



САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И ПСОРИАТИЧЕСКИЙ АРТРИТ

© Т.С. Паневин^{1,2*}, А.А. Неупокоева¹, Т.В. Коротаева¹

¹Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва

²Дальневосточный государственный медицинский университет, Хабаровск

Псориатический артрит (ПсА) и псориаз (ПсО) часто ассоциируются с метаболическими нарушениями, включая ожирение, метаболический синдром, сахарный диабет (СД), и сердечно-сосудистыми заболеваниями (КСЗ). Считают, что ожирение, СД, ПсО и ПсА имеют сходные иммунопатогенетические механизмы. Хроническое воспаление тесно ассоциируется не только с развитием ПсО и ПсА, но и с формированием инсулинорезистентности и развитием СД. У больных СД, как и при ПсО и ПсА, повышены острофазовые показатели и провоспалительные цитокины, включая С-реактивный белок, фактор некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкины 1 и 6 (ИЛ-1 и ИЛ-6), которые независимо от наличия ожирения ассоциируются с развитием инсулинорезистентности. При ПсА и ПсО использование ингибиторов ФНО- α повышает чувствительность к инсулину и снижает инсулинорезистентность. Показано, что ингибитор ИЛ-12/23 устекинумаб замедляет развитие СД 1 типа у больных ПсО. Учитывая высокую распространенность СД при ПсА и ПсО, следует проводить скрининг для выявления заболевания. При выборе терапии пациентам с ПсА, ПсО в сочетании с СД 2 типа следует учитывать возможность некоторых лекарственных препаратов улучшать состояние углеводного обмена, а также использовать при необходимости сахароснижающие препараты.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет; ожирение; псориаз; псориатический артрит; устекинумаб.

DIABETES MELLITUS AND PSORIATIC ARTHRITIS

© Taras S. Panevin^{1,2*}, Anastasia A. Neupokoeva¹, Tatiana V. Korotaeva¹

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

²The Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia

Psoriatic arthritis (PsA) and psoriasis (PsO) are often associated with metabolic disorders including obesity, metabolic syndrome, diabetes mellitus (DM) and cardiovascular diseases (CVD). It is believed that obesity, DM, PsO and PsA have similar immunopathogenetic mechanisms. Chronic inflammation is closely associated not only with the development of PsO and PsA, but also with the formation of insulin resistance and the development of DM. In patients with DM, as well as with PsO and PsA, acute phase indices and proinflammatory cytokines are increased, including C-reactive protein, tumor necrosis factor α (TNF- α), interleukins 1 and 6 (IL-1 and IL-6), which, regardless of the presence of obesity, are associated with the development of insulin resistance. In PsA and PsO, the use of TNF- α inhibitors increases insulin sensitivity and reduces insulin resistance. It has been shown that the IL-12/23 inhibitor Ustekinumab slows down the development of type 1 diabetes in patients with PsO. Given the high prevalence of diabetes in PsA and PsO, screening should be performed to detect the disease. When choosing therapy for patients with PsA, PsO in combination with type 2 diabetes, the ability of some drugs to improve carbohydrate metabolism should be taken into account, as well as the use of hypoglycemic drugs if necessary.

KEYWORDS: diabetes mellitus; obesity; psoriasis; psoriatic arthritis; ustekinumab.

Псориатический артрит (ПсА) — хроническое иммуно-опосредованное воспалительное заболевание из группы спондилоартритов (СпА) с преимущественным поражением суставов, позвоночника и энтезисов, которое развивается у 1/3 больных псориазом (ПсО) [1]. Одной из актуальных проблем для пациентов с ПсО и ПсА является высокая частота метаболических нарушений и сердечно-сосудистых заболеваний, которые являются лидирующей причиной повышенного риска смертности этих больных. Взаимосвязь между избыточной массой тела, псориазом и ПсА изучалась в различных аспектах. Так, по данным крупного когортного наблюдения, среди 114 868 пациентов с ПсО и массой тела более 90 кг

на момент постановки диагноза ПсО и через год течения болезни риск развития ПсА был увеличен на 23–29% [2]. В швейцарском исследовании пациентов с ПсА, наблюдавшихся с 2007 по 2017 гг. ($n=1245$), показана большая частота избыточной массы тела и ожирения по сравнению с общей популяцией [3].

