BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2023-153

Обзорная статья / Review article

Рациональный выбор терапии у больных сахарным диабетом 2-го типа при сопутствующей подагре

Т.С. Паневин[1], https://orcid.org/0000-0002-5290-156X, tarasel@list.ru
В.В. Салухов[2]✉, https://orcid.org/0000-0003-1851-0941, vlasaluk@yandex.ru
Д.М. Реут[2], https://orcid.org/0009-0009-4080-8753, 020588dina@mail.ru
[1] Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34а
[2] Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

Резюме
Сахарный диабет 2-го типа (СД2) и подагра в настоящее время являются распространенной и актуальной проблемой. Оба заболевания развиваются в результате метаболических нарушений, обязательным компонентом которых является повышение уровня определенного биохимического показателя – глюкозы при СД2 и мочевой кислоты при подагре. Обе нозологии характеризуются хроническим прогрессирующим течением при отсутствии лечения, потенцируя развитие более раннего и тяжелого поражения сосудистого русла, и, соответственно, увеличивают риск смерти. Целью терапии является достижение определенных целевых показателей, зависящих в обоих случаях от «запущенности» заболевания, а также других факторов. Взаимосвязь нарушений пуринового обмена и СД2 показана по результатам многих крупных исследований. С учетом роста встречаемости как подагры, так и СД2, а также обращая внимание на то, что большинство таких пациентов являются коморбидными, актуальным становится вопрос о персонификации терапии при данных заболеваниях на основе оценки сердечно-сосудистого риска и сопутствующей патологии, поэтому необходимо учитывать влияние назначаемой терапии на сопутствующие заболевания. Появление новых групп сахароснижающих препаратов с принципиально иным механизмом действия актуализирует необходимость учета их влияния на пуриновый обмен. В настоящем обзоре представлены современные данные о механизмах действия и влиянии на мочевую кислоту основных групп сахароснижающих препаратов, используемых в рутинной клинической практике, что, по мнению авторов, позволит обеспечить персонифицированный подход к ведению пациентов с СД2 и сопутствующей подагрой. Большинство препаратов в целом оказывает положительное влияние на уратный обмен, что обусловлено прямым или косвенным влиянием на инсулинорезистентность, а в некоторых случаях – специфическим механизмом действия препарата.

Ключевые слова: гиперурикемия, сахароснижающая терапия, мочевая кислота, гипергликемия, коморбидность, персонификация

Для цитирования: Паневин Т.С., Салухов В.В., Реут Д.М. Рациональный выбор терапии у больных сахарным диабетом 2-го типа при сопутствующей подагре. *Медицинский совет.* 2023;17(9):96–103. https://doi.org/10.21518/ms2023-153.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Rational choice of therapy in patients with diabetes mellitus type 2 with concomitant gout

Taras S. Panevin[1], https://orcid.org/0000-0002-5290-156X, tarasel@list.ru
Vladimir V. Salukhov [2]✉, https://orcid.org/0000-0003-1851-0941, vlasaluk@yandex.ru
Dina M. Reut[2], https://orcid.org/0009-0009-4080-8753, 020588dina@mail.ru
[1] Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34a, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia
[2] Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Academician Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia

Abstract
Diabetes mellitus type 2 (DM2) and gout develop as a result of metabolic disorders; an obligatory component of both diseases is an increase in the level of a certain biochemical indicator – glucose in DM2 and uric acid in gout. Both nosologies are characterized by a chronic progressive course in the absence of treatment, and the goal of therapy is to achieve certain targets that depend in both cases on the "neglect" of the disease, as well as other factors. The relationship of disorders of purine metabolism and DM2 is shown by the results of large number of clinical studies. Taking into account the increasing incidence of both gout and DM2, paying attention to the fact that most of these patients are comorbid, the question of personification of therapy for these diseases is relevant. This review presents up-to-date data on the mechanisms of action and

© Паневин Т.С., Салухов В.В., Реут Д.М., 2023

the effect on purine metabolism of the main groups of hypoglycemic drugs. Most drugs generally have a positive effect on urate metabolism, which is due to a direct or indirect effect on insulin resistance, and in some cases a specific mechanism of action of the drug.

Keywords: hyperuricemia, antihypertensive therapy, uric acid, hyperglycemia, comorbidity, personification

For citation: Panevin T.S., Salukhov V.V., Reut D.M. Rational choice of therapy in patients with diabetes mellitus type 2 with concomitant gout. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(9):96–103. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2023-153.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Взаимосвязь сахарного диабета 2-го типа (СД2) и подагры является актуальным научно-практическим вопросом [1, 2]. Оба заболевания развиваются в результате метаболических нарушений, обязательным компонентом обоих заболеваний является повышение уровня определенного биохимического показателя – глюкозы при СД2 и мочевой кислоты (МК) при подагре. Оба заболевания характеризуются хроническим прогрессирующим течением в отсутствии лечения, а целью терапии является достижение определенных целевых показателей, которые должны быть персонализированы на основе оценки сердечно-сосудистого риска и сопутствующей патологии.

Основным клиническим отличием подагры от СД2 является более выраженная симптоматика, что делает подагру своеобразной верхушкой «метаболического айсберга», который позволяет вовремя верифицировать не только нарушение обмена пуринов, но и нередко – нарушения углеводного и липидного обменов, а также маскированную артериальную гипертензию и другие сердечно-сосудистые заболевания. Так, в одном из исследований, включавшем более 400 пациентов с подагрой, было отмечено, что в 90% случаев у пациента сначала обнаруживалась подагра и лишь затем другие компоненты метаболического синдрома [3]. Справедливо отметить, что подагра не входит в большинство известных критериев метаболического синдрома (МС), однако гиперурикемия (ГУ) присутствует у большинства пациентов с МС [4].

