

## Кардиоваскулярный риск у больных подагрой

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

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

**П**одагра — системное тофусное заболевание, развивающееся в связи с воспалением в местах отложения кристаллов моноурата натрия (МУН) у людей с гиперурикемией, обусловленной внешнесредовыми и/или генетическими факторами [5].

Ассоциация подагры с компонентами метаболического синдрома (МС) известна давно [11,18]. По меньшей мере, уже столетие подагру ассоциируют с различными метаболическими нарушениями, такими как артериальная гипертензия, дислипидемия, ожирение и ишемическая болезнь сердца. По мнению Terkeltaub А. «для проницательного доктора диагноз подагры является сигналом для поиска сопутствующих болезней», и, прежде всего, метаболического синдрома, гипертензии, нефропатии [12]. Показана высокая частота инсулинорезистентности (ИР) *per se* у больных подагрой [1,17]. Значимость ИР в целом заключается в том, что сочетание характерных для МС нарушений значительно ускоряет развитие и прогрессирование атеросклероза. Еще в 60 годы прошлого века было обращено внимание, что более 60% больных подагрой погибают от сердечно-сосудистых осложнений [27,32,39]. В результате многочисленных эпидемиологических исследований были выделены факторы, повышающие риск развития коронарной болезни сердца и разработаны шкалы по подсчету кардиоваскулярного риска [7,32,37]. Наиболее часто используются шкалы, приведенные в Национальной образовательной программе по холестерину (НОПХ) и SCORE (Systemic Coronary Risk Evaluation), соответственно Американская и Европейская шкалы [6]. В некоторых странах с учетом национальных рекомендаций используются модифицированные шкалы [14]. Тем не менее, все перечисленные шкалы направлены на выявление независимых факторов риска развития атеросклероза, включая адаптированную шкалу, предложенную профессором Перовой Н.В., которую мы и использовали в настоящей работе [3,4].

**Целью** исследования было выявление факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом и выявление связи уровня риска

их развития с уровнем мочевой кислоты и инсулинорезистентностью у больных подагрой.

### Материал и методы

В исследование было включено 68 больных подагрой, средний возраст которых составил  $51,1 \pm 8,3$  (от 38 до 70) лет, а средняя длительность болезни  $7,1 \pm 5,5$  (1–27) лет. Все больные впервые обратились в Институт Ревматологии с обострением подагрического артрита. Критериями включения в исследование явились:

1. диагноз подагры, удовлетворяющий классификационным критериям Валласа [45];
2. мужской пол;
3. проведение биохимических исследований сыворотки крови (липидный спектр, иммунореактивный инсулин, глюкоза, мочевая кислота) в межприступный период;
4. отсутствие любой предшествующей терапии (мочегонные, липидснижающие, антигиперурикемические препараты) с целью исключения возможного влияния на биохимические показатели крови, отражающие липидный и уратный обмен. Исключение составила гипотензивная терапия, которую на момент исследования принимали 13 больных.

**Критерии исключения:** В исследование не включались больные с хронической легочной и сердечной недостаточностью (НК II – III ФК), почечной недостаточностью 2–3 стадии, вирусным гепатитом и циррозами печени, больные с онкологической патологией.

В ходе исследования проводилась оценка антропометрических параметров: окружностей талии (ОТ) и бедер (ОБ) и их соотношение (ОТ/ОБ), роста, веса, значение ИМТ (индекс Кетле) в  $\text{кг}/\text{м}^2$ . ИМТ в пределах  $25\text{--}30 \text{ кг}/\text{м}^2$  расценивался как избыточная масса тела, если превышал  $30 \text{ кг}/\text{м}^2$  — как ожирение [40].

Уровень артериального давления (АД) определялся по методу Н.С. Короткова ручным методом в дневное время, в состоянии покоя, в положении сидя. Артериальная гипертензия (АГ) диагностировалась при величинах дневного систолического АД (САД) выше 140 мм. рт. ст. и диастолического (ДАД) выше 90 мм. рт. ст.

