ВЛИЯНИЕ ПЕРОРАЛЬНЫХ САХАРОСНИЖАЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ НА ПУРИНОВЫЙ ОБМЕН

© Т.С. Паневин[1,2]

[1]Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва
[2]Консультативно-диагностический центр Генерального штаба Вооруженных сил Российской Федерации, Москва

Подагра и сахарный диабет — обменные заболевания, в основе патогенеза которых лежит избыток в организме органических молекул, в первом случае — мочевой кислоты (МК), во втором — глюкозы. Предполагается, что МК может принимать участие и в патогенезе сахарного диабета 2 типа (СД2), а инсулинорезистентность и гипергликемия — влиять на пуриновый обмен. Оба заболевания ассоциированы с повышенным риском развития кардиоваскулярных событий. Кроме того, хроническое микрокристаллическое воспаление, которое отсутствует при бессимптомной гиперурикемии, но является обязательным компонентом подагры, вероятно, является независимым фактором СД2, артериальной гипертензии и кардиоваскулярных событий. Лечение обоих заболеваний стратегически схоже: при подагре целью является достижение нормального уровня МК крови, при СД2 — нормализация гликемии, а частое сочетание указанных обменных заболеваний требует учитывать влияние лекарственной терапии на сопутствующие заболевания. Большинство современных сахароснижающих препаратов может оказывать влияние на пуриновый обмен, что подтверждается результатами ряда зарубежных работ. В то же время влияние терапии СД2 на пуриновый обмен и подагру недостаточно освещено в отечественной литературе, что и стало целью настоящего обзора.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 2 типа; подагра; гиперурикемия; мочевая кислота

EFFECT OF ORAL ANTIHYPERGLYCEMIC DRUGS ON PURINE METABOLISM

© Taras S. Panevin[1,2]

[1]V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
[2]Advisory and Diagnostic center of the General Staff of the Armed Forces of the Russian Federation, Moscow, Russia

Gout and diabetes mellitus are metabolic diseases, the pathogenesis of which is based on an excess of organic molecules in the body, in the first case — uric acid (UA), in the second — glucose. It is assumed that UA can also be involved in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus (T2DM), while insulin resistance and hyperglycemia affect purine metabolism. Both diseases are associated with an increased risk of cardiovascular events. In addition, chronic microcrystalline inflammation, which is absent in asymptomatic hyperuricemia, but is an obligatory component of gout, is probably an independent factor in T2DM, arterial hypertension, and cardiovascular events. The treatment of both diseases is strategically similar: in gout, the goal is to achieve a normal blood MC level, in T2DM — to normalize glycemia, and the frequent combination of these metabolic diseases requires taking into account the effect of drug therapy on concomitant diseases. Most modern antihyperglycemic drugs can affect purine metabolism, which is confirmed by the results of a number of foreign works. At the same time, the effect of T2DM therapy on purine metabolism and gout has not been adequately covered in the domestic literature, which was the purpose of this review.

KEYWORDS: type 2 diabetes mellitus; gout; hyperuricemia; uric acid

Подагра и сахарный диабет — обменные заболевания, в основе патогенеза которых лежит избыток в организме органических молекул, в первом случае — мочевой кислоты (МК), во втором — глюкозы. Предполагается, что МК может принимать участие и в патогенезе сахарного диабета 2 типа (СД2), а инсулинорезистентность и гипергликемия — влиять на пуриновый обмен [1]. В условиях гиперурикемии (ГУ) уратиндуцированное снижение продукции клетками эндотелия NO сопровождается редукцией инсулиноопосредованного поглощения глюкозы, при этом происходит высвобождение активных молекул кислорода, что приводит к повышению местного парциального давления кислорода, развитию воспалительной реакции, снижению чувствительности к инсулину [2], а также гликированию белков и снижению транскрипции генов инсулина. И наоборот, наличие нарушений углеводного обмена может способствовать ГУ: и гиперинсулинемия, и инсулинорезистентность снижают почечную экскрецию МК [3].

Проспективное 10-летнее наблюдение за 4536 лицами, исходно не страдающими СД, показало, что отношение рисков его развития, скорректированное по ряду ключевых факторов, включая индекс массы тела (ИМТ), артериальное давление (АД) и др., в верхнем квартиле (МК сыворотки >6,2 мг/дл) составило 1,68 (95% ДИ 1,22–2,30) по отношению к нижнему квартилю (МК сыворотки ≤4,5 мг/дл) [4]. В метаанализе, исследующем влияние уровня урикемии на риск развития СД2, показано, что увеличение уровня

© Endocrinology Research Centre, 2021
Received: 04.04.2021. Accepted: 13.07.2021

МК в сыворотке на 1 мг/дл приводило к возрастанию риска развития СД2 в среднем на 17% [5].

Оба заболевания ассоциированы с повышенным риском развития кардиоваскулярных событий. Повышение уровня МК на каждый 1 мг/дл приводит к возрастанию риска общей смерти на 9% и риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) на 20% [6]. С СД2 связано увеличение смертности от ССЗ в 1,8 раза, частоты развития мозговых инсультов — в 1,8–6,0, фибрилляции предсердий — в 1,4 и госпитализаций по поводу острого коронарного синдрома — в 1,8 раза. Как минимум 68% пациентов с СД старше 65 лет умирают от заболеваний сердца, а 16% — от инсультов [7].

Кроме того, хроническое микрокристаллическое воспаление, которое отсутствует при бессимптомной ГУ, но является обязательным компонентом подагры, вероятно, является независимым фактором развития СД2, артериальной гипертензии и кардиоваскулярных событий [8].

Лечение обоих заболеваний стратегически схоже: при подагре целью является достижение нормального уровня МК крови, при СД2 — нормализация гликемии, а частое сочетание указанных обменных заболеваний требует учитывать влияние лекарственной терапии на сопутствующие заболевания. Так, например, аллопуринол и фебуксостат защищали крыс от вызванной фруктозой гиперинсулинемии и других проявлений метаболического синдрома [9]. В то же время влияние терапии СД2 на пуриновый обмен и подагру недостаточно освещено в отечественной литературе, что и стало целью настоящего обзора.