Взаимосвязь нарушений пуринового обмена и СД2 показана по результатам крупных исследований, в которых отмечено, что распространенность СД2 у лиц с ГУ выше, но, что более важно, еще выше распространенность СД2 при подагре даже в сравнении с ГУ без подагры. По данным исследования NHANES 2007–2008 гг., распространенность СД при подагре составила 26,9%, в то время как при асимптоматической ГУ – 12,2% [5], а по результатам NHANES III вероятность наличия СД2 у пациентов с подагрой в 3 раза выше в сравнении с остальной популяцией (33,1%, 95% ДИ 28,8–41,4 vs 10,8%, 95% ДИ 9,9–11,8) [6].

В то же время при прогрессировании СД2 в отсутствии лечения распространенность ГУ и подагры возрастает лишь до определенного предела, после которого парадоксально начинает снижаться [7]. Это обусловлено формированием глюкозурии на фоне нарастания гипергликемии выше 10–12 ммоль/л, что активирует работу уратного транспортера GLUT9, способствующего выведению мочевой кислоты в просвет почечного канальца с одновременным обратным захватом глюкозы.

Важным итогом, который также объединяет СД2 и подагру, является их влияние на увеличение числа неблагоприятных исходов и сердечно-сосудистой смертности. Так, повышение уровня МК сыворотки на 1 мг/дл увеличивало смертность от ИБС на 12% [8]. В другом крупном исследовании, включившим 45 224 человека, пациенты с СД (43,6%) имели более высокую сердечно-сосудистую смертность по сравнению с лицами без нарушений углеводного обмена (8,9% против 6,0%, ОР 1,38, 95% ДИ 1,26–1,52), более высокую общую смертность (14,3% против 9,9%, ОР 1,40, 95% ДИ 1,30–1,51) и более высокий риск госпитализации по поводу сердечной недостаточности (9,4% против 5,9%, ОР 1,33, 95% ДИ 1,18–1,50) [9].

В основе подагры, в отличии от СД2, лежит как метаболическое нарушение (ГУ), так и острая воспалительная реакция (подагрический приступ), который развивается при активации воспалительных процессов в клетках моноцитарно-макрофагальной системы под действием кристаллов моноурата натрия и сопровождается увеличением выработки интерлейкина 1β (ИЛ-1β) [10].

Ввиду роста встречаемости как СД2, так и подагры, часто ассоциированных между собой, необходимо учитывать влияние назначаемой терапии на сопутствующие заболевания и персонифицировать ее цели в зависимости от клинической ситуации [11]. Появление новых групп сахароснижающих препаратов с принципиально иным механизмом действия актуализирует необходимость учета их влияния на пуриновый обмен. В настоящее время существуют рекомендации, которые помогают оптимизировать терапию, например, артериальной гипертензии при наличии сопутствующих СД2, бронхиальной астмы, подагры [12], также хорошо разработана лечебная тактика при СД2 и хронической болезни почек [13], однако при ассоциации СД2 и нарушений пуринового обмена нет отечественных протоколов, посвященных персонификации терапии, что и послужило причиной написания данного обзора.

В настоящем обзоре представлены современные данные о механизмах действия и влиянии на мочевую кислоту основных групп сахароснижающих препаратов (*табл.*), используемых в рутинной клинической практике, что, по мнению авторов, позволит обеспечить персонифицированный подход к ведению пациентов с СД2 и сопутствующей подагрой.

● ***Таблица.*** Влияние основных групп сахароснижающих препаратов на пуриновый обмен и механизм реализации данного эффекта

● ***Table.*** The influence of the main groups of hypoglycemic drugs to purine metabolism and the mechanism of realization of this effect

Группа	Влияние на уровень мочевой кислоты	Механизм
Бигуаниды (метформин)	Снижение	Активация AMPK, снижение ТГ
Тиазолидиндионы	Снижение	Активация PPAR, снижение ТГ
Производные сульфонилмочевины	Повышение	↑ инсулина, ↑ ксантиноксидазы
Глиниды	Повышение	↑ инсулина, ↑ ксантиноксидазы
Агонисты рГПП-1	Снижение (вероятно)	Снижение массы тела
Ингибиторы ДПП-4	Снижение	↓ аденозиндезаминазы
Ингибиторы НГЛТ-2	Снижение	Активация GLUT9
Инсулины	Повышение	↑ ксантиноксидазы

МЕХАНИЗМЫ ВЛИЯНИЯ САХАРОСНИЖАЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ НА МОЧЕВУЮ КИСЛОТУ

Метформин является единственным представителем группы бигуанидов и на сегодняшний день сохраняет роль стартового препарата для лечения СД2, при отсутствии противопоказаний является обязательным при комбинированной сахароснижающей терапии [14]. Несмотря на более чем 60-летний опыт применения препарата, до последнего десятилетия полный механизм действия был не совсем понятен. Согласно современным представлениям основной мишенью воздействия метформина является мембрана митохондрий, в которой под действием препарата блокируется один из комплексов цепи переноса электронов («дыхательной цепи»), что приводит к нарушению синтеза АТФ и накоплению аденозинмонофосфата (АМФ). Избыток АМФ активирует соответствующую протеинкиназу (АМФ-активируемая протеинкиназа, AMPK). При активации AMPK, помимо основных эффектов препарата, реализуется два, особенно важных для подагры: во-первых, угнетается сигнальный путь mTOR (mammarian targen of rapamycin), который влияет, в частности, на ядерный фактор каппа B (NF-κB). Активация NF-κB приводит к увеличению образования ИЛ-1β – основного цитокина подагрического воспаления [15]. Во-вторых, активация AMPK приводит к угнетению синтазы жирных кислот, что в конечном итоге уменьшает и образование МК.

