prospective study of British men / S. L. Hardoon, R. W. Morris, M. C. Thomas [et al.]. – DOI 10.2337/dc09-2295 // *Diabetes Care.* – 2010. – № 33. – P. 1494–1496.

107. Harrold, L. R. Sex differences in gout characteristics: tailoring care for women and men / L. R. Harrold, C. J. Etzel, A. Gibofsky [et al.]. – DOI 10.1186/s12891-017-1465-9 // BMC Musculoskelet Disord. – 2017. – № 1 (18). – P. 108.

108. Harrold, L. R. Sex differences in gout epidemiology: evaluation and treatment / L. R. Harrold, R. A. Yood, T. R. Mikuls [et al.]. – DOI 10.1136/ard.2006.051649 // Ann. Rheum. Dis. – 2006. – № 65. – P. 1368–1372.

109. Hayashi, T. High normal blood pressure, hypertension, and the risk of type 2 diabetes in Japanese men. The Osaka Health Survey / T. Hayashi, K. Tsumura, C. Suematsu [et al.] // Diabetes Care. – 1999. – № 10 (22). – P. 1683–1687.

110. He, Y.-H. Obesity and its associations with hypertension and type 2 diabetes among Chinese adults age 40 years and over / Y.-H. He, G.-X. Jiang, Y. Yang [et al.] // Nutrition. – 2009. – № 25 (11–12). – P. 1143–1149.

111. Helget, L. N. Environmental Triggers of Hyperuricemia and Gout / L. N. Helget, T. R. Mikuls. – DOI 10.1016/j.rdc.2022.06 // Rheum. Dis. Clin. North. Am. – 2022. – № 4 (48). – P. 891–906.

112. Herder, C. Systemic immune mediators and lifestyle changes in the prevention of type 2 diabetes: results from the Finnish Diabetes Prevention Study / C. Herder, M. Peltonen, W. Koenig [et al.]. – DOI 10.2337/db05-1320 // Diabetes. – 2006. – № 8 (55). – P. 2340–2346.

113. Herder, C. Anti-inflammatory cytokines and risk of type 2 diabetes / C. Herder, M. Carstensen, D. M. Ouwens // Diabetes Obes. Metabol. – 2013. – № 15 (suppl. 3). – P. 39–50.

114. Herman, W. H. A new and simple questionnaire to identify people at increased risk for undiagnosed diabetes / W. H. Herman, P. J. Smith, T. J. Thompson [et al.] // Diabetes Care. – 1995. – № 3 (18). – P. 382–374.

115. Hills, A. P. Epidemiology and determinants of type 2 diabetes in South Asia / A. P. Hills, R. Arena, K. Khunti [et al.]. – DOI 10.1016/S2213-8587(18)30204-3 // Lancet Diabetes Endocrinol. – 2018. – № 6 (12). – P. 966–978.

116. Рекомендации ВОЗ по вопросам физической активности и малоподвижного образа жизни: краткий обзор / ВОЗ. – 2020. – URL: <https://rclfk.med.cap.ru/>

UserFiles/rcflk/sitemap/doc/0527e880-1db8-49c4-8739-4711e2a1d662/rekome-voz-dvig-akt.pdf.

117. Hu, F. B. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women / F. B. Hu, J. E. Manson, M. J. Stampfer [et al.] // *New England J. Med.* – 2001. – № 11 (345). – P. 790–797.

118. Hu, F. B. Television watching and other sedentary behaviors in relation to risk of obesity and type 2 diabetes mellitus in women / F. B. Hu, T. Y. Li, G. A. Colditz [et al.] // *JAMA.* – 2003. – № 289. – P. 1785–1791.

119. Hu, F. B. Globalization of diabetes: the role of diet, lifestyle, and genes / F. B. Hu. – DOI 10.2337/dc11-0442 // *Diabetes Care.* – 2011. – № 6 (34). – P. 1249–1257.

120. Hu, Y. High uric acid promotes dysfunction in pancreatic  $\beta$  cells by blocking IRS2/AKT signalling / Y. Hu [et al.]. – DOI 10.1016/j.mce.2020.111070 // *Molecular and cellular endocrinology.* – 2021. – Vol. 520. – P. 111070.

121. Hueskes, B. A. Use of diuretics and the risk of gouty arthritis: a systematic review / B. A. Hueskes, E. A. Roovers, A. K. Mantel-Teeuwisse [et al.]. – DOI 10.1016/j.semarthrit.2011.11.008 // *Semin. Arthritis Rheum.* – 2012. – № 6 (41). – P. 879–889.

122. Ishikawa-Takata, K. Obesity, weight change and risks for hypertension, diabetes and hypercholesterolemia in Japanese men / K. Ishikawa-Takata, T. Ohta, K. Moritaki [et al.] // *Eur. J. Clin. Nutr.* – 2002. – № 7 (56). – P. 601–607.

123. Ismail, L. Association of risk factors with type 2 diabetes: A systematic review / L. Ismail, H. Materwala, J. Al Kaabi. – DOI 10.1016/j.csbj.2021.03.003 // *Comput. Struct. Biotechnol. J.* – 2021. – № 19. – P. 1759–1785.

124. Jablonski, K. Physical activity prevents acute inflammation in a gout model by downregulation of TLR2 on circulating neutrophils as well as inhibition of serum CXCL1 and is associated with decreased pain and inflammation in gout patients / K. Jablonski, N. A. Young, C. Henry [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0237520 // *PLoS One.* – 2020. – № 10 (15). – P. e0237520.

125. Janssens, H. J. Systemic corticosteroids for acute gout / H. J. Janssens, P. L. Lucassen, F. A. Van de Laar [et al.]. – DOI 10.1002/14651858.CD005521.pub2 // Cochrane Database Syst. Rev. – 2008. – № 2 (2008). – P. CD005521.

126. Jayaprakasam, B. Insulin secretion by bioactive anthocyanins and anthocyanidins present in fruits / B. Jayaprakasam, S. K. Vareed, L. K. Olson [et al.] // J. Agric. Food. Chem. – 2005. – № 53. – P. 28–31.

127. Jee, Y. Association between smoking and gout: a meta-analysis / Y. Jee, C. Jeon, J. W. Sull [et al.]. – DOI 10.1007/s10067-018-4118-y // Clin. Rheumatol. – 2018. – № 7 (37). – P. 1895–1902.

128. Jia, Z. Serum uric acid levels and incidence of impaired fasting glucose and type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of cohort studies / Z. Jia, X. Zhang, S. Kang [et al.] // Diabetes Res. Clin. Pract. – 2013. – № 101. – P. 88–96.

129. Johnson, R. J. Causal or Noncausal Relationship of Uric Acid With Diabetes / R. J. Johnson, T. Merriman, M. A. Lanasa. – DOI 10.2337/db15-0532 // Diabetes. – 2015. – № 8 (64). – P. 2720–2722.

130. Johnson, R. J. Uric acid, evolution and primitive cultures / R. J. Johnson, S. Tittle, J. R. Cade [et al.]. – DOI 10.1016/j.semnephrol.2004.09.002 // Semin. Nephrol. – 2005. – № 1 (25). – P. 3–8.

131. Jølle, A. Validity of the FINDRISC as a prediction tool for diabetes in a contemporary Norwegian population: a 10-year follow-up of the HUNT study / A. Jølle, K. Midthjell, J. Holmen [et al.]. – DOI 10.1136/bmjdr-2019-000769 // BMJ Open Diabetes Res. Care. – 2019. – № 1 (7). – P. e000769.