ИНГИБИТОРЫ НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНОГО КОТРАНСПОРТЕРА 2 ТИПА

Помимо своего инсулин-независимого сахароснижающего действия, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2) характеризуются такими эффектами, как снижение массы тела и АД, а также возможным улучшением показателей липидного профиля [10]. Влияние иНГЛТ-2 на пуриновый обмен рассмотрено в двух метаанализах. В первом, который включал результаты 62 исследований среди пациентов, получавших монотерапию иНГЛТ-2 или в комбинации с другими сахароснижающими препаратами по крайней мере 4 нед, отмечено среднее снижение уровня МК на 37,73 мкмоль/л (95% ДИ -40,51–-34,95) [11], причем выраженность уменьшения МК снижалась при увеличении длительности СД2, более высоком уровне гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) и снижении расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ). Кроме того, только для дапаглифлозина было отмечено дозозависимое увеличение данного эффекта, но в то же время на величину эффекта любого иНГЛТ-2 не влияла длительность его приема. Результаты второго метаанализа [12], выполненного на результатах 31 работы, основной целью которых был контроль за динамикой сывороточного уровня МК при применении иНГЛТ-2 с использованием только зарегистрированных дозировок, с продолжительностью наблюдения не менее 12 нед, также показали значимое снижение уровня МК сыворотки для всех препаратов этого класса. Таким образом, хотя оба метаанализа не учитывали возможное влияние других препаратов на уровень МК, а также различный исходный уровень МК, продемонстрирован класс-специфический уратснижающий эффект иНГЛТ-2. Post-hoc анализ, оценивающий влияние канаглифлозина на основе исследования CANVAS [13], показал снижение риска развития подагры при его применении (4,1 vs 6,6 пациентов с событием на 1000 пациентов-лет; ОР 0,53; 95% ДИ 0,40–0,71; p<0,0001), а также вероятности приступов подагрического артрита (2,0 vs 2,6 на 1000 пациентов-лет; ОР 0,64; 95% ДИ 0,41–0,99; p=0,046).

Механизм, с помощью которого иНГЛТ-2 уменьшают сывороточную МК, вероятно, обусловлен тем, что избыточное содержание глюкозы в первичной моче в сочетании с ингибированием НГЛТ-2 приводит к активации другого транспортера — GLUT9 для снижения глюкозурии, который является антипортом, одновременно усиливая выведение МК в обмен на глюкозу. Кроме того, как для СД2, так и для подагры важно нефропротективное действие иНГЛТ-2, которое в перспективе может стать самостоятельным показанием для их назначения даже в отсутствие нарушений углеводного обмена. Блокада НГЛТ-2 может уменьшать избыток глюкозы в проксимальных тубулярных клетках, тем самым препятствуя их апоптозу, снижать окислительное повреждение путем подавления экспрессии фермента НАДФ(Н)-оксидазы, а также выраженность альбуминурии, экскрецию KIM-1 (kidney injury molecule-1) и интерлейкина-6 (ИЛ-6) с мочой [14].

Ингибирование НГЛТ-2 может непосредственно снижать экспрессию провоспалительных медиаторов или подавлять их высвобождение. Так, эмпаглифлозин ингибировал экспрессию генов *MCP-1* (macrophage chemotactic protein-1) и трансформирующего фактора роста (ТФР-β) в экспериментальной модели диабетической нефропатии [15]. Кроме того, в исследованиях на животных эмпаглифлозин снижал экспрессию мРНК и циркулирующие уровни MCP-1, ИЛ-6 и фактора некроза опухоли-α (ФНО-α) в бляшках аорты и жировой ткани, а также ядерный фактор κB (NF-κB) и ИЛ-6 в почечной ткани [16]. Аналогично, дапаглифлозин подавлял экспрессию ФНО-α, ИЛ-6 и С-реактивного белка (СРБ) в клетках печени и адипоцитах мышей с диабетом [17]. Отдельный интерес представляет исследование, в котором канаглифлозин, но не другие иНГЛТ-2 (эмпаглифлозин и дапаглифлозин) в терапевтических концентрациях активировал AMPK (аденозинмонофосфат-активируемую протеинкиназу) в человеческих эндотелиальных клетках *in vitro*, которая подавляет обусловленное кристаллами моноурата воспаление и интерлейкин-1β-обусловленную секрецию ИЛ-6 и MCP-1 [18].

Среднее снижение веса, по данным РКИ длительностью 1–2 года, составляло -2,477 кг (от -2,568 до -2,385) через 1 год и -2,990 кг (от -3,642 до -2,337) через 2 года по сравнению с плацебо. Терапия иНГЛТ-2 приводит к снижению АД. Основным механизмом, вероятно, является увеличение выведения натрия с мочой. иНГЛТ-2 снижают как систолическое (-4,0 мм рт.ст., 95% ДИ -4,4–-3,5), так и диастолическое АД (-1,6 мм рт.ст., 95% ДИ -1,9–-1,3). Данные эффекты также могут оказывать положительное влияние в отношении ГУ [14].

Таким образом, иНГЛТ-2 на сегодняшний день являются, вероятно, одним из наилучших классов сахароснижающих препаратов в отношении уратснижающего эффекта, который может дополняться ингибированием аутовоспаления, имеющего важное значение при подагре.

БИГУАНИДЫ

Метформин (МФ) является препаратом с множеством положительных эффектов не только в отношении углеводного обмена, однако механизм действия длительное время оставался не до конца изученным. На сегодняшний день доминирующей концепцией является активация AMPK, которая приводит к множеству эффектов, в том числе ингибированию мишени рапамицина у млекопитающих (mTOR — mammalian target of rapamycin) [19]. Основной субклеточной мишенью МФ являются митохондрии, где препарат ингибирует НАДН-убихинон-оксидоредуктазу («комплекс I» цепи переноса электронов), что приводит к снижению энергетического потенциала клетки и проявляется снижением синтеза аденозинтрифосфата (АТФ), а также увеличением соотношения АМФ:АТФ. Избыток аденозинмонофосфата (АМФ) приводит к активации AMPK, которая реагирует на дефицит энергии. Активация AMPK приводит к фосфорилированию молекул TSC2 и Raptor, что способствует снижению активности C1-фрагмента и образованию комплекса mTORC1. Сигнальный путь mTOR частично регулирует продукцию ИЛ-8 и ИЛ-1β и, следовательно, может представлять интерес в качестве мишени для ингибирования хронического воспаления у пациентов с подагрой [20].