В голландском исследовании среди 89 пациентов в межприступном периоде подагры и 89 человек контрольной группы показано, что моноциты *ex vivo* от пациентов с подагрой демонстрируют более высокую экспрессию генов пути mTOR под действием кристаллов МУН *in vitro*, а при воздействии на mTOR рапамицином или метформином отмечалось ингибирующее влияние на гибель моноцитов. В этих же моноцитах наблюдалось значимое ингибирование NF-κB, а также снижение уровней ИЛ-1β, ИЛ-6, фактора некроза опухоли-α (ФНО-α) и моноцитарного хемоаттрактантного белка 1 (MCP-1) [16].

В отечественном исследовании среди 30 пациентов с подагрой, находившихся в межприступном периоде, не имеющих СД2, прием метформина в дозе 1500 мг/сут в течение 1 года сопровождался снижением МК в крови с 569,5 ± 109,5 до 442,8 ± 107,4 мкмоль/л ($p < 0,01$), при этом нормальный уровень МК был достигнут у 11 человек [17]. Отмечалось также значимое уменьшение концентраций инсулина, ЛПНП, триглицерида и индекса HOMA.

Таким образом, метформин оказывает влияние как на уровень МК, так и на само подагрическое воспаление, что делает его в отсутствии противопоказаний крайне желательным для применения у пациентов с СД2 и сопутствующей подагрой. К сожалению, метформин имеет ограничения при сопутствующей хронической болезни почек (ХБП), что является актуальным для пациентов с подагрой, у которых в отсутствии адекватного лечения возможно развитие уратной нефропатии [14].

Тиазолидиндионы – агонисты PPAR-γ рецепторов (γ-рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом) так же, как и метформин, способны влиять на инсулинорезистентность. Их применение на сегодняшний день ограничено из-за выявленного неблагоприятного влияния на задержку жидкости, которая может иметь негативные последствия у пациентов с ХСН [18]. Однако этот эффект имеет дозозависимый характер, и появление фиксированной и безопасной по выбранным дозам комбинации алоглиптина с пиоглитазоном позволяет не только минимизировать нежелательные явления последнего, но и получить серьезные преимущества в виде снижения инсулинорезистентности, объема висцерального жира, активности провоспалительных и протромботических факторов с последующим улучшением функции эндотелия сосудов [19].

Уратснижающие эффекты тиазолидиндионов были отмечены в нескольких исследованиях. В исследовании 68 пациентов с СД2 после назначения 7,5–30 мг/сут пиоглитазона в течение 12 нед. показана значимая динамика МК в крови с 6,87 ± 0,73 до 5,9 ± 0,77 мг/дл в группе пациентов с исходным уровнем МК более 6,0 мг/дл ($n = 19$), что коррелировало с уменьшением уровня инсулина и индекса HOMA-IR [20]. В другом исследовании среди 40 пациентов с СД2 отмечено снижение уровня триглицеридов через 12 нед. терапии росиглитазоном 4 мг/сут на 19%, а также на 33% после 12 нед. комбинированной терапии росиглитазоном 4 мг/сут + фенофибрат 200 мг/сут. Динамики уровня МК в данном исследовании не обнаружено, при исходном содержании в крови 4,41 ± 1,1 мг/дл. Отсутствие снижения уровня МК могло быть также обусловлено урикозурическим эффектом гипергликемии – исходный уровень HbA1c составил 9,95 ± 9,7% [21].

Одним из перспективных препаратов из группы тиазолидиндионов может быть архалофенат, изначально разрабатываемый как сахароснижающий препарат, у которого впоследствии были выявлены урикозурические свойства за счет специфического влияния на некоторые уратные транспортеры [22].

Препараты сульфонилмочевины (ПСМ) и глиниды используются для лечения СД2 сравнительно давно. Несмотря на выраженные гипогликемические эффекты у ПСМ, доступность современных пролонгированных форм, более удобных для применения пациентом, механизм действия препаратов в обеих групп сопряжен с увеличением продукции инсулина [23].

Избыток инсулина как в рамках инсулинорезистентности, так и под влиянием экзогенных факторов приводит к увеличению синтеза ксантиноксидазы в печени и, соответственно, повышению образования мочевой кислоты. Кроме того, возможное увеличение массы тела на фоне гиперинсулинемии может также негативно отражаться на уровне МК. В связи с этим применение данных препаратов у пациентов с сопутствующей подагрой, вероятно, следует рассматривать в последнюю очередь в случае недостаточно эффективного контроля гликемии при использовании стандартных комбинаций сахароснижающих препаратов [24].

Отдельно следует отметить, что хотя применение экзогенного инсулина должно приводить к схожим эффектам в отношении пуринового обмена, вопрос его влияния на пуриновый обмен носит второстепенный характер, поскольку, согласно алгоритмам специализированной помощи, при СД2 препарат будет назначен в большинстве случаев только при предшествующей неэффективности комбинированной таблетированной терапии.

Ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа (иНГЛТ2) представляют собой относительно новую перспективную группу препаратов, применение которых менее чем за 10 лет вышло за рамки диабетологии и оказалось востребованным у кардиологических и нефрологических пациентов. В настоящее время отдельные препараты данной группы (например, эмпаглифлозин и дапаглифлозин) имеют чрезвычайно убедительную доказательную базу эффективного применения у пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной и сохраненной фракцией выброса, а также у больных при ХБП [25]. В обоих случаях наличие сопутствующего СД2 не является обязательным критерием.

