

Сахарный диабет 2-го типа при ревматоидном артрите и системной красной волчанке

Л.В. Кондратьева^{✉1}, Т.В. Попкова¹, Е.А. Насонов^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Иммуновоспалительные ревматические заболевания (ИВРЗ), такие как ревматоидный артрит и системная красная волчанка, характеризуются едиными механизмами развития и сходной коморбидной патологией, включая сахарный диабет 2-го типа (СД 2). Больные ИВРЗ с сопутствующим СД представляют собой одну из наиболее тяжелых для курации групп из-за серьезных осложнений и вынужденной полипрагмазии. В статье рассмотрены факторы риска нарушений углеводного обмена, как традиционные, так и непосредственно связанные с ревматоидным артритом и системной красной волчанкой, в том числе влияние противовоспалительной терапии на инсулинорезистентность, риск СД 2 и контроль гликемии, позитивные для лечения ИВРЗ плеiotропные свойства некоторых сахароснижающих препаратов, а также показаны перспективы дальнейших клинических исследований в данной области.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, системная красная волчанка, сахарный диабет 2-го типа, инсулинорезистентность, провоспалительные цитокины, интерферон I типа

Для цитирования: Кондратьева Л.В., Попкова Т.В., Насонов Е.А. Сахарный диабет 2-го типа при ревматоидном артрите и системной красной волчанке. Терапевтический архив. 2025;97(10):875–882. DOI: 10.26442/00403660.2025.10.203370

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

REVIEW

Type 2 diabetes mellitus in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus: A review

Liubov V. Kondratyeva^{✉1}, Tatiana V. Popkova¹, Evgeny L. Nasonov^{1,2}

¹Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Immunoinflammatory rheumatic diseases (IIRD), such as rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus, are characterized by common mechanisms of development and similar comorbid pathology, including diabetes mellitus (DM) type 2. Patients with IIRD with concomitant DM represent one of the most difficult groups to manage due to serious complications and forced polypharmacy. The article considers risk factors for carbohydrate metabolism disorders, both traditional and directly associated with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus, including the effect of anti-inflammatory therapy on insulin resistance, the risk of DM type 2 and glycemic control, as well as positive pleiotropic properties of some hypoglycemic drugs for the treatment of IIRD, and shows the prospects for further clinical research in this area.

Keywords: rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, type 2 diabetes mellitus, insulin resistance, proinflammatory cytokines, type I interferon

For citation: Kondratyeva LV, Popkova TV, Nasonov EL. Type 2 diabetes mellitus in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus: A review. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2025;97(10):875–882. DOI: 10.26442/00403660.2025.10.203370

Введение

Иммуновоспалительные ревматические заболевания (ИВРЗ) характеризуются универсальными «триггерными» факторами, генетической предрасположенностью и едиными механизмами развития, включающими неадекватную активацию приобретенного и врожденного иммунитета. Спектр данных заболеваний достаточно широк и включает преимущественно аутоиммунные или аутовоспалительные либо смешанные формы. Классическими примерами аутоиммунных ИВРЗ являются ревматоидный артрит (РА) и системная красная волчанка (СКВ). Небла-

гоприятный прогноз этих ИВРЗ определяется не только тяжестью самой болезни, но и коморбидной патологией, в первую очередь сердечно-сосудистыми осложнениями (ССО), раннее появление и высокая частота которых связаны со сходством патогенеза между ними и основным заболеванием [1]. Именно с изучения факторов риска ССО в ревматологии начались исследования по проблеме сахарного диабета 2-го типа (СД 2) при ИВРЗ.

СД 2 представляет собой нарушение углеводного обмена (УО), вызванное преимущественно инсулинорезистентностью (ИР) и нарушением секреции инсулина. В настоящее

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Кондратьева Любовь Валерьевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. системной красной волчанки ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». E-mail: kondratyeva.liubov@yandex.ru

Попкова Татьяна Валентиновна – д-р мед. наук, нач. отд. системных ревматических заболеваний ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой»

Насонов Евгений Львович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., науч. рук. ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», зав. каф. ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

✉ Liubov V. Kondratyeva. E-mail: kondratyeva.liubov@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1147-5936

Tatiana V. Popkova. ORCID: 0000-0001-5793-4689

Evgeny L. Nasonov. ORCID: 0000-0002-1598-8360

время выделяют и другие дефекты, приводящие к хронической гипергликемии при СД 2, в частности снижение эффекта инкретинов, гиперпродукцию глюкоагона, повышение резорбции глюкозы в почках. Активно обсуждается роль иммунной дисрегуляции и хронического воспаления, изменений микробиоты кишечника. СД 2 ассоциируется с ожирением и наличием метаболического синдрома (МС). Его особенностью является длительное бессимптомное течение, а диагноз нередко ставят только после появления осложнений (например, ишемической болезни сердца, инсультов, потери зрения) [2]. Согласно официальным данным на 2019 г. СД 2 в Российской Федерации страдали 2,6% населения, но масштабные эпидемиологические исследования показали, что в реальной клинической практике регистрируется только около 1/2 случаев этого заболевания [2, 3].

У пациентов с РА частота СД составляет 4–15% [4–7], при этом СД 2 занимает в его структуре не менее 90% [6]. В различных когортах СД 2 встречается у 1,41–7,4% больных СКВ [8–12]. Несмотря на то что СД 1 также рассматривается как аутоиммунное заболевание и имеет ряд общих с указанными ИВРЗ генетических детерминант, его распространенность при РА и СКВ мала, хотя выше, чем в популяции в целом [13–15].

В метаанализе когортных исследований, опубликованном Р. Jiang и соавт. в 2015 г., показано увеличение риска СД 2 при РА по сравнению со здоровыми людьми на 24% (относительный риск/отношение рисков – ОР 1,24, 95% доверительный интервал – ДИ 1,14–1,35) [16]. Спустя 6 лет в другом метаанализе подтверждено, что заболеваемость СД в целом при РА выше, чем в популяции (ОР 1,23, 95% ДИ 1,07–1,40) [17]. Однако в одной из не вошедших в него последних работ по этой теме новые случаи СД 2 развивались при РА даже реже, чем при его отсутствии, при остеоартрите или псориатическом артрите [18]. При СКВ достоверного увеличения риска СД не выявлено [19, 20].

Чтобы выяснить, что в наибольшей степени влияет на нарушения УО при РА и СКВ, в последнее десятилетие активно изучали как традиционные факторы риска (ТФР) эндокринного заболевания (ЭЗ), так и факторы, непосредственно связанные с ИВРЗ.

Традиционные факторы риска СД 2 и воспаление

ТФР для СД 2 включают возраст ≥ 45 лет, избыточную массу тела – МТ (индекс МТ – $\text{ИМТ} \geq 25 \text{ кг/м}^2$ для европейской или 23 кг/м^2 для азиатской расы), абдоминальное ожирение (АО), привычно низкую физическую активность, семейную историю СД 2 у родителей или сибсов, нарушения гликемии натощак, толерантности к глюкозе или признаки гестационного СД в анамнезе, артериальную гипертензию – АГ (артериальное давление $\geq 140/90$ мм рт. ст. или медикаментозную антигипертензивную терапию), дислипидемию (холестерин липопротеидов высокой плотности $\leq 0,9$ ммоль/л и/или уровень триглицеридов $\geq 2,82$ ммоль/л), синдром поликистозных яичников и наличие сердечно-сосудистых заболеваний [2].