Таблица 1

Выраженность факторов, входящих в схему подсчета кардиоваскулярного риска, в 2-х группах больных

Факторы риска, норма и единицы измерения	Норма	1 группа низкий риск	2 группа высокий риск
<b>Основные</b>			
Пол, мужской		100%	100%
Возраст, годы		45,6±5,1*	54,6±8,5
Холестерин	<200 мг/дл†	202,2±44,9*	237,8±39,8
ХС-ЛВП	≥ 40 мг/дл†	41,8±13,9	39,8±14,7
Курение		2 (7,5%)	5 (12,5%)
Систолическое артериальное давление	≤ 130 мм. рт. ст.	138,0±13,6*	154,2±21,7
<b>Дополнительные</b>			
Сахарный диабет, да/нет		0	6 (17%)
Триглицериды	≤150 мг/дл†	197,8±135,6**	277,4±186,4
ИМТ	<25 кг/м²	30,2±3,8	30,9±4,3
ИБС у родственников		19 (59%)	16 (44%)
ИБС (ИМ) у больного		0	14 (39%)
*p<0,01, **p<0,05			
†приведены оптимальные значения по НОПХ			

Для оценки изменений углеводного обмена и диагностики сахарного диабета (СД) пользовались диагностическими критериями ВОЗ (1999 г.), в соответствии с которыми диагноз СД выставлялся при концентрации глюкозы натощак > 6,1 ммоль/л в цельной крови и > 7,1 ммоль/л в сыворотке крови.

Всем пациентам натощак определялся уровень сывороточной концентрации глюкозы; уровень мочево́й кислоты (МК) в сыворотке крови (колориметрический ферментативный метод). Проводилось исследование липид-белкового спектра крови – общий холестерин (ХС), триглицериды (ТГ), холестерин липопротеинов высокой, низкой и очень низкой плотности (ХС-ЛВП, ХС-ЛНП и ХС-ЛОНП), ферментативным способом на биохимическом анализаторе «Synchron CX» с использованием реактивов «CX Multi Calibrator». Коэффициент атерогенности рассчитывался по формуле ХС-ЛНП/ХС-ЛВП, за норму приняты значения < 3,0.

Иммунореактивный инсулин (ИРИ, мЕд/мл) определяли натощак в венозной крови иммуноферментным методом наборами «Insulin» на иммуноферментном анализаторе «Immulite», США. Поскольку общепринятых нормативов для содержания в крови ИРИ нет, ИР оценивалась с помощью математической модели: индекса НОМА (Homeostasis model assessment), косвенно отражающего степень чувствительности тканей к инсулину и вычисляемого по формуле: НОМА=уровень глюкозы натощак (ммоль/л)×ИРИ (мЕд/мл)/22,5. В соответствии с нормативами применяемых методик ИР определялась при значении НОМА > 2,76 [13,28,31].

Для расчета кардиоваскулярного риска (КВР) была использована схема, разработанная профессором Н.В. Перовой с соавт., на основании данных Фремингемского исследования (PROCAM STUDY) и материалов международных рекомендаций – группы экспертов Европейских кардиологических обществ, группы экспертов НОПХ США [3,4]. Составляющими этой модели КВР являются: пол, возраст, ХС (нормы определе-

ны для различных возрастов), ХС-ЛВП, курение, уровень систолического АД в зависимости от наличия или отсутствия гипотензивной терапии.

Определение индивидуального КВР проводилось по итоговой оценке в условных единицах выявленных факторов риска, при этом определенной сумме единиц соответствует определенный процент КВР. Соответственно, КВР>20% расценивается по этой шкале как высокий риск, а < 20% как низкий риск развития болезней, связанных с атеросклерозом, в ближайшие 10 лет. При наличии у пациента дополнительных факторов риска: СД 2 типа, уровень ТГ в сыворотке больше 180 мг/дл (2 ммоль/л), превышение ИМТ >25 кг/м², наличие ИБС или других атеросклеротических заболеваний у близких родственников, КВР согласно используемой модели, увеличивался в 2 раза, а при наличии клинических признаков ИБС у пациента к полученному результату добавлялись 20%.

Количественные данные представлены в виде средних значений и стандартной ошибки средней величины, статистическая обработка проводилась с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 6.0.

## Результаты

В исследование было включено 68 больных подагрой. Для исключения влияния пола (как учитываемого фактора при подсчете уровня риска в указанной шкале) в исследование включались только мужчины. Возраст больных составил 51,1±8,3 лет (от 38 до 70 лет), длительность болезни – 7,1±5,5 (от 1 до 27 лет). Средний уровень КВР у 68 больных подагрой составил 25,0±17,9%. В зависимости от уровня риска, больные были разделены на 2 группы. Первую составили 32 пациента с низким КВР (<20%), вторую – 36 больных с высоким КВР (>20%).