Влияние данной группы сахароснижающих препаратов на пуриновый обмен показано наиболее широко и представлено результатами двух метаанализов. В первом метаанализе 62 РКИ среди 34 941 пациента, получавших иНГЛТ-2 в рамках монотерапии или в комбинации с другими сахароснижающими препаратами в течение не менее 1 мес., в сравнении с плацебо или активной группой контроля отмечено общее снижение уровня МК на 37,73 мкмоль/л (95% ДИ [-40,51, -34,95]) [26]. В другой метаанализ было включено 31 исследование с продолжительностью наблюдения не менее 12 нед., также были показаны схожие результаты [27].

Важной особенностью терапии ингибиторами SGLT2 является снижение риска развития новых случаев подагры у пациентов с СД2. Так, в субанализах исследований EMPA-REG OUTCOME и CANVAS было продемонстрировано, что применение эмпаглифлозина и канаглифлозина сопровождалось значимым снижением манифестации подагры с последующей инициацией специфической уратснижающей терапии по сравнению с группой плацебо [28, 29].

В основе уратснижающего эффекта этого класса препаратов лежит гиперактивация уратного транспортера GLUT9, которая происходит в ответ на блок SGLT2 при применении глифлозинов. Как было указано выше, активация GLUT9 способствует частичному уменьшению глюкозурии, обусловленной блокадой SGLT2, однако это приводит к урикозурическому эффекту [30]. И хотя средние показатели снижения мочевой кислоты не имеют такой выраженный характер, как при назначении традиционной уратснижающей терапии, данный эффект характерен для всех препаратов иНГЛТ-2. Новое зарегистрированное показание для дапаглифлозина – профилактика прогрессирования хронической болезни почек – позволяет назначать данный препарат у пациентов с ХБП даже в отсутствии СД2, что в отдельных случаях у больных с подагрой может оказаться полезным с точки зрения компенсации нарушений пуринового обмена.

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (арГПП-1) также являются очень перспективной группой препаратов с выраженным сахароснижающим действием и дополнительными положительными метаболическими эффектами на сердечно-сосудистую систему и массу тела. Применение арГПП-1 в настоящее время лимитировано высокой стоимостью. Другим относительным ограничением является инъекционная форма препарата, однако наличие пролонгированных молекул, требующих введения лишь 1 раз в неделю, а также недавняя регистрация пероральной формы семаглутида могут способствовать улучшению комплаентности.

К сожалению, несмотря на выраженные метаболические эффекты, влияние арГПП-1 на пуриновый обмен ограничено лишь несколькими исследованиями, оценивающими колебания мочевой кислоты лишь за короткий срок применения. Метаанализ 17 исследований [31] показал в целом значимое снижение уровня МК на фоне применения арГПП-1 (-0,341 ± 0,063 нг/дл, $p < 0,001$), однако их применение не имело значимых различий по сравнению с назначением плацебо ($p = 0,079$) и не было более выражено, чем у сахароснижающих препаратов из других групп. Перспективными направлениями исследований в данной группе сахароснижающих препаратов может быть изучение динамики МК и течения подагры при длительном применении, сопровождающееся выраженным снижением массы тела, поскольку в период активного снижения массы тела отмечается повышение уровня МК, а в долгосрочной перспективе отмечается достижение

более низких показателей МК по сравнению с исходным уровнем. Данные результаты были отмечены у пациентов с подагрой, подвергавшихся бариатрическому лечению морбидного ожирения [32].

Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (иДПП4, глиптины) по-прежнему широко используются в эндокринологической практике. К их основным преимуществам относятся невысокая стоимость, что частично обусловлено наличием аналогов, существованием фиксированных комбинаций с метформином, а также возможностью применения у пациентов с выраженным снижением скорости клубочковой фильтрации вплоть до ХБП 5-й стадии включительно [33]. Помимо основного сахароснижающего эффекта, ДПП4 ассоциирована с аденозиндезаминазой – ферментом, регулирующим одну из реакций катаболизма аденозина в мочевую кислоту [34]. Таким образом, ингибирование ДПП4 может приводить к снижению мочевой кислоты.

Наибольшее количество работ по влиянию на обмен мочевой кислоты представлено в основном у линаглиптина, в химической формуле которого имеется пуриновая структура, и которая, как предполагается, может оказывать ингибирующее действие на ксантиноксидазу. В исследовании среди 26 пациентов с СД 2, у которых сывороточной уровень МК был равен или превышал нижний предел нормальных значений, на фоне назначения линаглиптина в дозе 5 мг/сут в течение 24 нед. было показано значимое снижение МК крови с 5,5 ± 1,2 мг/дл до 5,1 ± 1,2 ($p < 0,05$) [35].

УРАТСНИЖАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ

Уратснижающая терапия назначается по показаниям больным с сахарным диабетом 2-го типа и подагрой безотносительно сахароснижающих препаратов. С учетом нередкого снижения почечной функции у больных сахарным диабетом особое внимание перед выбором уратснижающей терапии необходимо уделить оценке рСКФ и стадии ХБП [36].

Аллопуринол является препаратом первой линии терапии, который представляет собой ингибитор ксантиноксидазы (КО), являющийся пиразолопиримидином, аналогом гипоксантина. Он назначается с низких доз (100 мг/сут) с медленной титрацией каждые две недели до достижения целевого уровня мочевой кислоты (менее 360 мкмоль/л).