Ранее нами показано, что частота большинства ТФР при РА и СКВ не отличается от таковой у лиц без ИВРЗ [21, 22]. Однако при СКВ чаще, чем в контроле, обнаруживали АГ, АО. Кроме того, среди них оказалась больше доля лиц с умеренным /высоким / очень высоким 10-летним риском развития СД 2, рассчитанным на основании опросника FINDRISK, который учитывает все основные ТФР (29% против 17% в контроле) [21]. При РА, наоборот, реже диагностировали АО, а процент больных с умерен-

ным / высоким / очень высоким риском развития СД 2 был сопоставим с таковым в группе условно здоровых людей (42% против 44%) [22].

В поперечных исследованиях СД при РА коррелировал с возрастом, длительностью заболевания, функциональными нарушениями (индексом Health Assessment Questionnaire – HAQ), повышенным ИМТ, ассоциировался с мужским полом, АГ и отягощенной наследственностью [6, 23–25]. Недавно выявлены общие однонуклеотидные полиморфизмы (Single Nucleotide Polymorphisms – SNP) генов, характерные как для СД 2, так и для РА [26]. При СКВ у пациентов с волчаночным нефритом (ВН) ЭЗ встречалось чаще, чем без него (отношение шансов 1,88, 95% ДИ 1,09–3,25; $p=0,02$) [27].

Показательны результаты продольных исследований [20, 28–32]. У больных СКВ существенную роль в отношении развития СД играли ИМТ и длительность заболевания [28], но не активность, возраст, пол или наличие АГ [20]. По данным М. Dubreuil и соавт. (2014 г.) [29], при РА появление новых случаев СД обусловлено ожирением, коморбидностью, стилем жизни (курением, потреблением алкоголя). Р. Ruscitti и соавт. (2017 г.) сообщили, что наиболее значимыми факторами риска СД 2 при проспективном наблюдении в течение 1 года стали АГ (ОР 6,8, 95% ДИ 2,2–21,3), предшествующая гипергликемия (ОР 30,6, 95% ДИ 6,5–142,8) и неудовлетворительный эффект противовоспалительной терапии с сохранением индекса активности болезни – Disease Activity Score (DAS) $28 > 3,7$ (ОР 33,6, 95% ДИ 7,0–162,2) [30]. Влияние активности РА подчеркивается и в других работах [31, 32]. В одной из них (в субанализе исследования BeST) за 10-летний период СД впервые установили у 6,2% из 504 пациентов с РА. Повышение DAS44/53 на один пункт с течением времени было связано с выраженным увеличением риска СД (ОР 1,80, 95% ДИ 1,28–2,53) [31]. J. Baker и соавт. (2021 г.) обнаружили при РА независимые взаимосвязи заболеваемости СД 2 с уровнями DAS28-СРБ, интерлейкина (ИЛ)-1 и 6 [32].

Известно, что в общей популяции гиперпродукция провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, 1, 18, фактора некроза опухоли α – ФНО- α) также является предиктором развития СД 2 [33]. Источником провоспалительных цитокинов могут быть не только иммунные клетки, но и жировая ткань [34, 35], которая при ожирении претерпевает определенную морфологическую и функциональную трансформацию, приводящую в дальнейшем к системному субклиническому воспалению, метаболическим нарушениям и дисфункции эндотелия сосудов. Увеличивается инфильтрация жировой ткани иммунными клетками, в ней происходит поляризация макрофагов по М1 типу, повышаются локальная выработка ИЛ-6, ФНО- α , лептина и других адипокинов, связанных с ИР [35, 36], сборка NLRP3-инфламасом, цитозольной мультибелковой платформы, где неактивный про-ИЛ-1 β расщепляется, превращаясь в активную форму, под действием каспазы-1 [37–39]. Провоспалительные цитокины в свою очередь через активацию путей различных киназ (янус-киназы – JAK / трансдукторы сигнала и активаторы транскрипции – STAT, белки-супрессоры сигнализации цитокинов – SOCS, N-концевые киназы c-Jun – JNK, протеинкиназа C – PKC, киназу I каппа-би – IKK / нуклеарный фактор каппа-би – NF- κ B) блокируют проведение сигнала инсулина в адипоцитах, скелетных мышцах и клетках печени за счет нарушения связывания рецептора гормона с его внутриклеточным субстратом, а также повреждают β -клетки островков Лангерганса поджелудочной железы, продуцирующие инсулин, вызывая их гибель [40–42]. В последнее

время стало активно обсуждаться возможное участие в этих процессах также ИЛ-17 [43].

По некоторым данным, у пациентов с РА чувствительность к инсулину хуже, чем при СКВ [44, 45], хотя ТФР оказывали сходное воздействие на ИР при обоих ИВРЗ [45]. Это косвенно подтверждает предположение о том, что различия связаны с другими факторами, например с выраженностью воспаления, профилем цитокинов и лекарственной терапией. Концентрации ФНО- α , ИЛ-6 и 17 в крови при СКВ и особенно при РА выше, чем у здоровых людей [46–51]. По данным С. Chung и соавт. (2008 г.), при обоих ИВРЗ индекс НОМА-IR – показатель, который используют для оценки ИР, коррелировал с ИМТ и уровнями маркеров воспаления (со скоростью оседания эритроцитов и С-реактивным белком), а при РА – еще с концентрацией ИЛ-6 и ФНО- α [44]. Более того, в метаанализе, включавшем суммарно 297 пациентов с активным РА, доказан положительный эффект терапии ингибиторами ФНО- α (иФНО- α) на ИР, в частности объединенная стандартизированная средняя разница (SMD) от исходного НОМА составила -0,82 (95% ДИ -1,38–-0,25) [52]. В отдельных исследованиях аналогичную пользу в отношении ИР у больных РА с/без СД 2 принесло применение антагониста рецепторов ИЛ-1 α и 1 β анакинры [53] и ингибитора янус-киназы тофацитиниба [54, 55]. Вместе с тем не во всех работах подтверждено снижение ИР у больных РА на фоне блокады пути ИЛ-6 [56–60], что требует дальнейшего изучения. Улучшение функции островковых β -клеток у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе и СД 2 продемонстрировано только для прерывания сигналов ИЛ-1 [61, 62].

Другие факторы, связанные с ИВРЗ

Помимо провоспалительных цитокинов еще одним значимым фактором для развития ИР при ИВРЗ может быть воздействие интерферона (ИФН). Нарушение в системе ИФН типа I наряду с продукцией аутоантител является важным компонентом патогенеза СКВ. Оценка экспрессии ИФН типа I генного автографа (Type I IFN gene signature – IFNGS) помогает выделить определенный иммунофенотип СКВ и выбрать оптимальный метод иммуносупрессивной терапии [63, 64]. При наличии ИР у лиц без ИВРЗ отмечена устойчивая сверхэкспрессия генов, стимулируемых ИФН, а также повышены его сывороточные уровни [65]. Однако СД и МС при СКВ реже встречались у пациентов с высоким, а не с низким ИФН типа I генным автографом, а индексы НОМА были сопоставимы в этих подгруппах [66, 67]. Противомаларийный препарат гидроксихлорохин рекомендован всем пациентам с СКВ при отсутствии противопоказаний [68]. Он уменьшает выработку ИФН, улучшает резистентность к инсулину и снижает риск развития СД 2 [20, 69–71]. В 2024 г. в Российской Федерации зарегистрирован новый препарат для лечения СКВ – анифролумаб, который представляет собой человеческое моноклональное антитело к субъединице 1 рецептора ИФН типа I. В единственном пока исследовании, где оценивали кардиометаболические нарушения на фоне лечения анифролумабом, доля больных СКВ с ИР в течение одного года не уменьшалась [67].