Представленные в таблице 1 значения показателей, которые входят в схему подсчета КВР в группах низкого и высокого риска позволили выделить несколько ключевых признаков, принципиально влияющих на уро-

Таблица 2

Частота встречаемости различных факторов и их выраженность в зависимости от уровня риска (по классификации НОПХ) у больных подагрой

Факторы риска	1 группа		2 группа	
	1А	1Б	2А	2Б
Среднее количество факторов риска: количество основных (+ дополнительные)	3(+1)	3(+1)	4(+2)	4(+3)
Возраст, годы	43,6	47,9	50,5	55,9
САД, мм рт ст	134,5	133,5	172,7	160
Холестерин, мг/дл	197 (ПВ)	216 (ПВ)	205 (В)	248 (ОВ)
ХС-ЛВП, мг/дл	43,3 (П)	37,5 (Н)	38,7 (Н)	38,7 (Н)
Триглицериды, мг/дл	221 (В)	219 (В)	296 (ОВ)	217 (В)

Классификация уровня липидов по НОПХ: Н – низкий уровень, П – пограничный, ПВ – погранично высокий, В – высокий, ОВ – очень высокий

вень риска у больных подагрой: возраст ( $r=0,48$ ,  $p<0,000$ ), САД ( $r=0,20$ ,  $p<0,05$ ) и длительность болезни ( $r=0,22$ ,  $p<0,01$ ). Так, больные с высоким КВР были достоверно старше больных 1 группы в среднем на десятилетие. Артериальная гипертензия была диагностирована у 65% больных 1 группы и 89% 2-ой. Тем не менее, во 2-й группе САД было в среднем на 20 мм рт ст выше, что и обусловило достоверное отличие между группами.

Статистически значимо было также повышение ТГ во 2 группе, однако уровень ТГ не коррелировал с КВР. Такая же закономерность отмечалась при исследовании уровня холестерина. Во 2 группе отмечалось более выраженная тенденция к снижению ХС-ЛВП, при этом получена обратная корреляция ХС-ЛВП с уровнем риска ( $r=-0,20$ ,  $p<0,02$ ).

Все больные с инфарктом миокарда в анамнезе и СД 2 типа автоматически включены во 2 группу. Преждевременное развитие ИБС у родственников отмечали больные в обеих группах. Частота курения в целом была невысока.

Обращало на себя внимание наличие ожирения у большинства больных. Средний ИМТ не отличался среди больных обеих групп, при этом выявлялся висцеральный тип ожирения с преобладанием окружности талии (ОТ) над окружностью бедер (ОБ): ОТ в 1 группе составил  $107,2\pm 9,4$  см, во 2 группе  $108,4\pm 10,1$  см, а ОБ –  $105,7\pm 6,4$  см, и  $107,8\pm 10,4$  см соответственно.

Мы обратили внимание, что у больных подагрой, независимо от уровня КВР определяется целый ряд метаболических нарушений, что подчеркивает принципиальное значение именно их выраженности, а не самого факта наличия их у больного. Иными словами, незначительное отклонение показателя от нормы может существенно не повлиять на уровень риска. Однако, практически все составляющие этой шкалы общепризнанны как независимые факторы развития атеросклероза [33].

Нам показалось интересным оценить количество измененных факторов в зависимости от уровня риска. Оказалось, что в 1 группе выявлялось в среднем 3 основных фактора и 1 дополнительный, а во второй группе – 4 основных фактора и 2 дополнительных (таблица 2). Мы провели дальнейшую стратифика-

цию больных по уровню КВР на дополнительные подгруппы по аналогии с НОПХ. Так, 1 группа была разделена на подгруппы 1А – 15 больных с очень низким риском (<10%) и 1Б – 17 больных с пограничным уровнем риска (от 10-20%). Во 2 группе были выделены больные с высоким риском (>20%) – группа 2А (19 больных), и группа 2Б – 16 больных с установленным фактом ишемической болезни сердца или ее эквивалентами (СД тип 2). Закономерным представляется увеличение возраста больных и уровня артериального давления от группы 1А к группе 2Б. Липидные нарушения отмечались у больных даже с очень низким КВР, при этом наиболее отчетливым представляется нарастание уровня холестерина от погранично высокого в группе 1А до очень высокого в группе 2Б (таблица 2).