МФ может регулировать и другие пути, имеющие отношение к аутоиммунитету, включая путь NF-kB и митоген-активируемую протеинкиназу (MAPK)/c-Jun NH2-терминальную киназу (JNK), которые реализуются в первую очередь в нейтрофилах, M1-субпопуляции макрофагов и эффекторных Т-лимфоцитах, поскольку они наиболее активно используют гликолиз в качестве субстрата АТФ [21]. В макрофагах человека МФ способен подавлять индуцированную липополисахаридом (ЛПС) экспрессию ФНО-α и MCP-1 и АФК через путь AMPK [22]. Кроме того, терапия МФ, в сравнении с препаратами сульфонилмочевины, значимо снижает нейтрофил/лимфоцитарное соотношение через 8–16 мес, а также ингибирует образование нейтрофильных внеклеточных ловушек (NET — Neutrophil extracellular traps) вне зависимости от уровня гликемии [23].

Использование комбинации аллопуринол+метформин ассоциировалось с более низкой частотой приступов подагры в сравнении с группой, получающей только аллопуринол (p=0,010). Средняя частота возникновения приступов составила 2,04 (95% ДИ 1,29–2,38) в год в группе аллопуринол+метформин и 4,00 (95% ДИ 2,57–5,43) в год в группе сравнения [24]. Другое большое ретроспективное исследование «случай-контроль» 7536 пациентов с СД2 показало, что использование МФ снижает отношение шансов (ОШ) развития подагры по сравнению с пациентами, не использующими МФ [25].

Активирование AMPK-зависимых механизмов МФ приводит к ингибированию синтетазы жирных кислот (FAS), что способствует снижению уровня свободных жирных кислот (СЖК) и синтеза пуринов *de novo* [26]. В отечественном исследовании [27] влияния МФ (1500 мг/сут) на пуриновый обмен и инсулинорезистентность у 30 пациентов в межприступном периоде подагры со средней длительностью заболевания 6 лет, не имеющих СД2, показано снижение уровня МК с 569,5±109,5 до 442,8±107,4 мкмоль/л (p<0,01) через 12 мес терапии. Отмечено достижение нормоурикемии (<360 мкмоль/л) у 11 пациентов, достоверное снижение уровня инсулина крови натощак (с 23,9 [14,3; 33,8] мкЕд/мл до 15,9 [11,5; 24,0] мкЕд/мл; p<0,01), индекса HOMA (с 6,5 [3,7; 9,1] до 3,7 [2,9; 5,6]; p<0,01), ЛПНП и триглицеридов. При этом гипоурикемический эффект МФ не был связан с почечной экскрецией МК, снижением АД и уменьшением массы тела. Ограничениями данного исследования являлись отсутствие группы контроля, а также то, что не было изучено влияние различных доз МФ. Важным преимуществом является отсутствие у исследуемых пациентов нарушений углеводного обмена.

Показано, что кристаллы моноурата натрия (МУН) активируют неспецифические воспалительные реакции, взаимодействуя с Toll-подобными рецепторами (ТПР) -2 и -4, а также его корецептором CD14 на мембране иммунных клеток. Взаимодействие МУН с ТПР приводит к последующему эндоцитозу данного комплекса и активации инфламмасомы криопирина (NLPR3), что способствует активации каспазы-1 и, в последующем, увеличению выработки ИЛ-1β и ИЛ-18 [28]. ИЛ-1β стимулирует продукцию простагландина E2, оксида азота (NO), матриксных металлопротеиназ и дезинтеграторов и металлопротеиназ с тромбоспондиновыми мотивами (ADAMTS) [29]. Однако для активации данного воспалительного пути необходимо наличие не только МУН, но и кофакторов, таких как липополисахарид кишечного микробиома или СЖК. Данные кофакторы взаимодействуют с ЛПС-связывающим белком, расположенным в тесной связи с ТПР и CD14. В экспериментах на животных показано, что при более высоком содержании ЛПС в плазме отмечено увеличение содержания провоспалительных молекул в синовиальной жидкости и крови [30]. Отмечено, что МФ, вероятно, способен модифицировать состав кишечного микробиома, оказывая иммуномодулирующее действие, что может приводить к предотвращению активации провоспалительных путей и снижению инсулинорезистентности [31].

В целом имеющиеся данные говорят о положительном влиянии МФ в отношении снижения как уровня МК, так и подагрического воспаления вне зависимости от наличия СД2.

ТИАЗОЛИДИНДИОНЫ

Тиазолидиндионы (ТДД) являются активаторами PPAR (рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом) — центральных регуляторов энергетического гомеостаза, естественными агонистами которых являются полиненасыщенные короткоцепочечные жирные кислоты и некоторые эйкозаноиды. Активация PPARγ улучшает чувствительность к инсулину в печени и мышцах, снижает внутриклеточный уровень липидов в печени и мышцах и оказывает антигипергликемический эффект [32]. Механизм противоподагрического эффекта реализуется так же, как и при применении МФ, через активацию AMPK, что приводит к ингибированию mTOR, который способствует дестабилизации комплекса NF-kB и ингибирующего его фактора. Активация NF-kB приводит к реализации системного воспаления, усилению выработки провоспалительных цитокинов, а именно ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-18, а также фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α). Кроме того, активация AMPK предотвращает

МУН-опосредованную активацию инфламмасомы NLRP3, которая способствует созреванию, активации и поляризации макрофагов [33].

Первая работа о влиянии ТДД на уровень МК датирована 2000-м годом, когда было показано, что применение троглитазона (в настоящее время запрещен к применению ввиду гепатотоксичности) в дозе 200 мг 2 раза в сутки в течение 6 мес приводило к значимому снижению уровня МК с 327±71 мкмоль/л до 298±71 мкмоль/л (p<0,0001), что сопровождалось уменьшением уровней HbA_{1c} (с 8,4±1,3 до 7,8±1,3%, p<0,0001) и триглицеридов (ТГ) (с 2,2±1,3 до 1,9±1,2 ммоль/л, p<0,01), тенденцией к нормализации уровня инсулина и индекса инсулинорезистентности HOMA-IR [34].