В ряде работ при РА прослеживаются взаимосвязи между органонеспецифическими аутоантителами и ИР [72, 73]. Так, в работе J. Giles и соавт. (2015 г.) индекс НОМА-IR был выше при позитивности по ревматоидному фактору (РФ) [72]. При раннем недифференцированном полиартрите ИР ассоциировалась с обнаружением РФ и антител к циклическому цитруллинированному пепти-

ду [73]. Однако убедительных доказательств влияния РФ, антител к циклическому цитруллинированному пептиду или антинуклеарных антител на риск СД 2 при РА и СКВ пока не получено.

У взрослых пациентов с РА ($n=290$) изучали и диабет-ассоциированные аутоантитела [74]. Преимущественно это были антитела к декарбоксилазе глутаминовой кислоты (GADA), тирозинфосфатазе (IA2-ab) и транспортеру 8 цинка (ZnT8-ab). Исходно их чаще обнаруживали у больных СД 1 (у 75%), однако в ряде случаев также выявляли и у пациентов с СД 2 (13%) и без ЭЗ (8%). У тех, у кого не было СД при включении в исследование, за 10 лет проспективного наблюдения новые случаи заболевания регистрировались одинаково часто как при наличии, так и при отсутствии диабет-ассоциированных аутоантител [74].

Дополнительным фактором, способствующим появлению ИР и СД 2 при ИВРЗ, может быть саркопения, так как мышцы являются одним из самых важных «потребителей» глюкозы в организме [75]. Больные РА и СКВ чаще, чем сопоставимые с ними по полу и возрасту люди без ИВРЗ, имеют патологический состав тела, включая саркопению и саркопеническое ожирение [76, 77].

Лекарственная терапия

Наконец, принципиальное значение для УО при ИВРЗ имеет выбор противовоспалительных препаратов. Известно, что применение глюкокортикоидов (ГК) связано с увеличением риска СД при РА на 46% [78], а при СКВ – на 45% [20]. Вероятность развития СД напрямую зависит от суточной и кумулятивной дозы, а также от длительности приема ГК [28, 79], поэтому внедрение в реальную клиническую практику современных рекомендаций по лечению РА и СКВ, ограничивающих их [68, 80], будет способствовать профилактике ЭЗ. Однако подавление воспаления на фоне ГК может нивелировать их собственный неблагоприятный метаболический эффект. Так, результаты субанализа исследования BeST показали, что применение преднизолона (медиана дозы 7,5 мг/сут) при РА достаточно безопасно в отношении развития СД [31]. Ранее в небольших группах больных продемонстрировано, что использование низких доз ГК не усиливало ИР ни при РА [81], ни при СКВ [82]. В то же время, по данным J. Wu и соавт. (2020 г.), даже минимальные дозы преднизолона (<5 мг/сут) увеличивают риск СД [28], вероятно, из-за того, что они способны стимулировать аппетит и приводят к накоплению жировой ткани в долгосрочной перспективе.

Другие препараты при РА и СКВ тоже могут воздействовать на УО за счет купирования воспаления, а также pleiotропных и стероид-сберегающих эффектов. Использование метотрексата и гидроксихлорохина ассоциировалось со снижением [78, 83–85], а лефлуномида и такролимуса – с увеличением риска СД при РА [84]. Как уже сказано ранее, аминохинолиновый препарат имел протективный эффект и при СКВ, тогда как иммуносуппрессанты в целом не оказывали подобного влияния [20, 70]. В ряде работ продемонстрирована способность генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), в том числе ингибиторов ФНО- α [78], тоцилизумаба [86] и блокатора ко-стимуляции Т-лимфоцитов абатацепта [87], снижать вероятность развития СД при РА по сравнению с различными базисными противовоспалительными препаратами (БПВП). В метаанализе W. Xie и соавт. (2020 г.) [78] риск СД у пациентов с РА уменьшался при приеме гидроксихлорохина на 39% (ОР 0,61, 95% ДИ 0,56–0,66), метотрексата – на 19% (ОР 0,81, 95% ДИ 0,75–0,87), иФНО- α – на 37% (ОР 0,63, 95% ДИ 0,55–0,71) по срав-

нению с теми, кто такого лечения не получал. Кроме того, у больных РА с уже существующим сопутствующим СД те же БПВП (гидроксихлорохин, метотрексат), ГИБП (иФНО- α , тоцилизумаб, абатацепт) [88–92], а также барицитиниб [93] улучшали контроль гликемии, тогда как такролимус улучшал его при ВН [94]. Однако большинство результатов о снижении уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) на фоне терапии ИВРЗ получено в отдельных небольших группах. Кроме того, прямых сравнений ГИБП, позволяющих выбрать оптимальную схему лечения у коморбидных пациентов, очень мало. Все более пристальное внимание ревматологов и эндокринологов в последние годы уделяется блокаде сигнальных путей ИЛ-6 и 1. Так, при проведении post-hoc-анализа таких 3 клинических исследований, как MOBILITY, TARGET, MONARCH, показано, что добавление к БПВП сарилумаба, являющегося антителом к рецепторам ИЛ-6, приводило к уменьшению уровня HbA_{1c} , а его применение в качестве монотерапии было связано с большей выраженностью подобного эффекта к 24-й неделе терапии, чем использование иФНО- α (адалимумаба), особенно у пациентов с СД и/или исходным уровнем $HbA_{1c} \geq 7\%$ [95]. В метаанализе 8 рандомизированных контролируемых исследований I–IV фазы (суммарно – 2921 больной) подтверждено достоверное снижение уровня HbA_{1c} на фоне различных препаратов, блокирующих ИЛ-1 у больных СД ($n=2921$) [96], причем наилучшие результаты достигнуты в многоцентровом открытом рандомизированном контролируемом исследовании TRACK при использовании анакинры у пациентов с сочетанием СД и РА [97]. В этом исследовании 17 пациентов получали анакинру, 15 – иФНО- α в течение 6 мес. В обеих группах наблюдались прогрессирующее снижение активности РА и отсутствие серьезных побочных эффектов. Однако только в группе анакинры отмечено значительное уменьшение концентрации глюкозы натощак в сыворотке крови и HbA_{1c} . Преимущества, выявленные при использовании анакинры по сравнению с иФНО- α , привели к досрочному прекращению исследования. При дальнейшем наблюдении до 18 мес в группе анакинры сохранялось стабильное снижение уровня HbA_{1c} , что позволило уменьшить антидиабетическую терапию, тогда как в группе иФНО- α требовалось ее увеличение для достижения сопоставимых значений HbA_{1c} [98]. Данная работа продемонстрировала очевидную пользу ингибирования ИЛ-1 у пациентов с сочетанием РА и СД 2, так как одновременно достигнуты терапевтические цели лечения обоих заболеваний. Однако в рутинной практике анакинра не очень удобна для применения из-за кратности подкожного введения (1 раз в сутки), частоты местных аллергических реакций и стоимости лечения. Остается неизвестным, можно ли добиться сопоставимых результатов, используя другие подходы для снижения уровня ИЛ-1, например подавление экспрессии NLRP3-инфламасомы низкими дозами колхицина. В общей популяции приведенный препарат уменьшает выраженность воспаления, обладает благоприятными кардиопротективными эффектами, повышает чувствительность тканей к инсулину [39, 99]. Все это ставит перед ревматологами вопрос о целесообразности его применения у больных ИВРЗ не из группы микрокристаллических артритов, у которых выявлены ИР, МС и высок риск ССО [99].