Ожирение является известным фактором риска развития сахарного диабета 2 типа (СД2) — заболевания, ассоциированного с нарушением чувствительности к инсулину, сопровождающегося инсулиновой недостаточностью или без нее, основным проявлением которого является гипергликемия [4]. В недавнем исследовании на основе отечественного регистра 956 пациентов с ПсА

показана высокая частота ожирения среди пациентов как мужского, так и женского пола (21,2–37,6%), в то время как частота СД2 составляла 4,9–9,0% [5]. А в более раннем исследовании, на основе того же регистра среди 614 пациентов, показано, что при наличии ожирения ($\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$) частота СД2 достигала 14% [6]. В целом, по результатам различных исследований, в зависимости от популяции, частота СД любого типа при ПсА может достигать 20% [7]. Метаанализ 44 исследований показал повышенный риск развития СД2 у пациентов с псориатической болезнью (ОШ 1,76 (95% ДИ 1,59–1,96), и этот риск увеличивается при тяжелом течении псориаза (ОШ 2,10 (95% ДИ 1,73–2,55), а также при наличии ПсА (ОШ 2,18 (95% ДИ 1,36–3,50) [8]. В исследовании среди 1305 пациентов с ПсА был показан на 43% более высокий риск развития СД в сравнении с общей популяцией, а большее число болезненных суставов и повышенный уровень СОЭ были значимыми предикторами его развития (ОР 1,53, 95% ДИ 1,08–2,18, $p=0,02$) и (ОР 1,21, 95% ДИ 1,03–1,41, $p=0,02$) соответственно [9]. Следует отметить, что из всех иммуновоспалительных заболеваний суставов ПсА является наиболее «уязвимым» в отношении метаболических нарушений. Так, пациенты с ПсА чаще страдают нарушением гликемии натощак в сравнении с пациентами с ревматоидным артритом (30% vs 16%) [10]. Частота развития СД при ПсА также выше в сравнении с пациентами с ревматоидным артритом [11]. У большинства пациентов с ПсА (90–95%) преобладает СД2 [12]. Кроме того, отмечено, что у женщин с ПсА СД2 встречается чаще, чем у мужчин [13]. Риск развития диабета при ПсА может быть повышен из-за системного воспалительного процесса, связанного как с поражением кожи, так и суставов [14]. Показана роль возраста дебюта псориаза на риск развития СД. У пациентов с поздним дебютом псориаза (после 40 лет) и ПсА отмечалось восьмикратное увеличение риска СД (ОШ 8,2 (95% ДИ 1,9–12,4)) [15]. Отсутствие своевременной инициации сахароснижающей терапии, а также недостижение индивидуальных целевых показателей гликемии может приводить к развитию макро- и микро-сосудистых осложнений, ухудшающих жизненный прогноз [16].

Таким образом, вышеуказанные данные могут говорить об актуальности изучения СД при псориатической болезни. Целью настоящего описательного обзора является анализ исследований, посвященных изучению патогенетических механизмов, связывающего два данных заболевания, а также влияния терапии ПсА на СД2 и наоборот.

ОБЩИЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА И ПСОРИАТИЧЕСКОГО АРТРИТА

Одним из возможных общих патогенетических механизмов развития СД2 и ПсА является наличие хронического воспаления, сопровождающегося гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α), интерлейкины 1 и 6 (ИЛ-1 и ИЛ-6) [17]. С другой стороны, недавние результаты некоторых исследований говорят и о вовлеченности в патогенез ожирения и СД2 ИЛ-17 и ИЛ-23, играющих важную роль в патогенезе ПсА [18–20]. Хроническое

системное воспаление индуцирует эндотелиальную дисфункцию, увеличивает инсулинорезистентность и может нарушать метаболизм глюкозы [21]. Возможным общим патогенетическим путем может быть изменение уровня адипокинов, в частности адипонектина и оментина, секретируемых жировой тканью. Адипонектин обладает противовоспалительными и инсулинсенбилизирующим эффектами, а его секреция снижается под действием провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β и ИЛ-6) [22]. Снижение адипонектина отмечается и при ПсА [23], а терапия моноклональными антителами к ФНО- α сопровождается повышением его уровня [24]. Оментин вырабатывается сальником и эпикардальным жиром, а при псориазе и метаболическом синдроме уровень данного адипокина снижается и предшествует развитию СД.

Как при СД2, так и ПсА происходит ингибирование фосфатидилинозитол-3-киназы (PI-3) и митоген-активируемой протеинкиназы (MAP) [25]. Путь PI-3-киназы иницируется фосфорилированием тирозина и приводит к активации эффекторных молекул, которые опосредуют метаболический ответ на инсулин, включая, в частности, транслокацию транспортера глюкозы 4 (GLUT4) на мембрану. С другой стороны, MAP-киназный путь начинается с фосфорилирования Shc, Grb2/Sos и Ras и приводит к активации внеклеточной сигнал-регулируемой киназы (ERK-1 и 2), регулирующей митогенный и провоспалительный ответы, опосредованные инсулином. Избыток ФНО- α ингибирует активность PI-3 и MAP-киназы [26], что приводит к подавлению экспрессии GLUT4 за счет ингибирования аутофосфорилирования инсулинового рецептора [27].