132. Kanazawa, A. Association of the gene encoding wingless-type mammary tumor virus integration-site family member 5B (WNT5B) with type 2 diabetes / A. Kanazawa, S. Tsukada, A. Sekine [et al.] // Am. J. Hum. Genet. – 2004. – Vol. 75. – P. 832–843.

133. Kang, D. H. Uric acid-induced C-reactive protein expression: implication on cell proliferation and nitric oxide production of human vascular cells / D. H. Kang, S. K. Park, I. K. Lee [et al.]. – DOI 10.1681/ASN.2005050572 // J. Am. Soc. Nephrol. – 2005. – № 12 (16). – P. 3553–3562.

134. Katsiki, N. Serum Uric Acid and Diabetes: From Pathophysiology to Cardiovascular Disease / N. Katsiki, G. D. Dimitriadis, D. P. Mikhailidis. – DOI 10.2174/1381612827666210104124320 // *Curr. Pharm. Des.* – 2021. – № 16 (27). – P. 1941–1951.

135. Kaul, S. Gout Pharmacotherapy in Cardiovascular Diseases: A Review of Utility and Outcomes / S. Kaul, M. Gupta, D. Bandyopadhyay [et al.]. – DOI 10.1007/s40256-020-00459-1 // *Am. J. Cardiovasc Drugs.* – 2021. – № 5 (21). – P. 499–512.

136. Kelishadi, R. Factors associated with the metabolic syndrome in a national sample of youths: CASPIAN Study / R. Kelishadi, M. M. Gouya, K. Adeli [et al.] // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* – 2008. – № 18. – P. 461–470.

137. Kienhorst, L. B. E. Gout Is a Chronic Inflammatory Disease in Which High Levels of Interleukin-8 (CXCL8), Myeloid-Related Protein 8/Myeloid-Related Protein 14 Complex, and an Altered Proteome Are Associated With Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease / L. B. E. Kienhorst [et al.]. – DOI 10.1002/art.39318 // *Arthritis & rheumatology* (Hoboken, N. J.). – 2015. – Vol. 67, № 12. – P. 3303–3313.

138. Kim, M.-J. Hypertension is an independent risk factor for type 2 diabetes: the korean genome and epidemiology study / M.-J. Kim, N.-K. Lim, S.-J. Choi, H.-Y. Park // *Hypertension Res.* – 2015. – № 11 (38). – P. 783.

139. Kim, S. C. Risk of incident diabetes in patients with gout: a cohort study / S. C. Kim, J. Liu, D. H. Solomon // *Arthritis Rheumatol.* – 2015. – № 67. – P. 273–280.

140. Knowler, W. C. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin / W. C. Knowler, E. Barrett-Connor, S. E. Fowler [et al.]. – DOI 10.1056/NEJMoa012512 // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – № 6 (346). – P. 393–403.

141. Kobayashi, G. Association between uric acid levels and incidence of type 2 diabetes: Population-based Panasonic cohort study 11 / G. Kobayashi, H. Okada, M. Hamaguchi [et al.]. – DOI 10.1016/j.diabres.2022.110179 // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2022. – № 195. – P. 110179

142. Kodama, S. Association between serum uric acid and development of type 2 diabetes / S. Kodama, K. Saito, Y. Yachi [et al.] // *Diabetes Care*. – 2009. – № 32. – P. 1737–1742.

143. Koepsell, H. The SLC22 family with transporters of organic cations, anions and zwitterions / H. Koepsell. – DOI 10.1016/j.mam.2012.10.010. – PMID: 23506881 // *Mol. Aspects Med.* – 2013 Apr-Jun. – № 34 (2–3). – P. 413–435.

144. Kouki, R. Food consumption, nutrient intake and the risk of having metabolic syndrome: the DR's EXTRA Study / R. Kouki, U. Schwab, M. Hassinen [et al.] // *Eur. J. Clin. Nutr.* – 2011. – № 65. – P. 368–377.

145. Krishnan, E. and attributable diabetes risk associated with hyperuricemia in US veterans with gout / E. Krishnan, K. S. Akhras, H. Sharma [et al.] // *QJM*. – 2013. – № 106. – P. 721–729.

146. Kuo, C. F. [et al.] Epidemiology and management of gout in Taiwan: a nationwide population study / C. F. Kuo [et al.] // *Arthritis research & therapy*. – 2015. – Vol. 17, № 1. – P. 1–10.

147. Kuo, C. F. [et al.] Rising burden of gout in the UK but continuing suboptimal management: a nationwide population study / C. F. Kuo [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2015. – Vol. 74, № 4. – P. 661–667.

148. Kuo, C. F. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors / C. F. Kuo, M. J. Grainge, W. Zhang, M. Doherty. – DOI 10.1038/nrrheum.2015.91 // *Nat. Rev. Rheumatol.* – 2015. – № 11 (11). – P. 649–662.

149. Lai, H. M. Gout and type 2 diabetes have a mutual inter-dependent effect on genetic risk factors and higher incidences / H. M. Lai, C. J. Chen, B. Y. Su [et al.]. – DOI 10.1093/rheumatology/ker373 // *Rheumatology (Oxford)*. – 2012. – № 4 (51). – P. 715–720.

150. Lai, S. W. Allopurinol Use and the Risk of Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis of Cohort Studies / S. W. Lai, B. F. Hwang, Y. H. Kuo [et al.]. – DOI 10.1177/15593258221123677 // *Dose Response*. – 2022. – № 3 (20). – P. 15593258221123677.

151. Lally, E. V. The clinical spectrum of gouty arthritis in women / E. V. Lally, Ho G. Jr., S. R. Kaplan. – DOI 10.1001/archinte.1986.00360230161022 // Arch. Intern. Med. – 1986. – № 146. – P. 2221–2225.

152. Lao, X. Q. Overall obesity is leveling-off while abdominal obesity continues to rise in a Chinese population experiencing rapid economic development: analysis of serial cross-sectional health survey data 2002–2010 / X. Q. Lao, W. J. Ma, T. Sobko [et al.]. – DOI 10.1038/ijo.2014.95 // Int. J. Obes. (Lond). – 2015. – № 39. – P. 288–294.

153. Lear, S. A. Visceral adipose tissue accumulation differs according to ethnic background: results of the Multicultural Community Health Assessment Trial (M-CHAT) / S. A. Lear, K. H. Humphries, S. Kohli [et al.] // Am. J. Clin. Nutr. – 2007. – № 86. – P. 353–359.

154. Lee, S. Long-term adherence and persistence with febuxostat among male patients with gout in a routine clinical setting / S. Lee, M. W. So, E. Ahn. – DOI 10.1080/14397595.2018.1483293 // Mod. Rheumatol. – 2019. – № 4 (29). – P. 662–668.

155. Levey, A. S. CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate / A. S. Levey, L. A. Stevens, C. H. Schmid [et al.]. – DOI 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006 // Ann. Intern. Med. – 2009 May 5. – № 9 (150). – P. 604–612.

156. Li, C. Metabolic syndrome, diabetes, and hyperuricemia / C. Li, M. C. Hsieh, S. J. Chang. – DOI 10.1097/BOR.0b013e32835d951e // Curr. Opin. Rheumatol. – 2013. – № 25. – P. 210–216.

157. Li, L. Is hyperuricemia an independent risk factor for new-onset chronic kidney disease? A systematic review and meta-analysis based on observational cohort studies / L. Li, C. Yang, Y. Zhao [et al.] // BMC Nephrol. – 2014. – № 15. – P. 122.