Безусловно, больные ИВРЗ с сопутствующим СД представляют собой одну из наиболее тяжелых для курации групп из-за коморбидности, серьезных осложнений и вынужденной полипрагмазии. Показано, что увеличиваются вероятность макро- и микроваскулярных ССО [100–103], частота терминальной стадии хронической болезни почек

(ХБП) [104, 105], риск инфекций [106] и смертность [74, 107]. Кроме того, СД при РА может ассоциироваться с формированием особого, «трудно поддающегося лечению» (difficult-to-treat – D2T) варианта заболевания [108], который в широком понимании этого термина подразумевает недостижение намеченных целей адекватной терапии из-за рефрактерности к препаратам, их плохой переносимости, неблагоприятных явлений или недостаточной комплаентности пациентов [109, 110]. В этой связи возникает вопрос о возможности гипогликемических препаратов влиять на выраженность воспаления и отдаленные исходы при ИВРЗ. Конечно, предотвращение развития РА или СКВ с их помощью вряд ли возможно. Однако ряд сахароснижающих препаратов обладают дополнительными позитивными для лечения ИВРЗ свойствами. Речь идет в первую очередь о группе агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1), которые применяют в терапии СД 2 и ожирения [111]. В культуре синовиальных фибробластов, полученных от пациентов с РА, под действием арГПП-1 уменьшался синтез провоспалительных цитокинов, включая ФНО- α , ИЛ-1 β и 6, а также матричных металлопротеиназ-3 и 13 [112, 113]. В небольшом исследовании, включавшем 15 пациентов с РА и псориатическим артритом в комбинации с СД 2, отмечали снижение индекса DAS28 на фоне арГПП-1 (лираглутида), при этом у большинства «ответчиков» на терапию параллельно уменьшалась МТ [114]. Кроме того, у здоровых добровольцев назначение арГПП-1 предотвращало индуцированную высокими дозами преднизолона гипергликемию и дисфункцию островковых клеток поджелудочной железы, что потенциально можно использовать для профилактики стероидного диабета [115].

Метформин и ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иSGLT2), по-видимому, обладают некоторыми нефро- и кардиопротективными преимуществами [116–118]. Показано, что назначение метформина при СКВ ассоциировалось со снижением риска ВН, ХБП и ССО [116]. В большом многоцентровом когортном исследовании пациентов с СКВ и СД 2 ($n=3550$) участники, которые получали иSGLT2, имели меньшую вероятность развития сердечной недостаточности, ВН, необходимости диализа, трансплантации почки, смертности от всех причин, чем те, кто не принимали данные препараты [117]. В другой работе включение в схему лечения иSGLT2 у пациентов с СКВ и СД 2 было связано с большим снижением числа кардиоренальных осложнений: острого повреждения почек (ОР 0,49, 95% ДИ 0,39–0,63), ХБП (ОР 0,61, 95% ДИ 0,50–0,76), терминальной стадии почечной недостаточности (ОР 0,40, 95% ДИ 0,20–0,80), сердечной недостаточности (ОР 0,72, 95% ДИ 0,56–0,92), визитов в отделение неотложной помощи (ОР 0,90, 95% ДИ 0,82–0,99) и тяжелого сепсиса (ОР 0,61, 95% ДИ 0,39–0,94) по сравнению с ингибиторами дипептилпептидазы-4 [118]. Возможно, иSGLT2 следует вводить в комплексную терапию ВН наряду с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента или блокаторами рецепторов ангиотензина после стабилизации функции почек с помощью соответствующей иммуносупрессии [119].

Заключение

Таким образом, несмотря на явный прогресс в области знаний, касающихся нарушений УО при ИВРЗ, в этой проблеме остается много спорных моментов и ограниченных, не подтвержденных данных. В ближайшие годы наиболее актуальными и перспективными будут исследования, посвященные изучению вклада сигнальных путей отдельных цитокинов и других ИВРЗ-ассоциированных факторов в

различные аспекты патогенеза ЭЗ, а также разработка персонализированных рекомендаций по лечению больных с указанной коморбидностью. Данные работы должны внести свой вклад в развитие ревматологии и совершенствование курации пациентов с РА и СКВ, а также способствовать появлению новых подходов к терапии самого СД 2.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, анализе данных,

написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Статья подготовлена в рамках научно-исследовательской работы ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой» (государственное задание №122040400024-7).

Funding source. The article was prepared as part of the research work of Nasonova Research Institute of Rheumatology (state assignment No. 122040400024-7).

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия
АО – абдоминальное ожирение
арГПП-1 – агонист рецепторов глюкагоноподобного пептида-1
БПВП – базисный противовоспалительный препарат
ВН – волчаночный нефрит
ГИБП – генно-инженерный биологический препарат
ГК – глюкокортикоид
ДИ – доверительный интервал