ФНО- α также является регулятором синтеза глюкокортикоидов за счет повышения уровня 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы-1 (11 β -HSD-1), превращающей менее активный кортизон в кортизол, что приводит к гипергликемии путем активации глюконеогенеза в печени и снижения транслокации GLUT4 на клеточную мембрану, усугубляя инсулинорезистентность. Лечение ингибиторами ФНО- α может приводить к снижению активности 11 β -HSD1, в результате чего снижается уровень кортизола [28].

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПСОРИАТИЧЕСКОГО АРТРИТА НА УГЛЕВОДНЫЙ ОБМЕН

Выбор лечения ПсА имеет важное значение и с точки зрения влияния на углеводный обмен, поскольку, помимо основного противоревматического эффекта, возможно влияние на инсулинорезистентность и уровень глюкозы. Международные рекомендации по лечению ПсА, предложенные Европейской антиревматической лигой (EULAR) и Группой по исследованию и оценке ПсО и ПсА (GRAPPA), предусматривают применение противоревматических препаратов с различными механизмами действия (см. таб. 1) [29].

Глюкокортикоиды (ГК). Несмотря на то, что пероральное применение ГК не включено ни в одно руководство по лечению ПсА, их применение в реальной клинической практике по-прежнему нередко [30]. ГК действуют на множество путей, включая функцию

β-клеток поджелудочной железы и инсулинорезистентность, активируя глюконеогенез и снижая чувствительность к инсулину даже в низких дозах [31]. Наиболее высок риск развития ГК-ассоциированных нарушений углеводного обмена у лиц старшего возраста [32].

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Могут быть использованы в качестве монотерапии у пациентов с изолированным псориатическим спондилитом, а также в качестве дополнительной терапии при любой форме ПСА. НПВП имеют противовоспалительный эффект, в том числе на островки поджелудочной железы, снижают метаболический клиренс инсулина и печеночную резистентность к инсулину, поэтому их влияние на углеводный обмен является, как минимум, нейтральным. Однако следует помнить о негативных эффектах НПВП в отношении сердечно-сосудистой системы, заболевания которой часто встречаются при СД2 [33].

Базисные противовоспалительные препараты (БПВП). Применение **метотрексата** у пациентов с ПСА, вероятно, не оказывает влияния на углеводный обмен [34]. В ретроспективном когортном исследовании с участием 84 989 пациентов было отмечено даже снижение относительного риска развития СД2 на 65% у пациентов с ПСО или ПСА, что может говорить как о возможном положительном влиянии метотрексата на снижение риска развития СД, так и о том, что его эффективное применение, сопровождаемое снижением активности ПСА, может приводить к ингибированию патогенетических механизмов, участвующих в развитии СД2 [35]. Применение **лефлуномида** и **сульфасалазина** при ПСА также не сопровождалось негативным влиянием на углеводный обмен [36–37].

Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). Влияние **ингибиторов ФНО-α** на углеводный обмен продолжает изучаться. С одной стороны, отмечен нейтральный эффект при применении адалимумаба, инфликсимаба и этанерцепта у пациентов с ПСО и ПСА до 6 месяцев [38]. С другой стороны, у пациентов с ПСО, получавших ингибиторы ФНО-α, наблюдался более низкий риск развития СД по сравнению с получавшими БПВП (0,62; 95% ДИ 0,42–0,91), что может говорить, как о влиянии самих препаратов, так и значимости достижения низкой активности ПСО, которое более вероятно при применении ГИБП [39]. Таким образом, имеющиеся данные позволяют предполагать наличие положительного влияния ингибиторов ФНО-α на углеводный обмен. Интересно отметить, что применение препаратов данной группы может быть ослаблено у пациентов с избыточной массой тела, а также способствовать набору веса примерно у 20% пациентов, что может быть связано нейтрализацией регулирующего влияния ФНО-α на дальнейший набор жировой массы [18]. Терапия **ингибиторами ИЛ-17** также может сопровождаться увеличением чувствительности к инсулину, в том числе за счёт опосредованного снижения уровня ФНО-α, а также повышения содержания адипонектина. Однако в исследованиях среди пациентов, получавших иксекизумаб и секукинумаб не было показано значимых различий на фоне применения по уровню глюкозы крови натощак [40–41]. Влияние **интерлейкинов 12 и 23** в настоящее время требует уточнения. Ранее была отмечена взаимосвязь в патогене-

зе СД и повышенных уровней ИЛ-23, который, как предполагается, вызывает окислительный стресс в β-клетках с нарушением образования и выделения инсулина [42]. В настоящее время отсутствуют исследования влияния ингибитора ИЛ-23 гуселькумаба на течение СД, однако наличие сопутствующего ожирения и СД2 не приводит к снижению эффективности ингибиторов ИЛ-23 [43].