158. Li, S. H. C-reactive protein upregulates complement-inhibitory factors in endothelial cells S. H. Li, P. E. Szmitko, R. D. Weisel [et al.]. – DOI 10.1161/01.CIR.0000117087.27524.0E // Circulation. – 2004 Feb 24. – № 7 (109). – P. 833–836.

159. Lim, S. S. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic

analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 / S. S. Lim, T. Vos, A. D. Flaxman [et al.]. – DOI 10.1016/S0140-6736(12)61766-8 // *Lancet*. – 2012 Dec 15. – № 380 (9859). – P. 2224–2260.

160. Lin, R. S. Maternal role in type 2 diabetes mellitus: indirect evidence for a mitochondrial inheritance / R. S. Lin, W. C. Lee, Y.-T. Lee [et al.] // *Int. J. Epidemiol.* – 1994. – № 5 (23). – P. 886–890.

161. Lindstrom, J. The diabetes risk score: a practical tool to predict type 2 diabetes risk / J. Lindstrom, J. Tuomilehto. – DOI 10.2337/diacare.26.3.725 // *Diabetes Care*. – 2003. – № 3 (26). – P. 725–731.

162. Liu, J. Two-Year Changes in Hyperuricemia and Risk of Diabetes: A Five-Year Prospective Cohort Study / J. Liu, L. Tao, Z. Zhao [et al.]. – DOI 10.1155/2018/6905720 // *J. Diabetes Res.* – 2018 Dec 30. – № 2018. – P. 6905720.

163. Liu, Q. Prevalence and clinical factors associated with gout in patients with diabetes and prediabetes / Q. Liu, G. Gamble, K. Pickering [et al.]. – DOI 10.1093/rheumatology/ker384 // *Rheumatology (Oxford)*. – 2012 Apr. – № 4 (51). – P. 757–759

164. Liu, X. X. Hyperglycemia induced by glucocorticoids in nondiabetic patients: A meta-analysis / X. X. Liu, X. M. Zhu, Q. Miao [et al.]. – DOI 10.1159/000365892 // *Ann. Nutr. Metab.* – 2014. – № 65. – P. 324–332.

165. Lou, Y. Sex-Specific Association of Serum Uric Acid Level and Change in Hyperuricemia Status with Risk of Type 2 Diabetes Mellitus: A Large Cohort Study in China / Y. Lou, P. Qin, C. Wang [et al.]. – DOI 10.1155/2020/9637365 // *J. Diabetes Res.* – 2020. – № 2020. – P. 9637365.

166. Lu, J. Knockout of the urate oxidase gene provides a stable mouse model of hyperuricemia associated with metabolic disorders / J. Lu, X. Hou, X. Yuan [et al.] – DOI 10.1016/j.kint.2017.04.031 // *Kidney Int.* – 2018. – № 1 (93). – P. 69–80.

167. Lu, J. [et al.] Hyperuricemia Predisposes to the Onset of Diabetes via Promoting Pancreatic  $\beta$ -Cell Death in Uricase-Deficient Male Mice / J. Lu [et al.]. – DOI 10.2337/db19-0704 // *Diabetes*. 2020. – Vol. 6 (69). – P. 1149–1163.



168. Lutsey, P. L. Dietary intake and the development of the metabolic syndrome: the Atherosclerosis Risk in Communities study / P. L. Lutsey, L. M. Steffen, J. Stevens // *Circulation*. – 2008. – № 117. – P. 754–761.

169. Lv, Q. High serum uric acid and increased risk of type 2 diabetes: A systemic review and meta-analysis of prospective cohort studies / Q. Lv, X. F. Meng, F. F. He [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0056864 // *PLoS One*. – 2013. – № 2 (8). – P. e56864.

170. Lyngdoh, T. Serum uric acid and adiposity: deciphering causality using a bi-directional Mendelian randomization approach / T. Lyngdoh, P. Vuistiner, P. Marques-Vidal [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0039321 // *PLoS One*. – 2012. – № 6 (7). – P. e39321.

171. Maahs, M. Uric acid lowering to prevent kidney function loss in diabetes: the preventing early renal function loss (PERL) allopurinol study / M. Maahs, L. Caramori, D. Z. Cherney [et al.]. – DOI 10.1007/s11892-013-0381-0 // *Curr. Diab. Rep.* – 2013. – № 4 (13). – P. 550–559.

172. Maiuolo, J. Regulation of uric acid metabolism and excretion / J. Maiuolo, F. Oppedisano, S. Gratteri [et al.]. – DOI 10.1016/j.ijcard.2015.08.109 // *Int. J. Cardiol.* – 2016. – № 213. – P. 8–14.

173. Major, J. T. Evaluation of the diet wide contribution to serum urate levels: meta-analysis of population based cohorts / Major, J. T. [et al.]. – DOI 10.1136/bmj.k3951 // *BMJ*. – 2018 Oct. 10. – Vol. 363. – P. k3951.

174. Malone, J. I. Does obesity cause type 2 diabetes mellitus (T2DM)? Or is it the opposite? / J. I. Malone, B. C. Hansen. – DOI 10.1111/pedi.12787 // *Pediatr. Diabetes*. – 2019. – № 1 (20). – P. 5–9.

175. Man, C. Y. Comparison of oral prednisolone/paracetamol and oral indomethacin/paracetamol combination therapy in the treatment of acute goutlike arthritis: a double-blind, randomized, controlled trial / C. Y. Man, I. T. Cheung, P. A. Cameron, T. H. Rainer. – DOI 10.1016/j.annemergmed.2006.11.014 // *Ann. Emerg. Med.* – 2007. – № 5 (49). – P. 670–677.

176. Manson, J. E. A prospective study of cigarette smoking and the incidence of diabetes mellitus among us male physicians / J. E. Manson, U. A. Ajani, S. Liu [et al.] // *Am. J. Med.* – 2000. – № 7 (109). – P. 538–542.

177. Martínez-Sánchez, F. D. Serum Uric Acid concentration is associated with insulin resistance and impaired insulin secretion in adults at risk for Type 2 Diabetes / F. D. Martínez-Sánchez, V. P. Vargas-Abonce, A. P. Guerrero-Castillo // *Prim. Care. Diabetes.* – 2021. – № 15. – P. 293–299.

178. Ahluwalia, N. Dietary patterns, inflammation and the metabolic syndrome / N. Ahluwalia [et al.]. – DOI 10.1016/j.diabet.2012.08.007 // *Diabetes & metabolism.* – 2013. – Vol. 39, № 2. – P. 99–110.

179. Masters, S. L. The inflammasome in atherosclerosis and type 2 diabetes / S. L. Masters, E. Latz, L. A. O'Neill. – DOI 10.1126/scitranslmed.3001902 // *Sci. Transl. Med.* – 2011 May 4. – № 3 (81). – P. 81ps17.

180. McAdams-DeMarco, M. A. Hypertension and the risk of incident gout in a population-based study: the atherosclerosis risk in communities cohort / M. A. McAdams-DeMarco, J. W. Maynard, A. N. Baer, J. Coresh. – DOI 10.1111/j.1751-7176.2012.00674 // *J. Clin. Hypertens (Greenwich)*. – 2012. – № 10 (14). – P. 675–679.