ИВРЗ – иммуновоспалительное ревматическое заболевание
ИЛ – интерлейкин
ИМТ – индекс массы тела
ИР – инсулинорезистентность
ИФН – интерферон
иФНО-α – ингибитор фактора некроза опухоли α
иSGLT2 – ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа
МС – метаболический синдром

МТ – масса тела
ОР – относительный риск/отношение рисков
РА – ревматоидный артрит
РФ – ревматоидный фактор
СД 1 – сахарный диабет 1-го типа
СД 2 – сахарный диабет 2-го типа
СКВ – системная красная волчанка
ССО – сердечно-сосудистое осложнение
ТФР – традиционный фактор риска
УО – углеводный обмен
ФНО-α – фактор некроза опухоли α
ХБП – хроническая болезнь почек
ЭЗ – эндокринное заболевание
DAS (Disease Activity Score) – индекс активности болезни
HbA_{1c} – гликированный гемоглобин

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

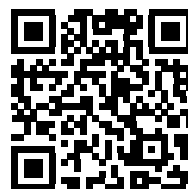
- Насонов Е.Л. Проблемы аутоиммунитета в ревматологии. *Терапевтический архив*. 2023;95(12):1056-03 [Nasonov EL. Autoimmunity in rheumatology: A review. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(12):1056-103 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2023.12.202501
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. *Сахарный диабет*. 2021;23(2S):4-102 [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Diabetes mellitus type 2 in adults. *Diabetes Mellitus*. 2021;23(2S):4-102 (in Russian)]. DOI:10.14341/dm12507
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный диабет*. 2016;19(2):104-12 [Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *Diabetes Mellitus*. 2016;19(2):104-12 (in Russian)]. DOI:10.14341/dm2004116-17
- Гордеев А.В., Галушко Е.А., Савушкина Н.М., и др. Оценка мультиморбидного профиля (CIRS) при ревматоидном артрите. Первые результаты. *Современная ревматология*. 2019;13(3):10-6 [Gordeev AV, Galushko EA, Savushkina NM, et al. Assessing the multimorbid profile (CIRS) in rheumatoid arthritis. First results. *Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(3):10-6 (in Russian)]. DOI:10.14412/1996-7012-2019-3-10-16
- Dougados M, Soubrier M, Antunez A, et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):62-8. DOI:10.1136/annrheumdis-2013-204223
- Cacciapaglia F, Spinelli FR, Bartoloni E, et al. Clinical Features of Diabetes Mellitus on Rheumatoid Arthritis: Data from the Cardiovascular Obesity and Rheumatic Disease (CORDIS) Study Group. *J Clin Med*. 2023;12(6):2148. DOI:10.3390/jcm12062148
- Pappas DA, Nyberg F, Kremer JM, et al. Prevalence of cardiovascular disease and major risk factors in patients with rheumatoid arthritis: a multinational cross-sectional study. *Clin Rheumatol*. 2018;37(9):2331-30. DOI:10.1007/s10067-018-4113-3
- Асеева Е.А., Соловьев С.К., Клюквина Н.Г., и др. Необратимые органические повреждения в когорте пациентов с системной красной волчанкой (РЕНЕССАНС). *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(4):404-11 [Aseeva EA, Solov'yev SK, Klyukvina NG, et al. Irreversible organ damages in a cohort of patients with systemic lupus erythematosus (RENAISSANCE). *Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(4):404-11 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2016-404-411
- Muñoz C, Isenberg DA. Review of major endocrine abnormalities in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37(5):791-9.
- Dregan A, Chowienzyk P, Molokhia M. Cardiovascular and type 2 diabetes morbidity and all-cause mortality among diverse chronic inflammatory disorders. *Heart*. 2017;103(23):1867-83. DOI:10.1136/heartjnl-2017-311214
- Tselios K, Gladman DD, Su J, et al. Evolution of Risk Factors for Atherosclerotic Cardiovascular Events in Systemic Lupus Erythematosus: A Longterm Prospective Study. *J Rheumatol*. 2017;44(12):1841-89. DOI:10.3899/jrheum.161121
- Fernández-Garcés M, Haro G, Micó ML. Predisposing factors to nonfatal cardiovascular events in women with systemic lupus erythematosus. An observational, cross-sectional, multicenter study in Spain from the risk/systemic lupus erythematosus thematic network. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(43):e17489. DOI:10.1097/MD.00000000000017489
- Liu S, Si S, Li J, et al. Association between type 1 diabetes and systemic lupus erythematosus: a Mendelian randomization study. *Clin Rheumatol*. 2024;43(1):41-8. DOI:10.1007/s10067-023-06800-8
- Xie W, Jiang H, Chen Y, et al. Relationship between type 1 diabetes and autoimmune diseases in European populations: A two-sample Mendelian randomization study. *Front Genet*. 2024;15:1335839. DOI:10.3389/fgene.2024.1335839
- Liao KP, Gunnarsson M, Källberg H, et al. Specific association of type 1 diabetes mellitus with anti-cyclic citrullinated peptide-positive rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009;60(3):653-60. DOI:10.1002/art.24362