Клинические и лабораторные отличия в двух группах, представленные в таблице 3, показывают, что у

Таблица 3

Клинические и лабораторные отличия среди больных с низким и высоким сердечно-сосудистым риском		
Клиническая и лабораторная характеристика больных	1 группа	2 группа
Средняя длительность болезни, годы	5,6±4,0**	9,5±8,8
Хронический подагрический артрит	37%	56%
Подкожные тофусы	25%	36%
Подагрическая нефропатия	21%	29%
<b>Биохимические показатели:</b>		
ХС-ЛНП (100 мг/дл*)		
	129,6 ± 38,3**	142,7 ± 54,5
ХС-ЛОНП (< 30 мг/дл*)	39,4±26,7**	55,7±37,1
Мочевая кислота (< 420 мкмоль/л)	449,8±121,7**	501,8±82,0
Глюкоза (6,1 ммоль/л)	4,61±0,71*	5,53±1,37
Иммунореактивный инсулин, мЕд/мл	11,7±5,7**	14,7±6,7
Индекс НОМА	2,70±1,50*	3,68±2,19
Количество больных с инсулинорезистентностью	25%*	75%

\* $p<0,01$ , \*\* $p<0,05$   
\*приведены оптимальные значения по НОПХ

больных 2 группы средняя длительность болезни была достоверно больше, как и средний возраст. По частоте клинических проявлений подагры группы не отличались, за исключением явной тенденции к более частому развитию хронического артрита во 2 группе.

Достоверные отличия получены при изучении ряда биохимических показателей крови, которые не учитываются при подсчете КВР. Была получена достоверная ассоциация ХС-ЛНП и индекса НОМА с уровнем КВР ( $r=0,18$ ,  $p<0,04$  и  $r=0,21$ ,  $p<0,04$  соответственно). Уровень ХС-ЛОНП аналогично ТГ был повышен в обеих группах, с наибольшими изменениями во 2-ой. У 1/4 больных 1 группы и 2/3 больных 2 группы имелась ИР, определяемая по индексу НОМА. Соответственно закономерными представляются отличия уровней ИРИ, глюкозы (составляющих компонентов индекса НОМА) и, собственно, индекса НОМА по группам. Гиперурикемия у больных подагрой является облигатным признаком, но наибольшие значения МК отмечались также во 2 группе, хотя прямой корреляции с КВР не было получено. Уровень МК коррелировал с висцеральным ожирением ( $p<0,009$ ) и инсулинорезистентностью ( $p<0,01$ ).

### Обсуждение

Полученные данные свидетельствуют, что более чем у половины больных мужчин с подагрой определяется высокий КВР. Включение исключительно мужчин в исследование было обусловлено тем фактом, что рост абсолютного риска у мужчин отмечается в середине пятого десятилетия, а у женщин – после наступления менопаузы (6 десятилетие). Следовательно, при одинаковых показателях факторов риска и возраста, кардиоваскулярный риск по используемым шкалам у мужчин оказывается меньше, чем у женщин в среднем на десятилетие [33]. Нами были получены подтверждающие этот факт данные на больных подагрой. Так, у женщин с подагрой, при одинаковом возрасте и длительности болезни, по сравнению с мужчинами, чаще выявляется СД 2 типа, артериальная гипертензия, почечная недостаточность и выраженная гиперурикемия [2]. Исходя из этого, в данном исследовании было исключено влияние половых различий для оптимального сравнения уровней рисков.

Между двумя группами также был выявлен ряд достоверных отличий. Закономерным является отличие по возрасту, так как именно с возрастом происходит прогрессивная аккумуляция как доказанных, так и обсуждаемых факторов риска [33, 47]. Интересно, что средний возраст в группе больных с низким риском был ниже на 10-летие, чем у оппонентов, и составил 45 лет. Тем не менее, среднее количество факторов риска в этой группе было 3 и более независимо от уровня КВР. Именно к таким больным, имеющим множественные факторы, требуется настороженное отношение в контексте раннего наступления клинических проявлений атеросклероза и рекомендуется относиться как к кандидатам на интенсивную коррекцию независимо от уровня риска.