После терапии пиоглитазоном в дозе от 7,5 до 30 мг/сут в течение 12 нед отмечено значимое снижение уровня МК 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), в то время как в группе с исходно низким содержанием МК сыворотки (менее 3,7 мг/дл, n=14) наблюдалось статистически незначимое ее повышение. В группе с исходно высоким уровнем МК снижение ее положительно коррелировало с уменьшением уровня инсулина и индекса HOMA-IR [35]. В то же время назначение пиоглитазона 30 мг/сут в течение 1 мес у пациентов без СД2 приводило к незначимому снижению МК [36]. В многоцентровом исследовании P. Gerber и соавт. [37] при использовании пиоглитазона в дозе до 45 мг/сут у пациентов с СД2 и АГ (n=234) отмечено снижение АД: систолического — на 10 мм рт. ст., а диастолического — на 8 мм рт. ст. (p<0,001). Результаты других исследований показали менее выраженное снижение АД, достигая уменьшения систолического и диастолического АД до 4 мм рт. ст. [38]. Снижение АД может быть обусловлено повышением чувствительности к инсулину, что приводит к снижению активации симпатической нервной системы, увеличивает выведение натрия с мочой, а также ингибирует пролиферацию гладких миоцитов сосудов. Кроме того, активация PPARγ приводит к увеличению высвобождения оксида азота (NO), а также ингибирует входящий ток кальция через каналы L-типа.

В исследовании 40 пациентов с СД2 отмечено снижение уровня ТГ через 12 нед терапии росиглитазоном 4 мг/сут на 19%, а также на 33% после 12 нед комбинированной терапии росиглитазон 4 мг/сут + фенофибрат 200 мг/сут без снижения уровня МК, что может быть объяснено исходным нормальным уровнем МК и высоким средним уровнем HbA_{1c} (9,95±9,7%) [39].

Отмечено и положительное влияние пиоглитазона (30 мг/сут, 24 нед) на динамику течения мочекаменной болезни, что проявлялось в виде увеличения pH мочи на 0,22 при отсутствии увеличения экскреции МК [40]. Продемонстрировано, что низкий уровень pH мочи, патогенетически связанный с образованием уратных камней, может быть обусловлен, в том числе, инсулинорезистентностью, которая способствует нарушению аммониогенеза и ингибирует выведение протонов водорода. Данное увеличение pH, вероятно, не носит значимый характер, учитывая то, что в схожих условиях разница pH при применении фенофибрата составляла 0,6 [41].

Показан положительный эффект ТДД в отношении воспаления. В исследованиях отмечено снижение уровней С-реактивного белка, матриксной металлопротеиназы-9, ИЛ-6, ИЛ-18, резистина и повышение уровня адипонектина, обладающего противовоспалительным эффектом [42]. Применение пиоглитазона в исследовании на модели подагрического артрита у крыс сопровождалось достоверным снижением уровней ФНОα и интерферона-γ, в то время как уменьшение ИЛ1β не было достоверным [43]. При изучении влияния пиоглитазона на развитие подагры у пациентов с СД2 отмечено, что частота ее развития была ниже при применении пиоглитазона на 19% [скорректированное ОР 0,81 (95% ДИ 0,78–0,85)] вне зависимости от пола, усиливалась в течение всего 5-летнего периода наблюдения и имела дозозависимый характер [44].

К сожалению, применение ТДД ассоциировано с отдаленными побочными эффектами, включая увеличение веса, в том числе обусловленное задержкой жидкости, увеличение риска прогрессирования сердечной недостаточности, а также снижение минеральной плотности костной ткани [45], в связи с чем в настоящее время данная группа препаратов не находит широкого применения. Потенциальный интерес представляет другой активатор PPAR с урикозурическим эффектом, который в настоящее время проходит III фазу клинических испытаний — архалофенат.

ИНГИБИТОРЫ ДИПЕПТИДИЛПЕПТИДАЗЫ-4

Помимо своего влияния на углеводный обмен, дипептидилпептидаза-4 (ДПП-4) принимает участие в регуляции пуринового обмена, способствуя распаду нуклеиновых кислот, конечным продуктом которых является МК. ДПП-4 способна образовывать комплекс с ферментом аденозиндезаминазой (АДА), что приводит к активации последнего. АДА катализирует реакцию превращения пуринового азотистого основания аденозина в инозин, который в последующем превращается в гипоксантин, и далее, под действием фермента ксантиноксидазы, в МК. При отсутствии реакции дезаминирования с участием АДА аденозин перефосфорилируется до 5-АМФ и АТФ с помощью аденозинкиназы. Линаглиптин в своей химической структуре имеет ксантиновый каркас, который отсутствует у других иДПП-4, что может способствовать дополнительному конкурентному ингибирующему эффекту в отношении ксантиноксидазы [46].

Повышенная активность ДПП-4 также ассоциирована с ИР и накоплением ТГ [47], что также может приводить к увеличению уровня МК за счет активации ксантиноксидазы и увеличения синтеза пуринов *de novo* соответственно [48]. В исследовании, где сравнивалось влияние различных комбинаций сахароснижающей терапии на показатели липидного обмена, как монотерапия вилдаглиптином, так и его комбинация с метформином в стандартных терапевтических дозах приводили к значимому снижению уровня ТГ сыворотки через 6 мес, тогда как у получавших комбинацию метформин+гликлазид МВ сывороточный уровень ТГ не снижался [49]. Применение ингибиторов ДПП4 (иДПП-4) в комбинации с иНГЛТ-2 в течение 6 мес сопровождалось снижением уровня МК (с 5,5±1,2 мг/дл до 5,0±1,2 мг/дл, p<0,01) [50] при исходных средних значениях HbA_{1c} 6,8–7,5%.

Также иДПП-4 могут обладать нефропротективным эффектом вне зависимости от снижения уровней АД и глюкозы [51], которое может быть обусловлено

стимуляцией рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), что способствует регуляции синтеза предсердного натрийуретического пептида и системы ренин-ангиотензин-альдостерон (РАС) [52], а также блокируя образование супероксида, индуцированного ангиотензином II, снижая содержание молекул межклеточной адгезии-1 (ICAM-1), ингибиторов активатора плазминогена и угнетая сигнальный путь NF-kB в мезангиальных клетках [53]. На животных моделях СД1 и СД2 с повышенным уровнем ДПП-4 сыворотки линаглиптин, независимо от нормализации уровня гликемии, снижал концентрацию конечных продуктов гликирования (AGE) и их рецепторов (RAGE), уменьшал альбуминурию, лимфоцитарную инфильтрацию в клубочках, а также ингибировал тубулоинтерстициальный фиброз при наличии диабетической нефропатии [54]. В исследовании CARMELINA показано, что у 8,8–9,4% пациентов, получавших линаглиптин, наблюдались лучшие почечные исходы [55].