16. Jiang P, Li H, Li X. Diabetes mellitus risk factors in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(1):115-21.
17. Tian Z, McLaughlin J, Verma A, et al. The relationship between rheumatoid arthritis and diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Endocrinol Metab*. 2021;10(2):125-31. DOI:10.1097/XCE.0000000000000244
18. Jin Y, Chen SK, Liu J, Kim SC. Risk of Incident Type 2 Diabetes Mellitus Among Patients With Rheumatoid Arthritis: A Population-Based Cohort Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(9):1248-326. DOI:10.1002/acr.24343
19. Bello N, Meyers KJ, Workman J, et al. Cardiovascular events and risk in patients with systemic lupus erythematosus: Systematic literature review and meta-analysis. *Lupus*. 2023;32(3):325-41. DOI:10.1177/09612033221147471
20. Etchegaray-Morales I, Mendoza-Pinto C, Munguía-Realpozo P, et al. Risk of diabetes mellitus in systemic lupus erythematosus: systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2024;63(8):2047-105. DOI:10.1093/rheumatology/keae204
21. Кондратьева Л.В., Попкова Т.В. Оценка риска развития сахарного диабета 2-го типа у больных системной красной волчанкой с помощью опросника FINDRISC. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(5):489-94 [Kondratieva LV, Popkova TV. Type II diabetes mellitus risk assessment using FINDRISC questionnaire in systemic lupus erythematosus patients. *Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(5):489-94 (in Russian)]. DOI:10.47360/1995-4484-2020-489-494
22. Кондратьева Л.В., Попкова Т.В., Насонов Е.Л. Оценка риска развития сахарного диабета 2-го типа у больных ревматоидным артритом с помощью шкалы FINDRISC. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(5):504-8 [Kondratyeva LV, Popkova TV, Nasonov EL. Type 2 diabetes mellitus risk assessment using FINDRISC in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(5):504-8 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2017-504-508
23. Ursini F, Russo E, D'Angelo S, et al. Prevalence of Undiagnosed Diabetes in Rheumatoid Arthritis: an OGTT Study. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(7):e2552. DOI:10.1097/MD.0000000000002552
24. Pei R, Wang J, He P, et al. Risk factors for type 2 diabetes mellitus in Chinese rheumatoid arthritis patients from 2018 to 2022: a real-world, single-center, retrospective study. *Front Immunol*. 2024;15:1445639. DOI:10.3389/fimmu.2024.1445639
25. Ruscitti P, Ursini F, Cipriani P, et al. Prevalence of type 2 diabetes and impaired fasting glucose in patients affected by rheumatoid arthritis: Results from a cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(34):e7896. DOI:10.1097/MD.0000000000007896
26. Zhang K, Jia Y, Wang R, et al. Rheumatoid arthritis and the risk of major cardiometabolic diseases: a Mendelian randomization study. *Scand J Rheumatol*. 2023;52(4):335-41. DOI:10.1080/03009742.2022.2070988
27. Wong CY, Ma BM, Zhang D, et al. Cardiovascular risk factors and complications in patients with systemic lupus erythematosus with and without nephritis: a systematic review and meta-analysis. *Lupus Sci Med*. 2024;11(1):e001152. DOI:10.1136/lupus-2024-001152
28. Wu J, Mackie SL, Pujades-Rodriguez M. Glucocorticoid dose-dependent risk of type 2 diabetes in six immune-mediated inflammatory diseases: a population-based cohort analysis. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020;8(1):e001220. DOI:10.1136/bmjdc-2020-001220
29. Dubreuil M, Rho YH, Man A, et al. Diabetes incidence in psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a UK population-based cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(2):346-52. DOI:10.1093/rheumatology/ket343
30. Ruscitti P, Ursini F, Cipriani P, et al. Poor clinical response in rheumatoid arthritis is the main risk factor for diabetes development in the short-term: A 1-year, single-centre, longitudinal study. *PLoS One*. 2017;12(7):e0181203. DOI:10.1371/journal.pone.0181203
31. van der Pol JA, Allaart CF, Lems W, et al. Prednisone use, disease activity and the occurrence of hyperglycaemia and diabetes in patients with early rheumatoid arthritis: a 10-year subanalysis of the BeSt study. *RMD Open*. 2024;10(2):e004246. DOI:10.1136/rmdopen-2024-004246
32. Baker JF, England BR, George M, et al. Disease activity, cytokines, chemokines and the risk of incident diabetes in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(5):566-72. DOI:10.1136/annrheumdis-2020-219140
33. Spranger J, Kroke A, Möhlmg M, et al. Inflammatory cytokines and the risk to develop type 2 diabetes: results of the prospective population-based European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study. *Diabetes*. 2003;52(3):812-7. DOI:10.2337/diabetes.52.3.812
34. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Yannakoulia M, et al. The implication of obesity and central fat on markers of chronic inflammation: The ATTICA study. *Atherosclerosis*. 2005;183(2):308-15. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2005.03.010
35. Kawai T, Autieri MV, Scalia R. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2021;320(3):C375-31. DOI:10.1152/ajpcell.00379.2020
36. Шварц В. Воспаление жировой ткани. Часть 1. Морфологические и функциональные проявления. *Проблемы Эндокринологии*. 2014;55(4):44-9 [Shvarts V. Adipose tissue inflammation. Part 1. Morphological and functional manifestations. *Problems of Endocrinology*. 2014;55(4):44-9 (in Russian)]. DOI:10.14341/probl200955444-49
37. Alenezi SA, Khan R, Snell L, et al. The Role of NLRP3 Inflammasome in Obesity and PCOS – A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci*. 2023;24(13):10976. DOI:10.3390/ijms241310976
38. Lee HM, Kim JJ, Kim HJ, et al. Upregulated NLRP3 inflammasome activation in patients with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2013;62(1):194-204. DOI:10.2337/db12-0420
39. Unamuno X, Gómez-Ambrosi J, Ramírez B, et al. NLRP3 inflammasome blockade reduces adipose tissue inflammation and extracellular matrix remodeling. *Cell Mol Immunol*. 2021;18(4):1045-107. DOI:10.1038/s41423-019-0296-z
40. Wu H, Ballantyne CM. Metabolic Inflammation and Insulin Resistance in Obesity. *Circ Res*. 2020;126(11):1549-54. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.119.315896
41. Wu H, Ballantyne CM. Skeletal muscle inflammation and insulin resistance in obesity. *J Clin Invest*. 2017;127(1):43-54. DOI:10.1172/JCI88880
42. Ying W, Fu W, Lee YS, Olefsky JM. The role of macrophages in obesity-associated islet inflammation and β -cell abnormalities. *Nat Rev Endocrinol*. 2020;16(2):81-90. DOI:10.1038/s41574-019-0286-3
43. Elahi R, Nazari M, Mohammadi V, et al. IL-17 in type II diabetes mellitus (T2DM) immunopathogenesis and complications: molecular approaches. *Mol Immunol*. 2024;171:66-76. DOI:10.1016/j.molimm.2024.03.009
44. Chung CP, Oeser A, Solus JF, et al. Inflammation-associated insulin resistance: differential effects in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus define potential mechanisms. *Arthritis Rheum*. 2008;58(7):2105-12. DOI:10.1002/art.23600
45. Quevedo-Abeledo JC, Sánchez-Pérez H, Tejera-Segura B, et al. Higher Prevalence and Degree of Insulin Resistance in Patients With Rheumatoid Arthritis Than in Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol*. 2021;48(3):339-47. DOI:10.3899/jrheum.200435
46. Solus JF, Chung CP, Oeser A, et al. Genetics of serum concentration of IL-6 and TNF α in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: a candidate gene analysis. *Clin Rheumatol*. 2015;34(8):1375-82. DOI:10.1007/s10067-015-2881-6
47. Richter P, Macovei LA, Mihai IR, et al. Cytokines in Systemic Lupus Erythematosus-Focus on TNF- α and IL-17. *Int J Mol Sci*. 2023;24(19):14413. DOI:10.3390/ijms241914413
48. Насонов Е.Л., Лила А.М. Ингибция интерлейкина 6 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: достижения, перспективы и надежды. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(6):590-9 [Nasonov EL, Lila AM. Inhibition of interleukin 6 in immune inflammatory rheumatic diseases: achievements, prospects, and hopes. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(6):590-9 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2017-590-599
49. Аршинов А.В., Левшин Н.Ю., Маслова И.Г., и др. Оценка лабораторных показателей воспаления, инфекции и признаков субклинического атеросклероза у больных системной красной волчанкой. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(6):633-3 [Arshinov AV, Levshin NY, Maslova IG, et al. Assessment of laboratory indicators of inflammatory, infection and indicators of subclinical atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(6):633-3 (in Russian)]. DOI:10.47360/1995-4484-2024-633-639
50. Насонов Е.Л., Авдеева А.С., Коротаева Т.В., и др. Роль интерлейкина 17 в патогенезе ревматоидного артрита. Есть ли перспективы применения ингибиторов ИЛ-17? *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(2):165-80 [Nasonov EL, Avdeeva AS, Korotaeva TV, et al. The role of interleukin 17 in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. Are there any prospects for the use of IL-17 inhibitors? *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(2):165-80 (in Russian)]. DOI:10.47360/1995-4484-2023-165-180
51. Лапкина Н.А., Баранов А.А., Речкина О.П., и др. ИЛ-17А, ИЛ-17F и ИЛ-23 у больных ревматоидным артритом. *Научно-практическая*