Наши данные также обращают внимание на нарушение липидного обмена у большинства больных с по-

дагрой, это и понятно, так как ожирение на протяжении уже многих веков считается неотъемлемым признаком больных подагрой [38]. Гипертриглицеридемия (ГТГ) описана у больных с подагрой давно и ассоциируется как с ожирением, так и с избыточным приемом алкоголя [22,48]. Интересно, что, ГТГ является фактором, удваивающим КВР по используемой шкале, однако, уровень ТГ не коррелировал с КВР. Данное обстоятельство обуславливается, по-видимому, практически облигатной встречаемостью ГТГ у больных подагрой в обеих группах. Высокая частота ГТГ и ее выраженность у больных с подагрой носит «драматический» характер и абсолютно превосходит популяционные данные [10, 15, 23, 26, 30, 36, 41]. С одной стороны, неоднократно показано значение ТГ в развитии ишемической болезни сердца [8,9]. Сама по себе ГТГ теснейшим образом связана с такими факторами как ожирение, диабет, курение, а также ИР, атерогенной диетой, алкоголизмом, нефротическим синдромом, хронической почечной недостаточностью [26, 27, 42]. В условиях ГТГ снижается экскреция почками мочевой кислоты, а, значит, усугубляется гиперурикемия [19, 20]. Повышение уровня ТГ более 200 мг/дл, что наблюдалось у больных второй группы, говорит также об увеличении пропорции атерогенных ремнантных липопротеинов, которые повышают риск больше, чем изолированное повышение ХС-ЛНП [33].

ГТГ в нашем исследовании ассоциировалась со снижением ХС-ЛВП, что сопоставимо с литературными данными [34, 39]. Интересно, что уровень ХС-ЛВП, при кажущемся незначительном различии между группами (в отличие от триглицеридов), обратно коррелировал с уровнем риска. Во второй группе в среднем отмечалось снижение ХС-ЛВП на 2%, что приводит к повышению риска на 4–6% [16, 24, 33, 35, 47].

Значения других показателей липидного обмена – холестерина и, соответственно, самой большой его фракции ХС-ЛНП, достоверно отличались между группами, что соответствует данным о прямой связи уровня холестерина с уровнем риска [29].

Частота выявления артериальной гипертензии (АГ) у больных подагрой была высока и составила во второй группе 89%, что коррелирует с результатами недавно опубликованного исследования из Мексики, в которое вошли мужчины с подагрой такого же возраста [44]. В других исследованиях, исходящих из Америки и Европы, частота АГ у больных подагрой не превышает 40–50% [25,46].

При рассмотрении шкалы риска становится ясно, что ряд признаков, в частности ожирение, артериальная гипертензия, гипертриглицеридемия, снижение ЛПВП являются критериями метаболического синдрома (МС) [33]. Учитывая общепризнанное значение инсулинорезистентности, как патогенетической сути МС [21], нам показалось важным исследовать у этих больных уровни глюкозы, инсулина и индекса НОМА, который наиболее достоверно коррелирует с наличием ИР в различных популяционных группах вне зависимости от пола, возраста, наличия артериальной гипертензии, ожирения, СД и др. [13, 28, 31].

Оказалось, что инсулинорезистентность по индексу НОМА, отмечалась у 75% больных 2 группы

и достоверно была связана с уровнем риска. В литературе имеется небольшое количество сообщений о частоте ИР у больных подагрой [1, 17, 29]. По нашим предварительным данным, частота ИР обнаруживалась в 49% случаев и усугубляла гиперурикемию у таких больных [1]. Известно, что при гиперинсулинемии усиливается реабсорбция МК в проксимальных канальцах почек [43,44], и это является основным механизмом, связывающим гиперурикемию с МС. У больных подагрой такое сочетание приводит не только к увеличению атеросклеротических болезней, но и нарастанию хронических форм подагры [1].

Заслуживает внимание так же частый факт наличия ишемической болезни сердца и инфарктов у родите-

лей, отмечаемый больными подагрой, что опять же превосходит популяционные данные [10].