181. McCormick, N. Racial and Sex Disparities in Gout Prevalence Among US Adults / N. McCormick, N. Lu, C. Yokose [et al.]. – DOI 10.1001/jamanetworkopen.2022.26804 // *JAMA Netw. Open.* – 2022. – № 5 (8). – P. e2226804.

182. Meigs, J. B. Parental transmission of type 2 diabetes: the framingham offspring study / J. B. Meigs, L. A. Cupples, P. W. Wilson // *Diabetes.* – 2000. – № 12 (49). – P. 2201–2207.

183. Meikle, A. W. Nicotine and cotinine effects on 3 alpha hydroxysteroid dehydrogenase in canine prostate / A. W. Meikle, X. H. Liu, G. N. Taylor, J. D. Stringham // *Life Sci.* – 1988. – № 43. – P. 1845–1850.

184. Meisinger, C. Sex differences in risk factors for incident type 2 diabetes mellitus: the monica augsburg cohort study / C. Meisinger, B. Thorand, A. Schneider, J. Stieber [et al.] // *Arch. Internal. Med.* – 2002. – № 1 (162). – P. 82–89.

185. Meng, J. Effects of febuxostat on insulin resistance and expression of high-sensitivity C-reactive protein in patients with primary gout / J. Meng, Y. Li, X. Yuan, Y. Lu. – DOI 10.1007/s00296-016-3612-2 // *Rheumatol. Int.* – 2017. – № 2 (37). – P. 299–303.

186. Menon, A. Update on factors predisposing to gout / A. Menon, E. Roddy. – DOI 10.2217/17584272.4.1.75 // *Int. J. Clin. Rheumat.* – 2009. – № 4. – P. 75–87.

187. Mercurio, G. Effect of hyperuricemia upon endothelial function in patients at increased cardiovascular risk / G. Mercurio, C. Vitale, E. Cerquetani [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2004. – № 94. – P. 932–935.

188. Mitchell, B. D. Differences in the prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance according to maternal or paternal history of diabetes / B. D. Mitchell, R. Valdez, H. P. Hazuda [et al.] // *Diabetes Care.* – 1993. – № 9 (16). – P. 1262–1267.

189. Mohan, V. Glucose intolerance (diabetes and IGT) in a selected South Indian population with special reference to family history, obesity and lifestyle factors—the Chennai Urban Population Study (CUPS 14) / V. Mohan, C. S. Shanthirani, R. Deepa // *J. Assoc. Physicians India.* – 2003. – № 51. – P. 771–777.

190. Montalescot, G. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology / G. Montalescot, U. Sechtem, S. Achenbach [et al.]. – DOI 10.1093/eurheartj/eht296 // *Eur. Heart. J.* – 2013. – № 34 (38). – P. 2949–3003.

191. Moreno, B. Glycated hemoglobin correlates with arterial stiffness and endothelial dysfunction in patients with resistant hypertension and uncontrolled diabetes mellitus / B. Moreno, A. P. de Faria, A. M. V. Ritter [et al.]. – DOI 10.1111/jch.13293 // *J. Clin. Hypertens (Greenwich)*. – 2018. – № 5 (20). – P. 910–917.

192. Must, A. Long-term morbidity and mortality of overweight adolescents / A. Must, P. F. Jacques, G. E. Dallal [et al.]. – DOI 10.1056/NEJM199211053271904. – PMID: 1406836 // *N. Engl. J. Med.* – 1992. – № 19 (327). – P. 1350–1355.

193. Nakagawa, T. A causal role for uric acid in fructose-induced metabolic syndrome / T. Nakagawa, H. Hu, S. Zharikov [et al.] // *Am. J. Physiol Renal. Physiol.* – 2006. – № 290. – P. F625–631.

194. Nan, H. Diabetes associated with a low serum uric acid level in a general chinese population / H. Nan, Y. Dong, W. Gao [et al.] // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2007. – № 1 (76). – P. 68–74.

195. Nan, H. Serum uric acid and incident diabetes in mauritian indian and creole populations / H. Nan, Q. Qiao, S. Söderberg [et al.] // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2008. – № 2 (80). – P. 321–327.

196. Neogi, T. Alcohol quantity and type on risk of recurrent gout attacks: an internet-based case-crossover study / T. Neogi, C. Chen, J. Niu [et al.]. – DOI 10.1016/j.amjmed.2013.12 // *Am. J. Med.* – 2014. – № 4 (127). – P. 311–318.

197. Nielsen, S. M. Weight loss for overweight and obese individuals with gout: a systematic review of longitudinal studies / S. M. Nielsen, E. M. Bartels, M. Henriksen [et al.]. – DOI 10.1136/annrheumdis-2017-211472 // *Ann. Rheum. Dis.* – 2017. – № 11 (76). – P. 1870–1882.

198. Nielsen, S. M. Nutritional recommendations for gout: An update from clinical epidemiology / S. M. Nielsen, K. Zobbe, L. E. Kristensen, R. Christensen. – DOI 10.1016/j.autrev.2018.05.008 // *Autoimmun. Rev.* – 2018. – № 11 (17). – P. 1090–1096.

199. Nieradko-Iwanicka, B. The role of alcohol consumption in pathogenesis of gout / B. Nieradko-Iwanicka. – DOI 10.1080/10408398.2021.1911928 // *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* – 2022. – № 25 (62). – P. 7129–7137.

200. Niskanen, L. Serum uric acid as a harbinger of metabolic outcome in subjects with impaired glucose tolerance: the Finnish Diabetes Prevention Study / L. Niskanen, D. E. Laaksonen, J. Lindstrom [et al.] // *Diabetes Care.* – 2006 Mar. – № 3 (29). – P. 709–711.

201. Noble, D. Risk models and scores for type 2 diabetes: systematic review / D. Noble, R. Mathur, T. Dent [et al.]. – DOI 10.1136/bmj.d7163 // *BMJ.* – 2011. – Vol. 343. – P. d7163.

202. Nuki, G. A concise history of gout and hyperuricemia and their treatment / G. Nuki, P. A. Simkin. – DOI 10.1186/ar1906 // *Arthritis Res. Ther.* – 2006. – № 8. – P. S1.

203. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation // *World Health Organ. Tech. Rep. Ser.* – 2000. – № 894. – P. i-253.

204. Oda, E. Uric acid is positively associated with metabolic syndrome but negatively associated with diabetes in Japanese men / E. Oda, R. Kawai, V. Sukumaran, K. Watanabe // *Internal. Med.* – 2009. – № 20 (48). – P. 1785–1791.

205. Ohnishi, H. Incidence of type 2 diabetes in individuals with central obesity in a rural Japanese population: the Tanno and Sobetsu study / H. Ohnishi, S. Saitoh, S. Takagi [et al.] // *Diabetes Care.* – 2006. – № 5 (29). – P. 1128–1129.

206. Oikonen, M. Associations between serum uric acid and markers of subclinical atherosclerosis in young adults. The cardiovascular risk in Young Finns study / M. Oikonen, M. Wendelin-Saarenhovi, L. P. Lyytikäinen [et al.]. – DOI 10.1016/j.atherosclerosis.2012.05.036 // *Atherosclerosis.* – 2012. – № 2 (223). – P. 497–503.

207. Palmieri, V. O. Systemic oxidative alterations are associated with visceral adiposity and liver steatosis in patients with metabolic syndrome / V. O. Palmieri, I. Grattagliano, P. Portincasa [et al.] // *J. Nutr.* – 2006. – № 136. – P. 3022–3026.