- ревматология. 2024;62(4):402-7 [Lapkina NA, Baranov AA, Rechkina OP, et al. IL-17A, IL-17F and IL-23 in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(4):402-7 (in Russian)]. DOI:10.47360/1995-4484-2024-402-407
52. Lim WS, Teoh SE, Tang ASP, et al. The effects of anti-TNF- α biologics on insulin resistance and insulin sensitivity in patients with rheumatoid arthritis: An update systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr*. 2024;18(4):103001. DOI:10.1016/j.dsx.2024.103001
 53. Ruscitti P, Ursini F, Cipriani P, et al. IL-1 inhibition improves insulin resistance in non-diabetic active rheumatoid arthritis patients with comorbid type 2 diabetes: An observational study. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(7):e14587. DOI:10.1097/MD.00000000000014587
 54. Wang CR, Tsai HW. Immediate-release tofacitinib reduces insulin resistance in non-diabetic active rheumatoid arthritis patients: A single-center retrospective study. *World J Diabetes*. 2022;13(6):454-65. DOI:10.4239/wjcd.v13.i6.454
 55. Di Muzio C, Di Cola I, Shariat Panahi A, et al. The effects of suppressing inflammation by tofacitinib may simultaneously improve glycaemic parameters and inflammatory markers in rheumatoid arthritis patients with comorbid type 2 diabetes: a proof-of-concept, open, prospective, clinical study. *Arthritis Res Ther*. 2024;26(1):14. DOI:10.1186/s13075-023-03249-7
 56. Schultz O, Oberhauser F, Saech J, et al. Effects of inhibition of interleukin-6 signalling on insulin sensitivity and lipoprotein (a) levels in human subjects with rheumatoid diseases. *PLoS One*. 2010;5(12):e14328. DOI:10.1371/journal.pone.0014328
 57. Chen DY, Chen YM, Hsieh TY, et al. Significant effects of biologic therapy on lipid profiles and insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2015;17(1):52. DOI:10.1186/s13075-015-0559-8
 58. Tournadre A, Pereira B, Dutheil F, et al. Changes in body composition and metabolic profile during interleukin 6 inhibition in rheumatoid arthritis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2017;8(4):639-46. DOI:10.1002/jcsm.12189
 59. Toussiot E, Marotte H, Mulleman D, et al. Increased high molecular weight adiponectin and lean mass during tocilizumab treatment in patients with rheumatoid arthritis: a 12-month multicentre study. *Arthritis Res Ther*. 2020;22(1):224. DOI:10.1186/s13075-020-02927-7
 60. Makrilakis K, Fragiadakis K, Smith J, et al. Interrelated reduction of chemerin and plasminogen activator inhibitor-1 serum levels in rheumatoid arthritis after interleukin-6 receptor blockade. *Clin Rheumatol*. 2015;34(3):419-27. DOI:10.1007/s10067-014-2704-1
 61. van Poppel PC, van Asseldonk EJ, Holst JJ, et al. The interleukin-1 receptor antagonist anakinra improves first-phase insulin secretion and insulinogenic index in subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16(12):1269-73. DOI:10.1111/dom.12357
 62. Larsen CM, Faulenbach M, Vaag A, et al. Interleukin-1-receptor antagonist in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2007;356(15):1517-26. DOI:10.1056/NEJMoa065213
 63. Насонов Е.Л., Авдеева А.С. Иммуновоспалительные ревматические заболевания, связанные с интерфероном типа I: новые данные. *Научно-практическая ревматология*. 2019;55(4):452-61 [Nasonov EL, Avdeeva AS. Immunoinflammatory rheumatic diseases associated with type I interferon: new evidence. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(4):452-61 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2019-452-461
 64. Авдеева А.С., Алексанкин А.П., Четина Е.В., и др. Иммунофенотипы системной красной волчанки – особенности клинических и лабораторных нарушений. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(4):394-401 [Avdeeva AS, Aleksankin AP, Tchetina EV, et al. Immunophenotypes of systemic lupus erythematosus – features of clinical and laboratory disorders. *Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(4):394-401 (in Russian)]. DOI:10.47360/1995-4484-2024-394-401
 65. Adeva-Andany MM, Carneiro-Freire N, Castro-Quintela E, et al. Interferon Upregulation Associates with Insulin Resistance in Humans. *Curr Diabetes Rev*. 2025;21(3):86-105. DOI:10.2174/011573399829402240309105112
 66. Arnaud L, Furie R, Morand EF, et al. Burden of systemic lupus erythematosus in clinical practice: baseline data from the SLE Prospective Observational Cohort Study (SPOCS) by interferon gene signature. *Lupus Sci Med*. 2023;10(2):e001032. DOI:10.1136/lupus-2023-001032
 67. Casey KA, Smith MA, Sinibaldi D, et al. Modulation of Cardiometabolic Disease Markers by Type I Interferon Inhibition in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(3):459-71. DOI:10.1002/art.41518
 68. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Andersen J, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. *Ann Rheum Dis*. 2024;83(1):15-29. DOI:10.1136/ard-2023-224762
 69. Rempenault C, Combe B, Barnette T, et al. Metabolic and cardiovascular benefits of hydroxychloroquine in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(1):98-103. DOI:10.1136/annrheumdis-2017-211836
 70. Li CX, Fan ML, Pang BW, et al. Association between hydroxychloroquine use and risk of diabetes mellitus in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: a UK Biobank-based study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15:1381321. DOI:10.3389/fendo.2024.1381321
 71. Dima A, Jurcut C, Chasset F, et al. Hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus: overview of current knowledge. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2022;14:1759720X211073001. DOI:10.1177/1759720X211073001
 72. Giles JT, Danielides S, Szklo M, et al. Insulin resistance in rheumatoid arthritis: disease-related indicators and associations with the presence and progression of subclinical atherosclerosis. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(3):626-36. DOI:10.1002/art.38986
 73. Mirjafari H, Farragher TM, Verstaappen SM, et al. Seropositivity is associated with insulin resistance in patients with early inflammatory polyarthritis: results from the Norfolk Arthritis Register (NOAR): an observational study. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(5):R159. DOI:10.1186/ar3476
 74. Erlandsson MC, Tuameh M, Jukic Huduti E, et al. Clinical Significance of Diabetes-Mellitus-Associated Antibodies in Rheumatoid Arthritis. *Cells*. 2022;11(22):3676. DOI:10.3390/cells11223676
 75. Cleasby ME, Jamieson PM, Atherton PJ. Insulin resistance and sarcopenia: mechanistic links between common co-morbidities. *J Endocrinol*. 2016;229(2):R67-81. DOI:10.1530/JOE-15-0533
 76. Сорокина А.О., Демин Н.В., Добровольская О.В., и др. Патологические фенотипы состава тела у больных ревматическими заболеваниями. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(4):487-94 [Sorokina AO, Demin NV, Dobrovolskaya OV, et al. Pathological phenotypes of body composition in patients with rheumatic diseases. *Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(4):487-94 (in Russian)]. DOI:10.47360/1995-4484-2022-487-494
 77. Santos MJ, Vinagre F, Canas da Silva J, et al. Body composition phenotypes in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: a comparative study of Caucasian female patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29(3):470-6.
 78. Xie W, Yang X, Ji L, Zhang Z. Incident diabetes associated with hydroxychloroquine, methotrexate, biologics and glucocorticoids in rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2020;50(4):598-607. DOI:10.1016/j.semarthrit.2020.04.005
 79. Movahedi M, Beauchamp ME, Abrahamowicz M, et al. Risk of Incident Diabetes Mellitus Associated With the Dosage and Duration of Oral Glucocorticoid Therapy in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(5):1089-98. DOI:10.1002/art.39537
 80. Smolen JS, Landewé RBM, Bergstra SA, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(1):3-18. DOI:10.1136/ard-2022-223356
 81. Hoes JN, van der Goes MC, van Raalte DH, et al. Glucose tolerance, insulin sensitivity and β -cell function in patients with rheumatoid arthritis treated with or without low-to-medium dose glucocorticoids. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(11):1887-94. DOI:10.1136/ard.2011.151464
 82. Sabio JM, Vargas-Hitos JA, Navarrete N, et al. Effects of low or medium-dose of prednisone on insulin resistance in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28(4):483-9.
 83. Baghdadi LR. Effect of methotrexate use on the development of type 2 diabetes in rheumatoid arthritis patients: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020;15(7):e0235637. DOI:10.1371/journal.pone.0235637
 84. Nam SH, Kim M, Kim YJ, et al. Risk of New-Onset Diabetes Mellitus Associated with Antirheumatic Drugs in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Nationwide Population Study. *J Clin Med*. 2022;11(8):2109. DOI:10.3390/jcm11082109
 85. Su YJ, Chen HM, Chan TM, et al. Disease-modifying anti-rheumatic drugs associated with different diabetes risks in patients with rheumatoid arthritis. *RMD Open*. 2023;9(3):e003045. DOI:10.1136/rmdopen-2023-003045
 86. Paul SK, Montvida O, Best JH, et al. Association of biological antirheumatic therapy with risk for type 2 diabetes: a retrospective cohort study in incident rheumatoid arthritis. *BMJ Open*. 2021;11(6):e042246. DOI:10.1136/bmjopen-2020-042246
 87. Ozen G, Pedro S, Holmqvist ME, et al. Risk of diabetes mellitus associated with disease-modifying antirheumatic drugs and