В случае достижения целевых значений после 6 мес. лечения назначается поддерживающая доза аллопуринола – 100 мг/сут. При СКФ менее 40 мл/мин аллопуринол назначается в дозе не более 100 мг/сут, а менее 10 мл/мин – 100 мг суммарно в течение 3 сут., поскольку применение более высокой дозы препарата может усугубить течение ХБП. При недостижении целевых показателей мочевой кислоты в сыворотке крови, а также при выраженных нарушениях функции печени, гемохроматозе и непереносимости аллопуринола назначается препарат второй линии терапии фебуксостат. Фебуксостат (Фебуксостат-СЗ®, НАО «Северная звезда») представляет собой селективный непуриновый ингибитор ксантиноксидазы, производное 2-арилтиазола, влияние которого минимально в отношении других ферментов, вовлеченных в пуриновый и пиримидиновый обмен. Стартовая доза фебуксостата составляет 80 мг/сут, и если в течение 1 мес. уровень мочевой кислоты не снижается до целевых значений, доза препарата увеличивается до 120 мг/сут. При этом в отличии от аллопуринола фебуксостат не титруется в зависимости от почечной функции, поскольку его применение не оказывает влияние на прогрессирование ХБП (но назначается при СКФ > 30 мл/мин). Также представляется важным отметить более высокую продолжительность действия и биодоступность фебуксостата по сравнению с аллопуринолом, а также его меньшую токсичность. Помимо этого, не требуется коррекции дозы фебуксостата у лиц пожилого возраста [37].

Противопоказаниями к назначению фебуксостата являются непереносимость препарата, а также наличие у пациента ХСН и ИБС. Несмотря на подобные противопоказания, уточненные данные сравнительного изучения фебуксостата и аллопуринола демонстрируют отсутствие разницы в частоте неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов при их применении при рандомизированных проспективных длительных многоцентровых исследованиях [38, 39].

У пациентов без подагры, но с бессимптомной ГУ, в соответствии с консенсусом Европейского общества кардиологов (ESC) 2018 г. и Российского кардиологического общества (РКО) 2020 г., высокий кардиоваскулярный риск пациента при гиперурикемии > 360 мкмоль/л подразумевает назначение уратснижающей терапии при целевом уровне мочевой кислоты в сыворотке крови 300 мкмоль/л и ниже. При этом необходимо исходить из того, что больной сахарным диабетом 2-го типа относится к пациентам высокого кардиоваскулярного риска. В этом случае необходимо рассмотреть терапию аллопуринолом с титрацией до 300–600 мг/сут с лечением до достижения цели (300 мкмоль/л и ниже). В случае недостижения целевого уровня мочевой кислоты у пациентов высокого кардиоваскулярного риска с ГУ предусмотреть комбинированную терапию аллопуринолом и препаратом с урикозурическим действием (пробенецид, бензбромарон, этамид).

Значительный интерес представляет вопрос комбинации у больных СД2 препаратов первой и второй линии с ингибиторами НГЛТ2 с учетом их устойчивого урикозурического действия, однако достаточность и польза такой комбинации требует проведения отдельных исследований как в когорте больных подагрой, так и при ассоциации СД2 и ГУ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Большинство сахароснижающих препаратов в целом оказывает положительное влияние на уратный обмен, что обусловлено прямым или косвенным влиянием на инсулинорезистентность, а в некоторых случаях

специфическим механизмом действия препарата. В качестве наиболее рационального алгоритма терапии СД2 с учетом сопутствующей подагры авторы предлагают использование в качестве первого препарата метформин, а при его недостаточной эффективности – добавление вторым препаратом ингибитора НГЛТ2. При недостаточной эффективности следует рассмотреть применение иДПП4 или арГПП-1 в зависимости от сопутствующих заболеваний. У пациентов с подагрой, по возможности, рекомендовано избегать назначения стимуляторов секреции инсулина и необходимо предусмотреть назначение специфической уратснижающей терапии. Главенствующим принципом уратснижающей терапии является достижение целевых значений концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови, для чего используются препараты первой и второй линии – аллопуринол и фебуксостат.

Поступила / Received 18.04.2023
Поступила после рецензирования / Revised 04.05.2023
Принята в печать / Accepted 04.05.2023