Кроме того, иДПП-4 могут представлять интерес как препараты, влияющие на аутовоспаление — основное патогенетическое звено подагры. Терапия иДПП-4 может приводить к угнетению пути NF-kB и экспрессии iNOS, ФНО-α, ИЛ-10, ТПР-4 и NF-κB [56].

АГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРОВ ГЛЮКАГОНОПОДОБНОГО ПЕПТИДА-1

Одной из наиболее перспективных групп как с точки зрения контроля СД2, так и в рамках коррекции сопутствующих метаболических нарушений являются агонисты рецепторов ГПП-1 (арГПП-1). Важное значение, в том числе для пациентов с ГУ и подагрой, имеют результаты исследований положительного влияния на сердечно-сосудистую систему, сердечно-сосудистые исходы и почечную функцию при продолжительной терапии арГПП-1 [57]. Снижение АД и массы тела при продолжительном применении препаратов данной группы также может оказывать положительное влияние на пуриновый обмен, что в совокупности с вышеупомянутым делает арГПП-1 потенциально привлекательными для назначения при сочетании СД2 с нарушениями пуринового обмена.

Апостериорный анализ [58] четырех контролируемых клинических исследований влияния введения арГПП-1 на уровень МК, медиана исходных уровней МК сыворотки в которых составляла от 5,39 до 6,33 мг/дл и 17–22% субъектов имели ГУ, показал небольшое увеличение экскреции МК непосредственно после введения эксенатида (+1,58±0,65 мг/мин/1,73 м^2, p=0,02) в первом исследовании у пациентов с избыточной массой тела и СД2 [59].

Во втором исследовании среди пациентов с избыточной массой тела в сочетании с СД2 (n=52) или без него (n=9) введение эксенатида также приводило к увеличению экскреции МК (+0,75±0,27 мг/мин/1,73 м^2, p=0,007) в сравнении с плацебо [60].

В третьем исследовании (n=36; среднее исходное значение МК 5,39±1,07 мг/дл; 6 пациентов с ГУ) терапия лираглутидом в течение 12 нед не влияла на показатели пуринового обмена по сравнению с плацебо [61], несмотря на снижение HbA_{1c} на 1,3±0,2% (p=0,001) и массы тела на 1,9±0,7 кг (p=0,009).

В последнем исследовании (n=35; среднее исходное значение МК 5,68±1,19 мг/дл; 7 пациентов с ГУ) терапии ликсисенатидом в течение 8 нед в сравнении с инсулином глулизин 1 р/сут у пациентов с СД2 и избытком массы тела также не было отмечено влияния как на сывороточный уровень МК, так и на его почечную экскрецию [62].

Среди механизмов, которые могут способствовать повышению экскреции МК при введении арГПП-1, предполагается ингибирование Na^+/H^+-транспортера 3 типа (NHE3) в проксимальных канальцах, что способствует выведению натрия и увеличению pH мочи, а также pH-зависимой активации транспортера органических кислот 4 типа (OAT-4), который уменьшает реабсорбцию МК [63].

Противовоспалительные эффекты арГПП-1, являющиеся патогенетическими компонентами подагры, также были отмечены в ряде исследований и включают ингибирование ТПР-4, инфламмасомы NLRP3 и NF-kB-обусловленной продукции ИЛ-1 [64–66]. К сожалению, работ о влиянии арГПП-1 непосредственно на течение подагры к настоящему времени не проводилось. Ретроспективное исследование популяции 295 907 пациентов с СД2 показало, что назначение иНГЛТ-2 ассоциировалось с меньшим риском развития подагры (4,9 события на 1000 пациенто-лет) по сравнению с теми, кому были назначены арГПП-1 (7,8 события на 1000 пациенто-лет) с отношением рисков 0,64 (95% ДИ 0,57–0,72) [67], что, однако, не позволяет утверждать, что само по себе назначение арГПП-1 не снижает риск развития подагры по сравнению с теми, кто его не получает.

Отсутствие динамики уровня МК при продолжительном применении арГПП-1 может быть обусловлено несколькими причинами. Нельзя исключить, что снижение массы тела, обусловленное продолжительным применением арГПП-1, может нивелировать положительный урикозурический эффект, поскольку любое снижение массы тела в его активном периоде сопровождается повышением МК. Кроме того, исходный уровень МК у большинства пациентов был в пределах нормальных значений, что препятствует экстраполированию результатов данных исследований на популяции с ГУ и подагрой. Снижение уровня гликемии и, соответственно, ее почечной экскреции может сопровождаться снижением урикозурии. Наконец, индуцируемое данной группой препаратов постпрандиальное повышение уровня инсулина также может стимулировать реабсорбцию МК. Для объективизации влияния арГПП-1 на пуриновый обмен и подагру необходимо проведение длительных проспективных исследований на соответствующих популяциях. Серьезной проблемой в настоящее время является и высокая стоимость препаратов данной группы, однако используемые фармацевтическими фирмами «программы лояльности» на фоне конкуренции частично снижают финансовую нагрузку.

СТИМУЛЯТОРЫ СЕКРЕЦИИ ИНСУЛИНА

Секретагоги (препараты сульфонилмочевины и глиниды) в целом оказывают негативное влияние на пуриновый обмен, что обусловлено их непосредственным сахароснижающим механизмом. С одной стороны, увеличивается уровень эндогенного инсулина, что приводит к увеличению синтеза ксантиноксидазы, снижению реабсорбции глюкозы. Кроме того, при достижении