- statins in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(5):848-54. DOI:10.1136/annrheumdis-2016-209954
88. Rekedal LR, Massarotti E, Garg R, et al. Changes in glycosylated hemoglobin after initiation of hydroxychloroquine or methotrexate treatment in diabetes patients with rheumatic diseases. *Arthritis Rheum.* 2010;62(12):3569-73. DOI:10.1002/art.27703
 89. Otsuka Y, Kiyohara C, Kashiwado Y, et al. Effects of tumor necrosis factor inhibitors and tocilizumab on the glycosylated hemoglobin levels in patients with rheumatoid arthritis; an observational study. *PLoS One.* 2018;13(4):e0196368. DOI:10.1371/journal.pone.0196368
 90. Gupta-Ganguli M, Cox K, Means B, et al. Does therapy with anti-TNF- α improve glucose tolerance and control in patients with type 2 diabetes? *Diabetes Care.* 2011;34(7):e121. DOI:10.2337/dc10-1334
 91. Ogata A, Morishima A, Hirano T, et al. Improvement of HbA_{1c} during treatment with humanised anti-interleukin 6 receptor antibody, tocilizumab. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(6):1164-5. DOI:10.1136/ard.2010.132845
 92. Ursini F, Russo E, Letizia Hribal M, et al. Abatacept improves whole-body insulin sensitivity in rheumatoid arthritis: an observational study. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(21):e888. DOI:10.1097/MD.0000000000000888
 93. Martinez-Molina C, Diaz-Torne C, Park HS, et al. Tofacitinib and Baricitinib in Type 2 Diabetic Patients with Rheumatoid Arthritis. *Medicina (Kaunas).* 2024;60(3):360. DOI:10.3390/medicina60030360
 94. van Schaik M, Bredewold OW, Priester M, et al. Long-term renal and cardiovascular risks of tacrolimus in patients with lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 2024;39(12):2048-57. DOI:10.1093/ndt/gfae113
 95. Genovese MC, Burmester GR, Hagino O, et al. Interleukin-6 receptor blockade or TNF α inhibition for reducing glycaemia in patients with RA and diabetes: post hoc analyses of three randomised, controlled trials. *Arthritis Res Ther.* 2020;22(1):206. DOI:10.1186/s13075-020-02229-5
 96. Kataria Y, Ellervik C, Mandrup-Poulsen T. Treatment of type 2 diabetes by targeting interleukin-1: a meta-analysis of 2921 patients. *Semin Immunopathol.* 2019;41(4):413-25. DOI:10.1007/s00281-019-00743-6
 97. Ruscitti P, Masedu F, Alvaro S, et al. Anti-interleukin-1 treatment in patients with rheumatoid arthritis and type 2 diabetes (TRACK): A multicentre, open-label, randomised controlled trial. *PLoS Med.* 2019;16(9):e1002901. DOI:10.1371/journal.pmed.1002901
 98. Ruscitti P, Berardicurti O, Cipriani P, et al. Benefits of anakinra versus TNF inhibitors in rheumatoid arthritis and type 2 diabetes: long-term findings from participants further followed-up in the TRACK study, a multicentre, open-label, randomised, controlled trial. *Clin Exp Rheumatol.* 2021;39(2):403-6. DOI:10.55563/clinexprheumatol/phsqg7
 99. Насонов Е.Л., Драпкина О.М. Колхицин: репозиционирование «античного» лекарства в XXI веке. *Научно-практическая ревматология.* 2024;62(5):445-64 [Nasonov EL, Drapkina OM. Colchicine: Repositioning an "ancient" medicine in the 21st century. *Rheumatology Science and Practice.* 2024;62(5):445-64 (in Russian)]. DOI:10.47360/1995-4484-2024-445-464
 100. Baghdadi LR, Woodman RJ, Shanahan EM, Mangoni AA. The impact of traditional cardiovascular risk factors on cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015;10(2):e0117952. DOI:10.1371/journal.pone.0117952
 101. Bartels CM, Saucier JM, Thorpe CT, et al. Monitoring diabetes in patients with and without rheumatoid arthritis: a Medicare study. *Arthritis Res Ther.* 2012;14(4):R166. DOI:10.1186/ar3915
 102. Hajiesmaeli Y, Tamhankar P, Stranges S, Barra L. Factors associated with incident cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: A scoping review. *Autoimmun Rev.* 2024;23(5):103539. DOI:10.1016/j.autrev.2024.103539
 103. Semb AG, Rollefstad S, Ikdahl E, et al. Diabetes mellitus and cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis: an international audit. *RMD Open.* 2021;7(2):e001724. DOI:10.1136/rmdopen-2021-001724
 104. Jiang MY, Hwang JC, Feng JJ. Impact of Diabetes Mellitus on the Risk of End-Stage Renal Disease in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Sci Rep.* 2018;8(1):6008. DOI:10.1038/s41598-018-24529-2
 105. Hansen RB, Falasinnu T, Faurschou M, et al. Risk of End-Stage Renal Disease in Patients With Systemic Lupus Erythematosus and Diabetes Mellitus: A Danish Nationwide Cohort Study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2023;75(9):1871-87. DOI:10.1002/acr.25091
 106. Yuan Q, Xing X, Lu Z, Li X. Clinical characteristics and risk factors of infection in patients with systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Semin Arthritis Rheum.* 2020;50(5):1022-39. DOI:10.1016/j.semarthrit.2020.06.004
 107. Huang JF, Wu QN, Zheng XQ, et al. The Characteristics and Mortality of Osteoporosis, Osteomyelitis, or Rheumatoid Arthritis in the Diabetes Population: A Retrospective Study. *Int J Endocrinol.* 2020;2020:8821978. DOI:10.1155/2020/8821978
 108. Watanabe R, Ebina K, Gon T, et al. Predictive factors and treatment outcomes associated with difficult-to-treat rheumatoid arthritis conditions: the ANSWER cohort study. *Rheumatology (Oxford).* 2024;63(9):2418-46. DOI:10.1093/rheumatology/keae265
 109. Галушко Е.А., Гордеев А.В., Матянова Е.В., и др. Труднолечимый ревматоидный артрит в реальной клинической практике. Предварительные результаты. *Терапевтический архив.* 2022;94(5):661-6 [Galushko EA, Gordeev AV, Matyanova EV, et al. Difficult-to-treat rheumatoid arthritis in real clinical practice. Preliminary results. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2022;94(5):661-6 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.05.201489
 110. Гордеев А.В., Олюнин Ю.А., Галушко Е.А., и др. Труднолечимый ревматоидный артрит. Какой он? *Современная ревматология.* 2021;15(5):7-11 [Gordeev AV, Olyunin YA, Galushko EA, et al. Difficult-to-treat rheumatoid arthritis. What is it? *Modern Rheumatology Journal.* 2021;15(5):7-11 (in Russian)]. DOI:10.14412/1996-7012-2021-5-7-11
 111. Насонов Е.Л., Паневин Т.С., Трошина Е.А. Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1: перспективы применения в ревматологии. *Научно-практическая ревматология.* 2024;62(2):135-44 [Nasonov EL, Panevin TS, Troshina EA. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists: Prospects for use in rheumatology. *Rheumatology Science and Practice.* 2024;62(2):135-44 (in Russian)]. DOI:10.47360/1995-4484-2024-135-144
 112. Du X, Zhang H, Zhang W, et al. The protective effects of lixisenatide against inflammatory response in human rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes. *Int Immunopharmacol.* 2019;75:105732. DOI:10.1016/j.intimp.2019.105732
 113. Zheng W, Pan H, Wei L, et al. Dulaglutide mitigates inflammatory response in fibroblast-like synoviocytes. *Int Immunopharmacol.* 2019;74:105649. DOI:10.1016/j.intimp.2019.05.034
 114. Karacabeyli D, Lacaille D. Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists in Patients With Inflammatory Arthritis or Psoriasis: A Scoping Review. *J Clin Rheumatol.* 2024;30(1):26-31. DOI:10.1097/RHU.0000000000001949
 115. van Raalte DH, van Genugten RE, Linszen MM, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist treatment prevents glucocorticoid-induced glucose intolerance and islet-cell dysfunction in humans. *Diabetes Care.* 2011;34(2):412-7. DOI:10.2337/dc10-1677
 116. Gonzalez Moret YA, Lo KB, Tan IJ. Metformin in Systemic Lupus Erythematosus: Investigating Cardiovascular Impact and Nephroprotective Effects in Lupus Nephritis. *ACR Open Rheumatol.* 2024;6(8):497-503. DOI:10.1002/acr2.11698
 117. Yen FS, Wang SI, Hsu CC, et al. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors and Nephritis Among Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *JAMA Netw Open.* 2024;7(6):e2416578. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2024.16578
 118. Ma KS, Lo JE, Kyttaris VC, et al. Efficacy and Safety of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for the Primary Prevention of Cardiovascular, Renal Events, and Safety Outcomes in Patients With Systemic Lupus Erythematosus and Comorbid Type 2 Diabetes: A Population-Based Target Trial Emulation. *Arthritis Rheumatol.* 2025;77(4):414-22. DOI:10.1002/art.43037
 119. Wagner BR, Rao PS. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: are they ready for prime time in the management of lupus nephritis? *Curr Opin Rheumatol.* 2024;36(3):163-6. DOI:10.1097/BOR.0000000000001002

Статья поступила в редакцию / The article received: 07.02.2025



OMNIDOCTOR.RU