Таким образом, высокий риск развития патологии сердечно-сосудистой системы выявлялся более, чем у половины больных подагрой, включенных в исследование. Более того, у подавляющего большинства больных выявлялось несколько факторов риска, что свидетельствует о необходимости соответствующей коррекции для профилактики атеросклеротических осложнений. Настораживающим является тот факт, что никто из них не был осведомлен о наличии МС или СД 2 типа, а обращение к врачу было вызвано обострением подагрического артрита. Таким образом, именно перед ревматологами стоит задача выявления факторов риска сердечно-сосудистых расстройств, связанных с атеросклерозом, у больных подагрой.

## Литература

- Барскова В.Г., Елисеев М.С., Насонов Е.Л., с соавт. Синдром инсулинорезистентности у больных подагрой и его влияние на формирование клинических особенностей болезни. Тер архив – 2004 - , 5: 51-55
- Барскова В.Г., Якунина И.А., Ильиных Е.В., с соавт. К вопросу о тяжести течения женской подагры. Тер архив. Принято в печать
- Перова Н.В. Суммарный риск ИБС и показания к лечению гиперхолестеринемии (применение Европейских рекомендаций к российским условиям) // Кардиология – 1996 – С. 49 – 53
- Перова Н.В. Суммарный риск ишемической болезни сердца и показания к лечению гиперхолестеринемии. Кардиология 1996, 3: 47-53
- Насонова В.А., Барскова В.Г. Ранняя диагностика и лечение подагры – научно обоснованное требование улучшения трудового и жизненного прогноза больных. Научно-практическая ревматология 2004, 1, 5-7
- Andersson K.M., Wilson W.F., Odell P.M. et al. An updated coronary risk profile – a statement for health professionals. *Circulation*, 1991; 83:356-362
- Assman G., Cullen P., Schulte H. The Munster heart study (PROCAM). *Europ Heart J* 1998; 19 (Suppl A): A2 – A11
- Assmann G, Schulte H, Funke H, von Eckardstein A. The emergence of triglycerides as a significant independent risk factor in coronary artery disease. *Eur Heart J* 1998;19(suppl M): M8-M14.
- Austin MA, Hokanson JE, Edwards KL. Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor. *Am J Cardiol* 1998;81:7B-12B.
- Averina M., Nilssen O., Brenn T., et al. High cardiovascular mortality in Russia cannot be explain by the classical risk factors. The Archangelsk study 2000. *Eur J Epidemiol* 2003; 18: 871-878
- Berkowitz D. Gout, hyperlipidemia and diabetes interrelationships. *JAMA* 1966, 197: 77-80
- Bieber J.D., Terkeltaub R.A. On the brink of novel therapeutic options for an ancient disease. *Arthr Rheum* 2004, 50, 8: 2400-2414
- Borona E, Targer G, Alberiche M, et al. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assesment of insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2000; 23: 57-63.
- Bjartveit K., Foss O.P., Gjervig T., Lund-Larsen P.G. The cardiovascular disease study in Norwegian countries. Background and organization. *Acta Med Scand* 1979 (suppl 634)
- Chait A, Brunzell JD. Acquired hyperlipidemia (secondary dyslipoproteinemias). *Endocrinol Metab Clin North Am* 1990;19:259-78.
- Coronary heart disease: reducing the risk. The scientific background for primary and secondary prevention of coronary heart disease. A worldwide view. Intern. Atherosclerosis Society. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 1998, 8: 205 – 271
- Dessein P.H., Stanwix A.E., Shipton E.A. et al. Dislipidemia and insulin resistance in gout: sufficiently common to be considered in the evaluation and management of every patient. III. African League Against Rheumatism (AFLAR) Conference. Cape Town, South Africa, September 1999. Cape Town: Ukenza 1999.
- Engelhardt H.T., Wagner E.L. Gout, diabetes mellitus and obesity, a poorly recognized syndrome. *South Med J* 1950, 43: 51-53
- Facchini F, Ida Chen YD, Hollenbeck CB, Reaven GM. Relationship between resistance to insulin-mediated glucose uptake, urinary uric acid clearance and plasma uric acid concentration. *JAMA* 1991; 266: 3008-3011.
- Fam AG. Gout, diet, and the insulin resistance syndrome. *J Rheumatol*, 2002, Jul; 29(7):1350-1355
- Ferrannini E., Haffner S.M., Mitchel B.D., et al. Hyperinsulinaemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia*. 1991; 34: 416-422