целевых показателей глюкозы крови уменьшается или полностью исчезает урикозурический эффект гипергликемии [68]. Увеличение массы тела, наблюдаемое при применении стимуляторов секреции инсулина, а также нестабильные показатели АД вследствие возможных гликемий также могут оказывать влияние на повышение уровня МК [69, 70].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Влияние назначаемых препаратов в рамках терапии метаболического синдрома на сопутствующие состояния имеет важное значение и должно быть учтено. Назначение большинства сахароснижающих препаратов оказывает положительное или нейтральное влияние на пуриновый обмен. При выборе рациональной сахароснижающей терапии у пациентов с СД2 и подагрой предпочтение, вероятно, должно отдаваться комбинации метформина и иНГЛТ-2, которая при необходимости может быть дополнена иДПП-4 или арГПП-1.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Поисково-аналитическая работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Zhang Y, Yamamoto T, Hisatome I, et al. Uric acid induces oxidative stress and growth inhibition by activating adenosine monophosphate-activated protein kinase and extracellular signal-regulated kinase signal pathways in pancreatic β cells. *Mol Cell Endocrinol*. 2013;375(1-2):89-96. doi: https://doi.org/10.1016/j.mce.2013.04.027
2. Johnson RJ, Perez-Pozo SE, Sautin YY, et al. Hypothesis: could excessive fructose intake and uric acid cause type 2 diabetes? *Endocr Rev*. 2009;30(1):96-116. doi: https://doi.org/10.1210/er.2008-0033
3. Facchini F, Chen YD, Hollenbeck CB, Reaven GM. Relationship between resistance to insulin-mediated glucose uptake, urinary uric acid clearance, and plasma uric acid concentration. *JAMA*. 1991;266(21):3008-3011. doi: https://doi.org/10.1001/jama.1991.03470210076036
4. Dehghan A, van Hoek M, Sijbrands EJ, et al. High serum uric acid as a novel risk factor for type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2008;31(2):361-362. doi: https://doi.org/10.2337/dc07-1276
5. Kodama S, Saito K, Yachi Y, et al. Association between serum uric acid and development of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(9):1737-1742. doi: https://doi.org/10.2337/dc09-0288
6. Zuo T, Liu X, Jiang L, et al. Hyperuricemia and coronary heart disease mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2016;16(1):207. doi: https://doi.org/10.1186/s12872-016-0379-z71
7. Кобалава Ж.Д., Киякбаев Г.К. Влияние сахароснижающих препаратов на риск сердечно-сосудистых осложнений при сахарном диабете 2-го типа: реалии и перспективы // *Кардиология*. — 2018. — Т. 58. — №1. — С. 53-65. [Kobalava ZD, Kiyakbaev GK. Effects of Glucose Lowering Drugs on Cardiovascular Risk in Type 2 Diabetes Mellitus: Realities and Perspectives. *Kardiologiia*. 2018;58(1):53-65. (In Russ.)]. doi: https://doi.org/10.18087/cardio.2018.1.10082
8. Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: The National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2008. *Arthritis & Rheumatism*. 2011;63(10):3136-3141. doi: https://doi.org/10.1002/art.30520
9. Sánchez-Lozada LG, Tapia E, Bautista-García P, et al. Effects of febuxostat on metabolic and renal alterations in rats with fructose-induced metabolic syndrome. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2008;294(4):F710-F718. doi: https://doi.org/10.1152/ajprenal.00454.2007
10. Kalra S. Sodium Glucose Co-Transporter-2 (SGLT2) Inhibitors: A Review of Their Basic and Clinical Pharmacology. *Diabetes Therapy*. 2014;5(2):355-366. doi: https://doi.org/10.1007/s13300-014-0089-4
11. Zhao Y, Xu L, Tian D, et al. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors on serum uric acid level: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2017;20(2):458-462. doi: https://doi.org/10.1111/dom.13101
12. Xin Y, Guo Y, Li Y, et al. 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 Journal of Biological Sciences*. 2019;26(2):421-426. doi: https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2018.11.013
13. Li J, Badve SV, Zhou Z, et al. The effects of canagliflozin on gout in type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the CANVAS Program. *The Lancet Rheumatology*. 2019;1(4):e220-e228. doi: https://doi.org/10.1016/s2665-9913(19)30078-5
14. 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. — Т. 92. — №5. — С. 110-118. [Panevin TS, Eliseev MS, Shestakova MV, Nasonov EL. Advantages of therapy with sodium glucose cotransporter type 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus in combination with hyperuricemia and gout. Therapeutic Archive. 2020;92(5):110-118. (In Russ.)]. doi: https://doi.org/10.26442/00403660.2020.05.000633
15. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis. Remuzzi G, editor. *PLOS ONE*. 2016;11(7):e0158765. doi: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158765
16. Vallon V, Gerasimova M, Rose MA, et al. SGLT2 inhibitor empagliflozin reduces renal growth and albuminuria in proportion to hyperglycemia and prevents glomerular hyperfiltration in diabetic Akita mice. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2014;306(2):F194-F204. doi: https://doi.org/10.1152/ajprenal.00520.2013
17. Liao X, Wang X, Li H, et al. Sodium-Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibitor Increases Circulating Zinc-A2-Glycoprotein Levels in Patients with Type 2 Diabetes. *Scientific Reports*. 2016;6(1):32887. doi: https://doi.org/10.1038/srep32887
18. Mancini SJ, Boyd D, Katwan OJ, et al. Canagliflozin inhibits interleukin-1β-stimulated cytokine and chemokine secretion in vascular endothelial cells by AMP-activated protein kinase-dependent and -independent mechanisms. *Scientific Reports*. 2018;8(1):5276. doi: https://doi.org/10.1038/s41598-018-23420-4
19. Coperchini F, Leporati P, Rotondi M, Chiovato L. Expanding the therapeutic spectrum of metformin: from diabetes to cancer. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2015;38(10):1047-1055. doi: https://doi.org/10.1007/s40618-015-0370-z
20. Lin HY-H, Chang K-T, Hung C-C, et al. Effects of the mTOR inhibitor Rapamycin on Monocyte-Secreted Chemokines. *BMC Immunol*. 2014;15(1):37. doi: https://doi.org/10.1186/s12865-014-0037-0
21. O'Neill LAJ, Hardie DG. Metabolism of inflammation limited by AMPK and pseudo-starvation. *Nature*. 2013;493(7432):346-355. doi: https://doi.org/10.1038/nature11862
22. Bułdak Ł, Machnik G, Bułdak RJ, et al. Exenatide and metformin express their anti-inflammatory effects on human monocytes/macrophages by the attenuation of MAPKs and NFκB signaling. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. 2016;389(10):1103-1115. doi: https://doi.org/10.1007/s00210-016-1277-8
23. Menegazzo L, Scattolini V, Cappellari R, et al. The antidiabetic drug metformin blunts NETosis in vitro and reduces circulating NETosis biomarkers in vivo. *Acta Diabetologica*. 2018;55(6):593-601. doi: https://doi.org/10.1007/s00592-018-1129-8
24. Vazirpanah N, Ottria A, van der Linden M, 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? *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2019;78(5):663-671. doi: https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-214656