Список литературы / References

1. Желябина О.В., Елисеев М.С., Глухова С.И., Чикина М.Н., Паневин Т.С. Факторы риска развития сахарного диабета 2-го типа у пациентов с подагрой: результаты проспективного исследования. *Современная ревматология.* 2022;(1):52–59. https://doi.org/10.14412/1996-7012-2022-1-52-59.
   Zhelyabina O.V., Eliseev M.S., Glukhova S.I., Chikina M.N., Panevin T.S. Risk factors for type 2 diabetes mellitus in patients with gout: results from a prospective study. *Sovremennaya Revmatologiya.* 2022;(1):52–59. (In Russ.) https://doi.org/10.14412/1996-7012-2022-1-52-59.
2. Желябина О.В., Елисеев М.С., Чикина М.Н., Паневин Т.С. Оценка риска развития сахарного диабета 2-го типа у пациентов с подагрой на основе шкалы FINDRISC. *Сахарный диабет.* 2021;(6):521–528. https://doi.org/10.14341/DM12804.
   Zhelyabina O.V., Eliseev M.S., Chikina M.N., Panevin T.S. Assessment of the risk of developing type 2 diabetes mellitus in patients with gout based on the FINDRISC scale. *Diabetes Mellitus.* 2021;(6):521–528. (In Russ.) https://doi.org/10.14341/DM12804.
3. Hernández-Cuevas C.B., Roque L.H., Huerta-Sil G., Rojas-Serrano J., Escudero A., Perez L.L. et al. First acute gout attacks commonly precede features of the metabolic syndrome. *J Clin Rheumatol.* 2009;15(2):65–67. https://doi.org/10.1097/RHU.0b013e31819c0dba.
4. Reaven P. Metabolic syndrome. *J Insur Med.* 2004;36(2):132–142. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15301226.
5. Zhu Y., Pandya B.J., Choi H.K. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: The National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2008. *Arthritis Rheum.* 2011;63(10):3136–3141. https://doi.org/10.1002/art.30520.
6. Choi H.K., Ford E.S., Li C., Curhan G. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with gout: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum.* 2007;57(1):109–115. https://doi.org/10.1002/art.22466.
7. Bruderer S.G., Bodmer M., Jick S.S., Meier C.R. Poorly controlled type 2 diabetes mellitus is associated with a decreased risk of incident gout: a population-based case-control study. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(9):1651–1658. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205337.
8. Kim S.Y., Guevara J.P., Kim K.M., Choi H.K., Heitjan D.F., Albert D.A. Hyperuricemia and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010;62(2):170–180. https://doi.org/10.1002/acr.20065.
9. Cavender M.A., Steg P.G., Smith S.C.Jr., Eagle K., Ohman E.M., Goto S. et al. Impact of Diabetes Mellitus on Hospitalization for Heart Failure, Cardiovascular Events, and Death: Outcomes at 4 Years From the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry. *Circulation.* 2015;132(10):923–931. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014796.
10. Елисеев М.С., Елисеева М.Е. Современные аспекты патогенеза и коррекции гиперурикемии, а также ассоциированных с ней состояний. *Эффективная фармакотерапия.* 2019;(8):32–40. https://doi.org/10.33978/2307-3586-2019-15-8-32-40.
    Eliseev M.S., Eliseeva M.E. Modern aspects of pathogenesis and correction of hyperuricemia and associated conditions. *Effective Pharmacotherapy.* 2019;(8):32–40. (In Russ.) https://doi.org/10.33978/2307-3586-2019-15-8-32-40.
11. Салухов В.В., Калинина Л.В., Кацельник Е.Ю. Гиперурикемия и ее роль в развитии некоторых сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2-го типа. *Medline.ru.* 2018;19:800–818. Режим доступа: http://www.medline.ru/public/art/tom19/sample_art.phtml?n_art=59&n_tom=19&lng=eng.
    Salukhov V.V., Kalinina L.V., Katselnik E.Yu. Hyperuricemia and its role in the development of cardiovascular diseases and type 2 diabetes. *Medline.ru.* 2018;19:800–818. (In Russ.) Available at: http://www.medline.ru/public/art/tom19/sample_art.phtml?n_art=59&n_tom=19&lng=eng.
12. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020;(3):3786. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
    Kobalava Z.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V., Shlyakhto E.V., Arutyunov G.P., Baranova E.I. et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;(3):3786. (In Russ.) https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
13. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Шамхалова М.Ш., Сухарева О.Ю., Галстян Г.Р. и др. Сахарный диабет 2-го типа у взрослых. *Сахарный диабет.* 2020;(S2):1–103. Режим доступа: https://www.dia-endojournals.ru/jour/article/view/12507.
    Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu., Shamkhalova M.S., Sukhareva O.Yu., Galstyan G.R. et al. Diabetes mellitus type 2 in adults. *Diabetes Mellitus.* 2020;(S2):1–103. (In Russ.) Available at: https://www.dia-endo-journals.ru/jour/article/view/12507.
14. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Мокрышева Н.Г., Викулова О.К., Галстян Г.Р. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 10-й выпуск. *Сахарный диабет.* 2021;(1S):1–148. https://doi.org/10.14341/DM12802.
    Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu., Mokrysheva N.G., Vikulova O.K., Galstyan G.R. et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. 10th edition. *Diabetes Mellitus.* 2021;(1S):1–148. (In Russ.) https://doi.org/10.14341/DM12802.
15. Елисеев М.С., Паневин Т.С., Желябина О.В., Насонов Е.Л. Перспективы применения метформина у пациентов с нарушением уратного обмена. *Терапевтический архив.* 2021;93(5):628–634. https://doi.org/10.26442/00403660.2021.05.200795.
    Eliseev M.S., Panevin T.S., Zhelyabina O.V., Nasonov E.L. Advantages of the use of metformin in patients with impaired uric acid metabolism. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2021;93(5):628–634. (In Russ.) https://doi.org/10.26442/00403660.2021.05.200795.
16. Vazirpanah N., Ottria A., van der Linden M., Wichers C.G.K., Schuiveling M., van Lochem E. et al. mTOR inhibition by metformin impacts monosodium urate crystal–induced inflammation and cell death in gout: a prelude to a new add-on therapy? *Ann Rheum Dis.* 2019;78(5):663–671. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-214656.
17. Барскова В.Г., Елисеев М.С., Кудаева Ф.М., Александрова Е.Н., Волков А.В., Насонова В.А., Насонов Е.Л. Влияние метформина на течение подагры и инсулинорезистентность. *Клиническая медицина.* 2009;(7):41–46. Режим доступа: https://elibrary.ru/item.asp?id=12805828.
    Barskova V.G., Eliseev M.S., Kudaeva F.M., Aleksandrova E.N., Volkov A.V., Nasonova V.A., Nasonov E.L. Effect of metformine on the clinical course of gout and insulin resistance. *Clinical Medicine (Russian Journal).* 2009;(7):41–46. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/item.asp?id=12805828.
18. Мкртумян А.М., Белолипецкий Я.А. Тандем алоглиптина и пиоглитазона – новый союз в борьбе с сахарным диабетом 2-го типа. *Эффективная фармакотерапия.* 2021;(31):18–36. https://doi.org/10.33978/2307-3586-2021-17-31-18-36.
    Mkrtumyan A.M., Belolipetsky Y.A. Tandem of alogliptin and pioglitazone is a new alliance in the fight against diabetes. *Effective Pharmacotherapy.* 2021;(31):18–36. (In Russ.) https://doi.org/10.33978/2307-3586-2021-17-31-18-36.
19. Салухов В.В., Ковалевская Е.А. Переосмысление роли пиоглитазона в современной диабетологии с позиции его кардиоренопротективных свойств. *Медицинский совет.* 2022;(10):10–21. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-10-10-21.
    Salukhov V.V., Kovalevskaya E.A. Rethinking the role of pioglitazone in modern diabetology as a cardiorenoprotective agent. *Meditsinskiy Sovet.*