208. Pan, A. Bidirectional association between self-reported hypertension and gout: The Singapore Chinese Health Study / A. Pan, G. G. Teng, J. M. Yuan, W. P. Koh. – DOI 10.1371/journal.pone.0141749 // *PLoS One.* – 2015. – № 10 (10). – P. e0141749.

209. Pan, Y. Metabolic syndrome and its association with diet and physical activity in US adolescents / Pan Y., C. A. Pratt. – DOI 10.1016/j.jada.2007.10.049 // *Journal of the American Dietetic Association.* – 2008. – Vol. 108, № 2. – P. 276–286.

210. Park, S. K. Metabolic and cardiovascular effects of chronic mild hyperuricemia in rodents / S. K. Park, T. R. Rosenthal, J. S. Williams [et al.] // *J. Investig. Med.* – 2018 Oct. – № 7 (66). – P. 1037–1044.

211. Park, S. Effects of total vitamin A, vitamin C, and fruit intake on risk for metabolic syndrome in Korean women and men / S. Park, J. O. Ham, B. K. Lee. – DOI 10.1016/j.nut.2014.05.011 // *Nutrition.* – 2015 Jan. – № 1 (31). – P. 111–118.

212. Patterson, R. Sedentary behaviour and risk of all-cause, cardiovascular and cancer mortality, and incident type 2 diabetes: a systematic review and dose response meta-analysis / R. Patterson, E. McNamara, M. Tainio [et al.]. – DOI 10.1007/s10654-018-0380-1 // *Eur. J. Epidemiol.* – 2018. – № 9 (33). – P. 811–829.

213. Perez-Ruiz, F. Tophaceous gout and high level of hyperuricaemia are both associated with increased risk of mortality in patients with gout / F. Perez-Ruiz, L. Martínez-Indart, L. Carmona [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2014. – № 1 (73).

214. Petrie, J. R. Diabetes, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Clinical Insights and Vascular Mechanisms / J. R. Petrie, T. J. Guzik, R. M. Touyz. – DOI 10.1016/j.cjca.2017.12.005 // *Can. J. Cardiol.* – 2018. – № 5 (34). – P. 575–584.

215. Pfister, R. No evidence for a causal link between uric acid and type 2 diabetes: a Mendelian randomisation approach / R. Pfister, D. Barnes, R. Luben [et al.] // *Diabetologia.* – 2011. – № 54. – P. 2561–2569.

216. Picavet, H. S. J. Prevalence of self reported musculoskeletal diseases is high / H. S. J. Picavet, J. M. W. Hazes // *Annals of the rheumatic diseases.* – 2003. – Vol. 62, № 7. – P. 644–650.

217. Piepoli, M. F. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR) / M. F. Piepoli, A. W. Hoes, S. Agewall [et al.]. – DOI 10.1714/2729.27821 // *Atherosclerosis.* – 2016. – № 252. – P. 207–274.

218. Puig, J. G. Female gout. Clinical spectrum and uric acid metabolism / J. G. Puig, A. D. Michan, M. L. Jimenez [et al.]. – DOI 10.1001/archinte.1991.0040004007401 // *Arch. Intern. Med.* – 1991. – № 151. – P. 726–732.

219. Punzi, L. One year in review 2020: gout. Clinical and experimental rheumatology / L. Punzi [et al.]. – 2020. – Vol. 38, № 5. – P. 807–821.

220. Qiao, Q. DECODE Study Group. Comparison of different definitions of the metabolic syndrome in relation to cardiovascular mortality in European men and women / Q. Qiao. – DOI 10.1007/s00125-006-0438-6 // *Diabetologia.* – 2006. – № 12 (49). – P. 2837–2846.

221. Quiñones Galvan, A. Effect of insulin on uric acid excretion in humans / A. Quiñones Galvan, A. Natali, S. Baldi [et al.]. – DOI 10.1152/ajpendo.1995.268.1.E1 // *Am. J. Physiol.* – 1995. – № 268. – P. E1–E5.

222. Rainer, T. H. Oral Prednisolone in the Treatment of Acute Gout: A Pragmatic, Multicenter, Double-Blind, Randomized Trial / T. H. Rainer, C. H. Cheng, H. J. Janssens [et al.]. – DOI 10.7326/M14-2070 // *Ann. Intern. Med.* – 2016. – № 7 (164). – P. 464–471.

223. Rho, Y. H. Independent impact of gout on the risk of diabetes mellitus among women and men: a population-based, BMI-matched cohort study / Y. H. Rho, N. Lu, C. E. Peloquin [et al.]. – DOI 10.1136/annrheumdis-2014-205827 // *Ann. Rheum. Dis.* – 2016. – № 1 (75). – P. 91–95.

224. Richette P. Revisiting comorbidities in gout: a cluster analysis / P. Richette, P. Clerson, L. Périssin [et al.]. – DOI 10.1136/annrheumdis-2013-203779 // *Ann. Rheum. Dis.* – 2015 Jan. – № 1 (74). – P. 142–147.

225. Richette, P. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout / P. Richette, M. Doherty, E. Pascual [et al.]. – DOI 10.1136/annrheumdis-2016-209707 // *Ann. Rheum. Dis.* – 2017. – № 1 (76). – P. 29–42.

226. Rimm, E. B. Prospective study of cigarette smoking, alcohol use, and the risk of diabetes in men / E. B. Rimm, J. Chan, M. J. Stampfer [et al.] // *BMJ.* – 1995. – № 310 (6979). – P. 555–559.

227. Robinson, C. A. Validating the CANRISK prognostic model for assessing diabetes risk in Canada's multi-ethnic population / C. A. Robinson, G. Agarwal, K. Nerenberg // *Chronic. Dis. Inj. Can.* – 2011. – № 1 (32). – P. 19–31.

228. Rodríguez-Moran, M. Obesity and family history of diabetes as risk factors of impaired fasting glucose: implications for the early detection of prediabetes / M. Rodríguez-Moran, F. Guerrero-Romero, C. Aradillas-García [et al.] // *Pediatr. Diabetes.* – 2010. – № 5 (11). – P. 331–336.

229. Roubenoff, R. Incidence and risk factors for gout in white men / R. Roubenoff, M. J. Klag, L. A. Mead [et al.]. – DOI 10.1001/jama.1991.0347021007203526 // *JAMA.* – 1991. – № 21 (266). – P. 3004–3007.

230. Saaristo, T. Cross-sectional evaluation of the Finnish Diabetes Risk Score: a tool to identify undetected type 2 diabetes, abnormal glucose tolerance and metabolic syndrome / T. Saaristo, M. Peltonen, J. Lindstrom [et al.]. – DOI 10.3132/dvdr.2005.01 // *Diab. Vasc. Dis. Res.* – 2005. – № 2 (2). – P. 67.

231. Saeedi, P. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition / P. Saeedi, I. Petersohn, P. Salpea [et al.]. – DOI 10.1016/j.diabres.2019.107843 // *Diabetes Res. Clin. Pr.* – 2019. – № 157. – P. 107843.

232. Safiri, S. Prevalence, Incidence, and Years Lived With Disability Due to Gout and Its Attributable Risk Factors for 195 Countries and Territories 1990–2017: A Systematic Analysis of the Global Burden of Disease Study 2017 / S. Safiri, A. A. Kolahi, M. Cross [et al.]. – DOI 10.1002/art.41404 // *Arthritis Rheumatol.* – 2020. – № 11 (72). – P. 1916–1927.