25. Bruderer SG, Bodmer M, Jick SS, Meier CR. Poorly controlled type 2 diabetes mellitus is associated with a decreased risk of incident gout: a population-based case-control study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2014;74(9):1651-1658. doi: https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205337
26. Шестаков А.В., Саприна Т.В., Ануфрак И.А., и др. Метформин: новые перспективы в химиопрофилактике и терапии рака // *Российский биотерапевтический журнал*. — 2018. — Т. 17. — №3. — С. 12-19. [Shestakov AV, Saprina TV, Anufrak IA, et al. Metformin: new perspectives in chemoprevention and therapy of cancer. *Russian Journal of Biotherapy.* 2018;17(3):12-19 (In Russ.)]. doi: https://doi.org/10.17650/1726-9784-2018-17-3-12-19
27. Барскова В.Г., Елисеев М.С., Кудаева Ф.М., и др. Влияние метформина на течение подагры и инсулинорезистентность // *Клиническая медицина*. — 2009. — Т. 87. — №7. — С. 41-46. [Barskova VG, Eliseev MS, Kudaeva FM, et al. Effect of metformine on the clinical course of gout and insulin resistance. *Clinical medicine.* 2009;87(7):41-46 (In Russ.)].
28. Martinon F, Pétrilli V, Mayor A, et al. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature*. 2006;440(7081):237-241. doi: https://doi.org/10.1038/nature04516
29. Jacques C, Gosset M, Berenbaum F, Gabay C. The role of IL-1 and IL-1Ra in joint inflammation and cartilage degradation. *Vitam Horm*. 2006;74:371-403. doi: https://doi.org/10.1016/S0083-6729(06)74016-X
30. Collins KH, Paul HA, Reimer RA, et al. Relationship between inflammation, the gut microbiota, and metabolic osteoarthritis development: studies in a rat model. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015;23(11):1989-1998. doi: https://doi.org/10.1016/j.joca.2015.03.014
31. De la Cuesta-Zuluaga J, Mueller NT, Corrales-Agudelo V, et al. Metformin Is Associated With Higher Relative Abundance of Mucin-Degrading Akkermansia muciniphila and Several Short-Chain Fatty Acid–Producing Microbiota in the Gut. *Diabetes Care*. 2016;40(1):54-62. doi: https://doi.org/10.2337/dc16-1324
32. Coletta DK, Sriwijitkamol A, Wajcberg E, et al. Pioglitazone stimulates AMP-activated protein kinase signalling and increases the expression of genes involved in adiponectin signalling, mitochondrial function and fat oxidation in human skeletal muscle in vivo: a randomised trial. *Diabetologia*. 2009;52(4):723-732. doi: https://doi.org/10.1007/s00125-008-1256-9
33. Lage R, Diéguez C, Vidal-Puig A, López M. AMPK: a metabolic gauge regulating whole-body energy homeostasis. *Trends Mol Med*. 2008;14(12):539-549. doi: https://doi.org/10.1016/j.molmed.2008.09.007
34. Iwatani M, Wasada T, Katsumori K. Troglitazone decreases serum uric acid concentrations in Type II diabetic patients and non-diabetics. *Diabetologia*. 2000;43(6):814-815. doi: https://doi.org/10.1007/s001250051380
35. Cook DG, Shaper AG, Thelle DS, Whitehead TP. Serum uric acid, serum glucose and diabetes: relationships in a population study. *Postgrad Med J*. 1986;62(733):1001-1006. doi: https://doi.org/10.1136/pgmj.62.733.1001
36. González-Ortiz M, Hernández-Salazar E, Kam-Ramos AM, Martínez-Abundis E. Effect of pioglitazone on insulin secretion in patients with both impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007;75(1):115-118. doi: https://doi.org/10.1016/j.diabres.2006.05.003
37. Gerber P, Lübben G, Heusler S, Dodo A. Effects of pioglitazone on metabolic control and blood pressure: a randomised study in patients with type 2 diabetes mellitus. *Curr Med Res Opin*. 2003;19(6):532-539. doi: https://doi.org/10.1185/030079903125002180
38. Bakris GL, Ruilope LM, McMorn SO, et al. Rosiglitazone reduces microalbuminuria and blood pressure independently of glycemia in type 2 diabetes patients with microalbuminuria. *J Hypertens*. 2006;24(10):2047-2055. doi: https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000244955.39491.88
39. 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. doi: https://doi.org/10.1016/j.diabres.2005.05.009
40. Maalouf NM, Poindexter JR, Adams-Huet B, et al. The increased production and reduced urinary buffering of acid in uric acid stone formers is ameliorated by pioglitazone. *Kidney Int*. 2019;95(5):1262-1268. doi: https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.11.024
41. Maalouf NM, Sakhaee K, Parks JH, et al. Association of urinary pH with body weight in nephrolithiasis. *Kidney Int*. 2004;65(4):1422-1425. doi: https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00522.x
42. Haffner SM, Greenberg AS, Weston WM, et al. Effect of Rosiglitazone Treatment on Nontraditional Markers of Cardiovascular Disease in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation*. 2002;106(6):679-684. doi: https://doi.org/10.1161/01.cir.0000025403.20953.23
43. Wang RC, Jiang DM. PPAR-γ agonist pioglitazone affects rat gouty arthritis by regulating cytokines. *Genet Mol Res*. 2014;13(3):6577-6581. doi: https://doi.org/10.4238/2014.august.28.2
44. Niu SW, Chang KT, Lin HY, et al. Decreased incidence of gout in diabetic patient s using pioglitazone. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;57(1):92-99. doi: https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex363
45. Davidson MA, Mattison DR, Azoulay L, Krewski D. Thiazolidinedione drugs in the treatment of type 2 diabetes mellitus: past, present and future. *Crit Rev Toxicol*. 2017;48(1):52-108. doi: https://doi.org/10.1080/10408444.2017.1351420
46. Паневин Т.С., Желябина О.В., Елисеев М.С., Шестакова М.В. Уратснижающие эффекты ингибиторов дипептидилпептидазы-4 // *Сахарный диабет*. — 2020. — Т. 23. — №4. — С. 349-356 [Panevin TS, Zhelyabina OV, Eliseev MS, Shestakova MV. Urate-lowering effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Diabetes Mellitus*. 2020;23(4):349-356. (In Russ.)]. doi: https://doi.org/10.14341/DM12412
47. Rufinatscha K, Radlinger B, Dobner J, et al. Dipeptidyl peptidase-4 impairs insulin signaling and promotes lipid accumulation in hepatocytes. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2017;485(2):366-371. doi: https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.02.071
48. Itou M. Dipeptidyl peptidase-4: A key player in chronic liver disease. *World J Gastroenterol*. 2013;19(15):2298. doi: https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i15.2298
49. Исмаилова Г.А. Влияние ингибиторов дипептидилпептидазы-4 на показатели липидного обмена у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа в сочетании с метаболическим синдромом // *Кардиология в Беларуси*. — 2016. — Т. 1. — №44. — С. 138-147. [Ismailova G.A. Vliyanie ingibitorov dipeptidilpeptidazy-4 na pokazateli lipidnogo obmena u patsientov s sakharnym diabetom 2-go tipa v sochetanii s metabolicheskim sindromom. *Kardiologiya v Belarusi*. 2016;1(44):138-147. (In Russ.)].
50. Kusunoki M, Natsume Y, Miyata T, et al. 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*. 2018;68(12):704-709. doi: https://doi.org/10.1055/a-0585-0145
51. Hasan AA, Hocher B. Role of soluble and membrane-bound dipeptidyl peptidase-4 in diabetic nephropathy. *Journal of Molecular Endocrinology*. 2017;59(1):R1–R10. doi: https://doi.org/10.1530/jme-17-0005
52. Skov J. Effects of GLP-1 in the Kidney. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2014;15(3):197-207. doi: https://doi.org/10.1007/s11154-014-9287-7
53. Ishibashi Y, Matsui T, Ojima A, et al. Glucagon-like peptide-1 inhibits angiotensin II-induced mesangial cell damage via protein kinase A. *Microvascular Research*. 2012;84(3):395-398. doi: https://doi.org/10.1016/j.mvr.2012.06.008
54. Sharkovska Y, Reichetzeder C, Alter M, et al. Blood pressure and glucose independent renoprotective effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibition in a mouse model of type-2 diabetic nephropathy. *J. Hypertens*. 2014;32(11):2211-2223. doi: https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000000328
55. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, et al. Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk. *JAMA*. 2019;321(1):69. doi: https://doi.org/10.1001/jama.2018.18269
56. Kabel AM, Omar MS, Alhadhrami A, et al. Linagliptin potentiates the effect of l-dopa on the behavioural, biochemical and immunohistochemical changes in experimentally-induced Parkinsonism: Role of toll-like receptor 4, TGF-β1, NF-κB and glucagon-like peptide 1. *Physiology & Behavior*. 2018;188:108-118. doi: https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2018.01.028
57. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):311-322. doi: https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603827
58. Tonneijck L, Muskiet MHA, Smits MM, et al. Effect of immediate and prolonged GLP-1 receptor agonist administration on uric acid and kidney clearance: Post-hoc analyses of four clinical trials. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(5):1235-1245. doi: https://doi.org/10.1111/dom.13223