2022;(10):10–21. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-10-10-21.
20. Kutoh E., Hori T. Effect of Pioglitazone on Serum Uric Acid Levels in Newly Diagnosed, Drug-Naïve Patients with Type 2 Diabetes. *Endocr Res*. 2012;38(3):151–159. https://doi.org/10.3109/07435800.2012.745128.
21. Seber S., Ucak S., Basat O., Altuntas Y. The effect of dual PPAR α/γ stimulation with combination of rosiglitazone and fenofibrate on metabolic parameters in type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clinical Pract*. 2006;71(1):52–58. https://doi.org/10.1016/j.diabres.2005.05.009.
22. Poiley J., Steinberg A.S., Choi Y.J., Davis C.S., Martin R.L., McWherter C.A., Boudes P.F. Arhalofenate Flare Study Investigators. A randomized, double-blind, active- and placebo-controlled efficacy and safety study of arhalofenate for reducing flare in patients with gout. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(8):2027–2034. https://doi.org/10.1002/art.39684.
23. Hussain A., Latiwesh O.B., Ali F., Younis M.Y.G., Alammari J.A. Effects of Body Mass Index, Glycemic Control, and Hypoglycemic Drugs on Serum Uric Acid Levels in Type 2 Diabetic Patients. *Cureus*. 2018;10(8):e3158. https://doi.org/10.7759/cureus.3158.
24. Athinarayanan S.J., Adams R.N., Hallberg S.J., McKenzie A.L., Bhanpuri N.H., Campbell W.W. et al. Long-Term Effects of a Novel Continuous Remote Care Intervention Including Nutritional Ketosis for the Management of Type 2 Diabetes: A 2-Year Non-randomized Clinical Trial. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:348. https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00348.
25. Халимов Ю.Ш., Рубцов Ю.Е., Салухов В.В., Агафонов П.В. Ингибиторы натрий-глюкозного транспортера 2-го типа и новые возможности управления сосудистым возрастом у больных сахарным диабетом 2-го типа. *Медицинский совет*. 2021;(12):228–236. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-228-236.
Khalimov I.S., Rubtsov Yu.Y., Salukhov V.V., Agafonov P.V. Inhibitors of the sodium-glucose transporter type 2 and new possibilities for managing vascular age in patients with type 2 diabetes mellitus. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(12):228–236. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-228-236.
26. Zhao Y., Xu L., Tian D., Xia P., Zheng H., Wang L., Chen L. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors on serum uric acid level: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. 2017;20(2):458–462. https://doi.org/10.1111/dom.13101.
27. Xin Y., Guo Y., Li Y., Ma Y., Li L., Jiang H. Effects of sodium glucose cotransporter-2 inhibitors on serum uric acid in type 2 diabetes mellitus: A systematic review with an indirect comparison meta-analysis. *Saudi J Biol Sci*. 2019;26(2):421–426. https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2018.11.013.
28. Li J., Badve S.V., Zhou Z., Rodgers A., Day R., Oh R. et al. The effects of canagliflozin on gout in type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the CANVAS Program. *Lancet Rheumatology*. 2019;1(4):e220–e228. https://doi.org/10.1016/s2665-9913(19)30078-5.
29. Ferreira J.P., Inzucchi S.E., Mattheus M., Meinicke T., Steubl D., Wanner C., Zinman B. Empagliflozin and uric acid metabolism in diabetes: A post hoc analysis of the EMPA-REG OUTCOME trial. *Diabetes Obes Metab*. 2022;24(1):135–141. https://doi.org/10.1111/dom.14559.
30. Паневин Т.С., Елисеев М.С., Шестакова М.В., Насонов Е.Л. Преимущества терапии ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2 типа у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в сочетании с гиперурикемией и подагрой. *Терапевтический архив*. 2020;(5):110–118. https://doi.org/10.26442/00403660.2020.05.000633.
Panevin T.S., Eliseev M.S., Shestakova M.V., Nasonov E.L. Advantages of therapy with sodium glucose cotransporter type 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus in combination with hyperuricemia and gout. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2020;(5):110–118. (In Russ.) https://doi.org/10.26442/00403660.2020.05.000633.
31. Najafi S., Bahrami M., Butler A.E., Sahebkar A. The effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on serum uric acid concentration: A systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2022;88(8):3627–3637. https://doi.org/10.1111/bcp.15344.
32. Паневин Т.С., Елисеев М.С., Шестакова М.В. Влияние хирургического лечения ожирения на пуриновый обмен и подагру. *Ожирение и метаболизм*. 2020;(2):138–146. https://doi.org/10.14341/omet12109.
Panevin T.S., Eliseev M.S., Shestakova M.V. The effect of bariatric surgery on purine metabolism and gout. *Obesity and Metabolism*. 2020;(2):138–146. (In Russ.) https://doi.org/10.14341/omet12109.
33. Kusunoki M., Natsume Y., Miyata T., Tsutsumi K., Oshida Y. Effects of Concomitant Administration of a Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Showing Relatively Good Glycemic Control Under Treatment with a Sodium Glucose Co-Transporter 2 Inhibitor. *Drug Research (Stuttg)*. 2018;68(12):704–709. https://doi.org/10.1055/a-0585-0145.
34. Weihofen W.A., Liu J., Reutter W., Saenger W., Fan H. Crystal structure of CD26/Dipeptidyl-peptidase IV in complex with adenosine deaminase reveals a highly amphiphilic interface. *J Biol Chem*. 2004;279(41):43330–43335. https://doi.org/10.1074/jbc.m405001200.
35. Yamagishi S., Ishibashi Y., Ojima A., Sugiura T., Matsui T. Linagliptin, a xanthine-based dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, decreases serum uric acid levels in type 2 diabetic patients partly by suppressing xanthine oxidase activity. *Int J Cardiol*. 2014;176(2):550–552. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.07.023.
36. Беляева И.Б., Мазуров В.И., Петрова М.С., Башкинов Р.А., Фонтуренко А.Ю. Международные и российские рекомендации по уратснижающей терапии у коморбидных пациентов с гиперурикемией или подагрой. *Эффективная фармакотерапия*. 2021;(7):32–38. https://doi.org/10.33978/2307-3586-2021-17-7-32-38.
Belyayeva I.B., Mazurov V.I., Petrova M.S., Bashkinov R.A., Fonturenko A.Yu. International and Russian Recommendations for Urate-Lowering Therapy in Comorbid Patients with Hyperuricemia or Gout. *Effective Pharmacotherapy*. 2021;(7):32–38. (In Russ.) https://doi.org/10.33978/2307-3586-2021-17-7-32-38.
37. Громова М.А., Цурко В.В. Новые рекомендации Американской коллегии ревматологов по ведению больных подагрой (2020). Комментарии к некоторым позициям. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2021;(2):89–95. https://doi.org/10.32364/2587-6821-2021-5-2-89-95.
Gromova M.A., Tsurko V.V. New recommendations of the American College of Rheumatology for the patient management with gout (2020). Review on some points. *RMJ. Medical Review*. 2021;(2):89–95. (In Russ.) https://doi.org/10.32364/2587-6821-2021-5-2-89-95.
38. White W.B., Saag K.G., Becker M.A., Borer J.S., Gorelick P.B., Whelton A. et al. Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout. *N Engl J Med*. 2018;378(13):1200–1210. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1710895.
39. Mackenzie I.S., Ford I., Nuki G., Hallas J., Hawkey C.J., Webster J. et al. Long-term cardiovascular safety of febuxostat compared with allopurinol in patients with gout (FAST): a multicentre, prospective, randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet*. 2020;396(10264):1745–1757. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32234-0.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Т.С. Паневин**
Концепция и дизайн исследования – **В.В. Салухов**
Написание текста – **Т.С. Паневин, Д.М. Реут**
Сбор и обработка материала – **Т.С. Паневин, В.В. Салухов, Д.М. Реут**
Обзор литературы – **Т.С. Паневин, В.В. Салухов, Д.М. Реут**
Перевод на английский язык – **Д.М. Реут**
Анализ материала – **Т.С. Паневин, В.В. Салухов, Д.М. Реут**
Редактирование – **Т.С. Паневин, В.В. Салухов**
Утверждение окончательного варианта статьи – **Т.С. Паневин, В.В. Салухов, Д.М. Реут**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Taras S. Panevin**
Study concept and design – **Vladimir V. Salukhov**
Text development – **Taras S. Panevin, Dina M. Reut**
Collection and processing of material – **Taras S. Panevin, Vladimir V. Salukhov, Dina M. Reut**