- Gibson T., Grahame R. Gout and hyperlipidaemia. *Ann Rheum Dis* 1974, 33:298-303
- Ginter E. Cardiovascular risk factors in the former communist countries. Analysis of 40 European MONICA populations. *Eur J Epidemiol* 1995; 11:199-205
- Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, et al High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease: four prospective American studies. *Circulation* 1989; 79: 8-15.
- Graham R., Scott J.T. Clinical survey of 354 patients with gout. *Ann Rheum Dis* 1970, 29: 461-468
- Grundy SM. Hypertriglyceridemia, atherogenic dyslipidemia, and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol*1998;81:18B-25B.
- Gutman A.B. Views on the pathogenesis and management of primary gout – 1971. *J Bone Joint Surg* 1972; 54A: 357-372.
- Haffner SM, Gonzalez C, Miettinen H et al. A prospective analysis of the HOMA model: the Mexico City Diabetes Study. *Diabetes Care* 1996; 19: 1138-1141.
- Klag MJ, Ford DE, Mead LA, et al. Serum cholesterol in young men and subsequent cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1993; 328: 313-8.
- Kuulasmaa K., Tunstall-Pedoe H., Dobson A., et al. Estimation of contribution of changes in classic risk factors to trends in coronary-event rates across the WHO MONICA project population. *Lancet* 2000; 355: 675-687
- Masanori E, Yoshiki N, Kiyoshi M, Yoshikazu H et al. Homeostasis model assessment as a clinical index of insulin resistance in type 2 diabetic patients treated with sulfonylureas. *Diabetes Care* 1999; 22: 818-822.
- Mayne J.G. Pathological study of the renal lesions found in 27 patients with gout. *Ann Rheum Dis* 1956; 15: 61-62.
- National Cholesterol Education Program. Third report of the expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. (Adult Treatment Panel III), NIH Pub. No. 092-5215. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute, 2002.
- Phillips NR, Havel RJ, Kane JP. Levels and interrelationships of serum and lipoprotein cholesterol and triglycerides: association with adiposity and the consumption of ethanol, tobacco, and beverages containing caffeine. *Arteriosclerosis* 1981;1:13-24.
- Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary prevention. *Europ Heart J* 1998 , vol 19: 1434 -1503
- Puska P., Matilainen T., Jousilahti P., et al. Cardiovascular risk factors in the Republic of Karelia, Russia, and the North Karelia, Finland. *Int J Epidemiol* 1993; 22: 1048-1055.
- Radic M.T., Valkenburg H.A., Davidson R.T. et al. Observations on the natural history of hyperuricemia and gout. I. An eighteen-year follow-up of nineteen gouty families. *Am J Med* 1964; 37: 862-871.
- Rodnan G.P. A gallery of gout. *Arthritis Rheum* 1968; 4: 520-528
- Schaefer EJ, Lamon-Fava S, Ordovas JM, Cohn SD, Schaefer MM, Castelli WP, Wilson PWF. Factors associated with low and elevated plasma high density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein A-I levels in the Framingham Offspring Study. *J Lipid Res* 1994;35:871-82.
- Seidell J. Obesity in Europe. *Obes Res* 1995 Sep; 3 Suppl 2: 89s-93s).
- Shalnova S., Shestov D., Ekelund L-G., et al. Blood pressure and heart rate rpsone during exercise in men and women in the USA and Russia lipid research clinics prevalence study. *Atherosclerosis* 1996; 122: 47-57
- Stone NJ. Secondary causes of hyperlipidemia. *Med ClinNorth Am* 1994;78:117-41.
- Takahashi S., Moriwaki Y., Tsutsumi Z. et al.. Increased visceral fat accumulation further aggravates the risk of insulin resistance in gout. *Metabolism* 2001; Apr. 50(4): 393- 398.
- Vazquez-Mellado J., Garsia C.G., Vazquez S.G. et al Metabolic syndrome and ischemic heart disease in gout. *J Clin Rheum* 2004, 3 (10), 105-109
- Wallace, SL, Robinson, H, Masi, AT, et al. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout. *Arthritis Rheum* 1977; 20:895.
- Weiss T.E., Segaloff A. Gouty arthritis and Gout. Springfield, Ill, Thomas, 1959, 74
- Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97:1837-47.
- Wyngaarden JB, Kelley WN, eds. Gout and Hyperuricemia. London: Grune & Stratton; 1976. 270-283.