59. Muskiet MH, Tonneijck L, Smits MM, et al. Acute renal haemodynamic effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonist exenatide in healthy overweight men. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18(2):178-185. doi: https://doi.org/10.1111/dom.12601
60. Tonneijck L, Smits MM, Muskiet MHA, et al. Acute renal effects of the GLP-1 receptor agonist exenatide in overweight type 2 diabetes patients: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetologia*. 2016;59(7):1412-1421. doi: https://doi.org/10.1007/s00125-016-3938-z
61. Tonneijck L, Smits MM, Muskiet MH, et al. Renal Effects of DPP-4 Inhibitor Sitagliptin or GLP-1 Receptor Agonist Liraglutide in Overweight Patients With Type 2 Diabetes: A 12-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Diabetes Care*. 2016;39(11):2042-2050. doi: https://doi.org/10.2337/dc16-1371
62. Tonneijck L, Muskiet MHA, Smits MM, et al. Postprandial renal haemodynamic effect of lixisenatide vs once-daily insulin-glulisine in patients with type 2 diabetes on insulin-glargine: An 8-week, randomised, open-label trial. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(12):1669-1680. doi: https://doi.org/10.1111/dom.12985
63. Hagos Y, Stein D, Ugele B, et al. Human renal organic anion transporter 4 operates as an asymmetric urate transporter. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(2):430-439. doi: https://doi.org/10.1681/ASN.2006040415
64. Chen X, Huang Q, Feng J, et al. GLP-1 alleviates NLRP3 inflammasome-dependent inflammation in perivascular adipose tissue by inhibiting the NF-κB signalling pathway. *J Int Med Res*. 2021;49(2):030006052199298. doi: https://doi.org/10.1177/0300060521992981
65. Liu X, Huang J, Li J, et al. Effects of Liraglutide Combined with Insulin on Oxidative Stress and Serum MCP-1 and NF-kB Levels in Type 2 Diabetes. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2019;29(3):218-221. doi: https://doi.org/10.29271/jcpsp.2019.03.218
66. Dai Y, Dai D, Wang X, et al. DPP-4 inhibitors repress NLRP3 inflammasome and interleukin-1beta via GLP-1 receptor in macrophages through protein kinase C pathway. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2014;28(5):425-432. doi: https://doi.org/10.1007/s10557-014-6539-4
67. Fralick M, Chen SK, Patorno E, Kim SC. Assessing the Risk for Gout With Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Patients With Type 2 Diabetes: A Population-Based Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2020;172(3):186-194. doi: https://doi.org/10.7326/M19-2610
68. Yanardag R, Ozsoy-Sacan O, Orak H, Ozgey Y. Protective effects of glurenorm (gliquidone) treatment on the liver injury of experimental diabetes. *Drug Chem Toxicol*. 2005;28(4):483-497. doi: https://doi.org/10.1080/01480540500262961
69. Hussain A, Latiwesh OB, Ali F, et al. 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. doi: https://doi.org/10.7759/cureus.3158
70. Athinarayanan SJ, Adams RN, Hallberg SJ, 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. doi: https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00348

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

Паневин Тарас Сергеевич, к.м.н. [**Taras S. Panevin**, MD, PhD]; адрес: Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, д. 34А [address: 34A Kashirskoe Shosse, 115522 Moscow, Russia]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5290-156X; eLibrary SPIN-код: 7839-3145; e-mail: tarasel@list.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Паневин Т.С. Влияние пероральных сахароснижающих препаратов на пуриновый обмен // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т. 24. — №4. — С. 342-349. doi: https://doi.org/10.14341/DM12756

TO CITE THIS ARTICLE:

Panevin TS. Effect of oral antihyperglycemic drugs on purine metabolism. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(4):342-349. doi: https://doi.org/10.14341/DM12756