233. Saltiel, A. R. Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease / A. R. Saltiel, J. M. Olefsky // *J. Clin. Invest.* – 2017. – № 127. – P. 1–4.

234. Sánchez-Lozada, L. G. Effects of febuxostat on metabolic and renal alterations in rats with fructose-induced metabolic syndrome / L. G. Sánchez-Lozada, E. Tapia, P. Bautista-García [et al.]. – DOI 10.1152/ajprenal.00454.2007 // *Am. J. Physiol Renal. Physiol.* – 2008. – № 4 (294). – P. F710–718.

235. Sargeant, L. Family history of diabetes identifies a group at increased risk for the metabolic consequences of obesity and physical inactivity in epic-norfolk: a population-based study / L. Sargeant, N. Wareham, K. Khaw // *Int. J. Obesity.* – 2000. – № 10 (24). – P. 1333.

236. Sarkar, D. Human polynucleotide phosphorylase (hpnaseold-35): a potential link between aging and inflammation / D. Sarkar, I. V. Lebedeva, L. Emdad [et al.] // *Cancer Res.* – 2004. – № 20 (64). – P. 7473–7478.

237. Schmid, R. Validation of 7 type 2 diabetes mellitus risk scores in a population-based cohort: CoLaus study / R. Schmid, P. Vollenweider, F. Bastardot [et al.]. – DOI 10.1001/archinte.172.2.188 // *Arch. Intern. Med.* – 2012. – № 2 (172). – P. 188–189.



238. Schmidt, M. Identifying individuals at high risk for diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities Study / M. Schmidt, B. B. Duncan, H. Bang [et al.] // *Diabetes Care* 28. – 2005. – P. 2013–2018.

239. Schulze, M. B. An accurate risk score based on anthropometric, dietary, and lifestyle factors to predict the development of type 2 diabetes / M. B. Schulze, K. Hoffmann, H. Boeing [et al.] // *Diabetes Care*. – 2007. – № 3 (30). – P. 510–515.

240. Shimokata, H. Studies in the distribution of body fat. III. Effects of cigarette smoking / H. Shimokata, D. C. Muller, R. Andres // *JAMA*. – 1989. – № 261. – P. 1169–1173.

241. Shin, A. Dietary intake, eating habits, and metabolic syndrome in Korean men / A. Shin, S. Y. Lim, J. Sung [et al.] // *J. Am. Diet. Assoc.* – 2009. – № 109. – P. 633–640.

242. Simmons, L. R. Steroid-induced diabetes: Is it just unmasking of type 2 diabetes? / L. R. Simmons, L. Molyneaux, D. K. Yue, E. L. Chua. – DOI 10.5402/2012/910905 // *ISRN Endocrinol.* – 2012. – № 2012. – P. 910905.

243. Simon, J. A. The relation of smoking to waist-to-hip ratio and diabetes mellitus among elderly women / J. A. Simon, D. G. Seeley, R. C. Lipschutz [et al.] // *Prevent. Med.* – 1997. – № 5 (26). – P. 639–644.

244. Singh, J. A. Is gout a risk equivalent to diabetes for stroke and myocardial infarction? A retrospective claims database study / J. A. Singh [et al.]. – DOI 10.1186/s13075-017-1427-5 // *Arthritis. Res. Ther.* – 2017 Oct 17. – № 1 (19). – P. 228.

245. Singh, J. A. Gout epidemiology and comorbidities / J. A. Singh, A. Gaffo. – DOI 10.1016/j.semarthrit.2020.04.008 // *Semin. Arthritis. Rheum.* – 2020. – № 50 (3S). – P. S11–S16.

246. Singh J. A. Risk factors for gout and prevention: a systematic review of the literature / J. A. Singh, S. G. Reddy, J. Kundukulam. – DOI 10.1097/BOR.0b013e3283438e13 // *Curr. Opin. Rheumatol.* – 2011. – № 2 (23). – P. 192–202.

247. Singh, J. A. Gout epidemiology and comorbidities / A. Singh, J. A. Gaffo. – DOI 10.1016/j.semarthrit.2020.04.008 // *Seminars in arthritis and rheumatism*. – 2020 Jun. – Vol. 50, № 3S. – P. S11–S16.

248. Singh, R. B. Effect on central obesity and associated disturbances of low-energy, fruit- and vegetable-enriched prudent diet in north Indians / R. B. Singh, M. A. Niaz, S. Ghosh // *Postgrad. Med. J.* – 1994. – № 70. – P. 895–900.

249. Slobodnick, A. Allopurinol use and type 2 diabetes incidence among patients with gout: A VA retrospective cohort study / A. Slobodnick, M. Toprover, J. Greenberg [et al.]. – DOI 10.1097/MD.00000000000021675 // *Medicine (Baltimore)*. – 2020. – № 35 (99). – P. e21675.

250. Sluijs, I. A Mendelian Randomization Study of Circulating Uric Acid and Type 2 Diabetes / I. Sluijs, M. V. Holmes, Y. T. van der Schouw [et al.]. – DOI 10.2337/db14-0742 // *Diabetes*. – 2015. – № 8 (64). – P. 3028–3036.

251. Smoking and diabetes – overviews of diseases/conditions. – URL: <https://www.cdc.gov/tobacco/campaign/tips/diseases/diabetes.html>.

252. Sochett, E. B. Impact of renin angiotensin system modulation on the hyperfiltration state in type 1 diabetes / E. B. Sochett, D. Z. Cherney, J. R. Curtis [et al.]. – DOI 10.1681/ASN.2005080872 // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2006. – № 6 (17). – P. 1703–1709.

253. Stern, M. P. Identification of persons at high risk for type 2 diabetes mellitus: do we need the oral glucose tolerance test? / M. P. Stern, K. Williams, S. M. Haffner // *Ann. Intern. Med.* – 2002. – № 136. – P. 575–581.

254. Suastika, K. Age is an important risk factor for type 2 diabetes mellitus and cardiovascular diseases / K. Suastika, P. Dwipayana, M. S. Semadi, R. T. Kuswardhani // *Glucose Tolerance: Intech Open*. – 2012. – P. 67–76.

255. Sundy, J. S. Efficacy and tolerability of pegloticase for the treatment of chronic gout in patients refractory to conventional treatment: two randomized controlled trials / J. S. Sundy, H. S. Baraf, R. A. Yood [et al.]. – DOI 10.1001/jama.2011.1617 // *JAMA*. – 2011. – № 306. – P. 711–720.

256. Takir, M. Lowering Uric Acid With Allopurinol Improves Insulin Resistance and Systemic Inflammation in Asymptomatic Hyperuricemia / M. Takir, O. Kostek, A. Ozkok [et al.]. – DOI 10.1097/JIM.0000000000000242 // *J. Investig Med.* – 2015. – № 8 (63). – P. 924–929.

257. Taniguchi, Y. Serum uric acid and the risk for hypertension and Type 2 diabetes in Japanese men: The Osaka Health Survey / Y. Taniguchi, T. Hayashi, K. Tsumura [et al.] // *J. Hypertens.* – 2001. – № 19. – P. 1209–1215.

258. Tenenbaum, A. Mirroring the CANTOS revolution: is anti-inflammatory therapy for diabetes just around the corner? / A. Tenenbaum, E. Z. Fisman. – DOI 10.1186/s12933-017-0573-z // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2017. – № 1 (16). – P. 91.