Literature review – **Taras S. Panevin, Vladimir V. Salukhov, Dina M. Reut**
Translation into English – **Dina M. Reut**
Material analysis – **Taras S. Panevin, Vladimir V. Salukhov, Dina M. Reut**
Editing – **Taras S. Panevin, Vladimir V. Salukhov**
Approval of the final version of the article – **Taras S. Panevin, Vladimir V. Salukhov, Dina M. Reut**

Информация об авторах:

Паневин Тарас Сергеевич, к.м.н., научный сотрудник отдела воспалительных заболеваний суставов, врач-эндокринолог, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34а; tarasel@list.ru
Салухов Владимир Владимирович, д.м.н., начальник первой кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей) имени академика Н.С. Молчанова, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; vlasaluk@yandex.ru
Реут Дина Михайловна, врач-эндокринолог первой кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей) имени академика Н.С. Молчанова, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; 020588dina@mail.ru

Information about the authors:

Taras S. Panevin, Cand. Sci. (Med.), Researcher of the Department of Inflammatory Diseases of the Joints, Endocrinologist, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34a, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; tarasel@list.ru
Vladimir V. Salukhov, Dr. Sci. (Med.), Head of the first Department and Clinic (Therapy of Advanced Doctors) named after Academician N.S. Molchanov, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Academician Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; vlasaluk@yandex.ru
Dina M. Reut, Endocrinologist of the First Department and Clinic (Therapy of Advanced Doctors) named after Academician N.S. Molchanov, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Academician Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; 020588dina@mail.ru