259. Terkeltaub, R. A. Riloncept in the treatment of acute gouty arthritis: a randomized, controlled clinical trial using indomethacin as the active comparator / R. A. Terkeltaub, H. R. Schumacher, J. D. Carter [et al.]. – DOI 10.1186/ar4159 // *Arthritis. Res. Ther.* – 2013. – № 15. – P. R25.

260. Thorand, B. Can inaccuracy of reported parental history of diabetes explain the maternal transmission hypothesis for diabetes? / B. Thorand, A. D. Liese, M.-H. Metzger, P. Reitmeir [et al.] // *Int. J. Epidemiol.* – 2001. – № 5 (30). – P. 1084–1089.

261. Thottam, G. E. Gout and Metabolic Syndrome: a Tangled Web / G. E. Thottam, S. Krasnokutsky, M. H. Pillinger. – DOI 10.1007/s11926-017-0688-y (3) // *Curr. Rheumatol. Rep.* – 2017. – № 10 (19). – P. 60.

262. Tian, Y. Fruit and vegetable consumption and risk of the metabolic syndrome: a meta-analysis / Y. Tian, L. Su, J. Wang, X. Duan, X. Jiang. – DOI 10.1017/S136898001700310X // *Public. Health Nutr.* – 2018. – № 4 (21). – P. 756–765.

263. Tsai F. J. A genome-wide association study identifies susceptibility variants for type 2 diabetes in Han Chinese / F. J. Tsai, C. F. Yang, C. C. Chen [et al.] // *PLoS Genet.* – 2010. – Vol. 6. – P. e1000847.

264. Tsenkova, V. K. Parental history of diabetes, positive affect, and diabetes risk in adults: findings from midus / V. K. Tsenkova, A. S. Karlamangla, C. D. Ryff // *Ann. Behav. Med.* – 2016. – № 6 (50). – P. 836–843.

265. Tsouli, S. G. Elevated serum uric acid levels in metabolic syndrome: an active component or an innocent bystander? / S. G. Tsouli, E. N. Liberopoulos, D. P. Mikhailidis [et al.]. – DOI 10.1016/j.metabol.2006.05.013 // *Metabolism.* – 2006. – № 10 (55). – P. 1293–1301.

266. Tung, Y.-C. Association between gout and incident type 2 diabetes mellitus: a retrospective cohort study / Y.-C. Tung, S.-S. Lee, W.-C. Tsai [et al.] // *Am. J. Med.* – 2016. – № 129. – P. 1219e17–25.

267. Tzanavari, T. TNF-alpha and obesity / T. Tzanavari, P. Giannogonas, K. P. Karalis. – DOI 10.1159/000289203 // *Curr. Dir. Autoimmun.* – 2010. – № 11. – P. 145–156.

268. Valdez, R. Family history and prevalence of diabetes in the U.S. population: the 6-year results from the National Health and Nutrition Examination Survey (1999–2004) / R. Valdez, P. W. Yoon, T. Liu, M. J. Khoury // *Diabetes Care.* – 2007. – № 30. – P. 2517–2522.

269. van Raalte, D. H. Steroid diabetes: From mechanism to treatment? / D. H. van Raalte, M. Diamant // *Neth. J. Med.* – 2014. – № 72. – P. 62–72.

270. Vazirpanah, N. mTOR inhibition by metformin impacts monosodium urate crystal-induced inflammation and cell death in gout: A prelude to a new add-on therapy? / N. Vazirpanah, A. Ottria, M. van der Linden [et al.]. – DOI 10.1136/annrheumdis-2018-214656 // *Ann. Rheum. Dis.* – 2019. – № 5 (78). – P. 663–671.

271. Verma, S. Hyperglycemia potentiates the proatherogenic effects of C-reactive protein: reversal with rosiglitazone / S. Verma, C. H. Wang, R. D. Weisel [et al.] // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2003. – № 35. – P. 417–419.

272. Viazzi, F. Serum uric acid levels predict new-onset type 2 diabetes in hospitalized patients with primary hypertension: the MAGIC study / F. Viazzi, G. Leoncini, M. Vercelli [et al.] // *Diabetes Care.* – 2011. – № 34. – P. 126–128.

273. Wallace, K. L. Increasing prevalence of gout and hyperuricemia over 10 years among older adults in a managed care population / K. L. Wallace, A. A. Riedel, N. Joseph-Ridge, R. Wortmann // *J. Rheumatol.* – 2004. – № 8 (31). – P. 1582–1587.

274. Wallace, S. L. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of gout / S. L. Wallace [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 1977. – Vol. 20, № 3. – P. 895–900.

275. Wan, X. Uric acid regulates hepatic steatosis and insulin resistance through the NLRP3 inflammasome-dependent mechanism / X. Wan, C. Xu, Y. Lin [et al.]. – DOI 10.1016/j.jhep.2015.11.022 // *J. Hepatol.* – 2016. – № 4 (64). – P. 925–932.

276. Wang, S. Cigarette Smoking Is Negatively Associated with the Prevalence of Type 2 Diabetes in Middle-Aged Men with Normal Weight but Positively Associated with Stroke in Men / S. Wang, J. Chen, Y. Wang [et al.]. – DOI 10.1155/2019/1853018 // *J. Diabetes Res.* – 2019. – № 2019. – P. 1853018.

277. Wang, T. Serum uric acid associates with the incidence of type 2 diabetes in a prospective cohort of middle-aged and elderly Chinese / T. Wang, Y. Bi, M. Xu [et al.] // *Endocrine.* – 2011. – № 40. – P. 109–116.

278. Wang, Z. Diabetes mellitus increases the in vivo activity of cytochrome P450 2E1 in humans / Z. Wang, S. D. Hall, J. F. Maya [et al.] // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2003. – Vol. 55. – P. 77–85.

279. Wannamethee, S. G. Associations of vitamin C status, fruit and vegetable intakes, and markers of inflammation and hemostasis / S. G. Wannamethee, G. D. Lowe, A. Rumley [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2006. – № 83. – P. 567–574.

280. Watzl, B. A 4-wk intervention with high intake of carotenoid-rich vegetables and fruit reduces plasma C-reactive protein in healthy, nonsmoking men / B. Watzl, S. E. Kulling, J. Moseneder [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2005. – № 8. – P. 1052–1058.

281. WHO. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus / WHO // *Diab. Care.* – 1999. – Vol. 23 (suppl. 1). – P. S4–S19.

282. Wilding, J. P. The importance of weight management in type 2 diabetes mellitus / J. P. Wilding. – DOI 10.1111/ijcp.12384 // *Int. J. Clin. Pract.* – 2014. – № 6 (68). – P. 682–691.

283. Wu, J. Glucocorticoid dose-dependent risk of type 2 diabetes in six immune-mediated inflammatory diseases: a population-based cohort analysis / J. Wu, S. L. Mackie, M. Pujades-Rodriguez. – DOI 10.1136/bmjdr-2020-001220 // *BMJ Open Diabetes Res. Care.* – 2020. – № 1 (8). – P. e001220.

284. Xia, Y. Global, regional and national burden of gout, 1990–2017: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study / Xia Y., Wu Q., Wang H. [et al.] // *Rheumatology (Oxford).* – 2019. – № 59. – P. 1529–1538.

285. Xie, W. Incident diabetes associated with hydroxychloroquine, methotrexate, biologics and glucocorticoids in rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis / W. Xie, X. Yang, L. Ji, Z. Zhang. – DOI 10.1016/j.semarthrit.2020.04.005 // *Semin. Arthritis Rheum.* – 2020. – № 4 (50). – P. 598–607.

286. Ye, J. Inflammation during obesity is not all bad: evidence from animal and human studies / J. Ye, O. P. McGuinness. – DOI 10.1152/ajpendo.00266.2012 // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2013. – № 5 (304). – P. E466–E477.

287. Yeung, E. H. Increased risk of type 2 diabetes from a family history of coronary heart disease and type 2 diabetes / E. H. Yeung, J. S. Pankow, B. C. Astor [et al] // *Diabetes Care.* – 2007. – № 1 (30). – P. 154–156.

288. Yokose, C. The role of diet in hyperuricemia and gout / C. Yokose, N. McCormick, H. K. Choi. – DOI 10.1097/BOR.0000000000000779. – PMID: 33399399. – PMCID: PMC7886025 // *Curr. Opin. Rheumatol.* – 2021 Mar 1. – № 2 (33). – P. 135–144.

289. Yoon, K. H. Epidemic obesity and type 2 diabetes in Asia / K. H. Yoon, J. H. Lee, J. W. Kim [et al.] // *Lancet.* – 2006. – № 368. – P. 1681–1688.

290. Yu, J. Prophylaxis of acute flares when initiating febuxostat for chronic gouty arthritis in a real-world clinical setting / J. Yu, Q. Qiu, L. Liang [et al.]. – DOI 10.1080/14397595.2017.1318467 // *Mod. Rheumatol.* – 2018. – № 2 (28). – P. 339–344.

291. Yu, M. A. Oxidative stress with an activation of the renin-angiotensin system in human vascular endothelial cells as a novel mechanism of uric acid-induced endothelial dysfunction / M. A. Yu, L. G. Sánchez-Lozada, R. J. Johnson [et al.] // *J. Hypertens.* – 2010. – № 6 (28). – P. 1234–1242.

292. Zhang, L. Evaluation of Finnish Diabetes Risk Score in screening undiagnosed diabetes and prediabetes among U.S. adults by gender and race: NHANES 1999–2010 / L. Zhang, Z. Zhang, Y. Zhang [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0097865 // *PLoS One.* – 2014. – № 5 (9). – P. e97865.

293. Zhang, Q. NRBP1 modulates uric acid transporter ABCG2 expression by activating the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway in HK-2 cells / Q. Zhang, H. Fang, Z. Zhu. – DOI 10.1016/j.nefro.2022.11.015. – PMID: 36437206 // *Nefrologia (Engl. Ed).* – 2023 Mar-Apr. – № 2 (43). – P. 204–212.

294. Zhang, Y. Gout and Diet: A Comprehensive Review of Mechanisms and Management / Y. Zhang, S. Chen, M. Yuan [et al.]. – DOI 10.3390/nu14173525 // *Nutrients*. – 2022. – № 14 (17). – P. 3525.

295. Zhang, Y. K. Comparison of intramuscular compound betamethasone and oral diclofenac sodium in the treatment of acute attacks of gout / Y. K. Zhang, H. Yang, J. Y. Zhang [et al.]. – DOI 10.1111/ijcp.12359 // *Int. J. Clin. Pract.* – 2014. – № 5 (68). – P. 633–638.

296. Zhao, R. Gout and risk of diabetes mellitus: meta-analysis of observational studies / R. Zhao, Y. Wang, T. Fu [et al.]. – DOI 10.1080/13548506.2019.1707241 // *Psychol. Health Med.* – 2020. – № 8 (25). – P. 917–930.

297. Zheng, Y. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications / Y. Zheng, S. H. Ley, F. B. Hu. – DOI 10.1038/nrendo.2017.151 // *Nat. Rev. Endocrinol.* – 2018. – № 14. – P. 88–98.

298. Zhu, Y. High uric acid directly inhibits insulin signalling and induces insulin resistance / Y. Zhu, Y. Hu, T. Huang [et al.]. – DOI 10.1016/j.bbrc.2014.04.080 // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2014. – № 4 (447). – P. 707–714.

299. Zhu, Y. Comorbidities of gout and hyperuricemia in the US general population: NHANES 2007–2008 / Y. Zhu, B. J. Pandya, H. K. Choi. – DOI 10.1016/j.amjmed.2011.09.033 // *Am. J. Med.* – 2012. – № 7 (125). – P. 679–687.e1.

**Приложение А**  
**(справочное).**  
**Диагностические критерии СД (ВОЗ, 1999)**

**Таблица А.1** – Диагностические критерии СД и других категорий гипергликемии (ВОЗ, 1999)

Концентрация глюкозы, ммоль/л (мг/%)		
	Цельная капиллярная кровь	Венозная (Плазма)
<b>НОРМА</b>		
Натощак	3,3–5,5	4,0–6,1 (72–110)
и через 2 ч после ГТТ	< 7,8	< 7,8 (< 140)
<b>САХАРНЫЙ ДИАБЕТ</b>		
Натощак	≥ 6,1	≥ 7,0
– и/ или через 2 ч после ГТТ или через 2 ч после приема пищи (постпрандиальная гликемия)	≥ 11,1	≥ 11,1
– или случайное определение гликемии в любое время дня вне зависимости от времени приема пищи	≥ 11,1	≥ 11,1
<b>НАРУШЕННАЯ ТОЛЕРАНТНОСТЬ К ГЛЮКОЗЕ</b>		
Натощак	< 6,1	< 7,0
– и/или через 2 ч после ГТТ	≥ 7,8-11,0	≥ 7,8-11,0
<b>НАРУШЕННАЯ ГЛИКЕМИЯ НАТОЩАК</b>		
Натощак	≥ 5,6 и < 6,1	≥ 6,1 и < 7,0
– и через 2 ч после ГТТ	< 7,8	< 7,8



**Приложение Б**  
**(справочное).**  
**Опросник FINDRISC (The Finnish Diabetes Risk Score)**

Опросник для оценки риска развития диабета FINDRISC  
(The Finnish Diabetes Risk Score)

Выберите характерный для себя вариант ответа:

**1. Возраст**

- 0 баллов – меньше 45 лет;
- 2 балла – 45–54 года;
- 3 балла – 55–64 года;
- 4 балла – более 65 лет.

**2. Индекс массы тела**

- 0 баллов – менее 25 кг/м<sup>2</sup>;
- 1 балл – 25–30 кг/м<sup>2</sup>;
- 2 балла – более 30 кг/м<sup>2</sup>.

**3. Окружность талии (на уровне пупка)**

Мужчины / Женщины:

- 0 баллов – менее 94 см / менее 80 см;
- 3 балла – 94–102 см / 80–88 см;
- 4 балла – более 102 см / более 88 см.

**4. Наличие физической активности минимум 30 минут в день (3 часа в неделю)**

- 0 баллов – да;
- 2 балла – нет

**5. Как часто Вы едите овощи?**

- 0 баллов – каждый день;
- 1 балл – не каждый день

**6. Приходилось ли Вам принимать антигипертензивные препараты на регулярной основе?**

- 0 баллов – нет;
- 2 балла – да.

**7. Находили ли у Вас повышение глюкозы крови (при профосмотре, во время болезни, при беременности)?**

- 0 баллов – нет;
- 5 баллов – да

**8. Был ли сахарный диабет у кого-то из Вашей семьи?**

- 0 баллов – нет;
- 3 балла – был: у бабушки/дедушки, тети/дяди, двоюродного брата/сестры;
- 5 баллов – был: у моего родителя, брата/сестры, моего ребенка.