Апремиласт классифицируется как «малая молекула» и относится к ингибиторам фосфодиэстеразы-4 (ФДЭ-4). Данный фермент регулирует внутриклеточное содержание циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), который иницирует, в том числе, основные пути синтеза провоспалительных цитокинов, а также различные метаболические пути. ФДЭ-4 экспрессируются и в β-клетках поджелудочной железы, предположительно, регулируя продукцию инсулина [44]. Исследования, проведенные на пациентах с ПСО и ПСА, получавших апремиласт, показали нейтральное влияние на показатели углеводного обмена [45]. В post-hoc анализах 3 клинических исследований применения апремиласта (ESTEEM, PALACE и LIBERATE) было показано даже снижение уровня гликированного гемоглобина через 16 нед лечения [46].

Блокаторы JAK-киназ. Основные результаты по данной группе препаратов представлены для тофацитиниба. Post-hoc анализ 3 фазы исследования OPAL применения тофацитиниба у пациентов с ПСА показал сопоставимую эффективность при наличии и отсутствии метаболического синдрома, а также отсутствие влияния на уровень глюкозы и липидного профиля [47]. В исследованиях по данному вопросу среди пациентов с ревматоидным артритом было показано снижение индекса инсулинорезистентности HOMA2-IR на фоне приема тофацитиниба, а также тренд к снижению уровня гликированного гемоглобина ($p=0,077$) [48]. Таким образом, первые результаты имеют позитивный характер, однако необходимо дальнейшее изучение данного вопроса (табл. 1).

ВЛИЯНИЕ САХАРОСНИЖАЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА НА ПСОРИАТИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ

На сегодняшний день существует ряд исследований, касающихся влияния отдельных групп препаратов для лечения СД2 на псориатическую болезнь. Большинство работ посвящено влиянию метформина, тиазолидиндионов, глиптинов, а также агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1.

Метформин используется в качестве сахароснижающего препарата первой линии для лечения СД2 и имеет дополнительные благоприятные эффекты, такие как улучшение липидного профиля, снижение уровня мочевой кислоты и сердечно-сосудистого риска у пациентов с СД2 [49–50]. Возможный противовоспалительный эффект метформина основан на его основном механизме действия. Ингибируя один из комплексов «дыхательной цепи» переноса электронов, метформин создает избыток аденозинмонофосфата (АМФ), что приводит к активации АМФ-активируемой протеинкиназы (АМРК). Активация АМРК приводит к развитию множества эффектов, в числе которых — ингибирование провоспалительного пути mTOR (мишень рапамицина у млекопитающих

Таблица 1. Влияние системных методов лечения псориатического артрита на уровень глюкозы в сыворотке крови и/или чувствительность к инсулину, а также массу тела (адаптировано по [7] и [18])

Группа препаратов	Влияние на глюкозу и инсулинорезистентность	Влияние на массу тела
Глюкокортикоиды	Ухудшают	Увеличивают
Метотрексат	Нейтральное	Нейтральное
НПВП	Нейтральное/Улучшает	Нейтральное
Лефлуномид	Нейтральное	Нейтральное
Сульфасалазин	Нейтральное	Нейтральное
Ингибиторы ФНО-α	Нейтральное/Улучшают	Могут увеличивать. Эффективность у пациентов с ожирением снижена
Анти-ИЛ12/23	Нейтральное	Нейтральное. У пациентов с ожирением может потребоваться более высокая доза
Анти-ИЛ17	Нейтральное	Нейтральное
Апремиласт	Нейтральное/Улучшает	Положительное
Ингибиторы JAK-киназ	Нейтральное	Нейтральное/Положительное?

Примечание: НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты; ИЛ — интерлейкин; ФНО-α — фактор некроза опухоли альфа; JAK-киназы — Янус-киназы.

(mammalian Target Of Rapamycin)). Активация AMPK не только дезактивирует индуцируемую синтазу оксида азота (iNOS), дендритные клетки, Т-клетки и моноциты/макрофаги, но также стимулирует образование ИЛ-10 и трансформирующего фактора роста β (ТФР-β), что приводит к противовоспалительным эффектам [51]. Кроме того, происходит снижение и других провоспалительных цитокинов, включая ИЛ-1β, ФНО-α и интерферон-γ [52]. В кератиноцитах показан схожий противовоспалительный эффект при применении метформина [53].

Влияние метформина на ПсО показано в метаанализе трех рандомизированных плацебо-контролируемых исследований у пациентов с метаболическим синдромом; общий размер выборки составил 148 пациентов с псориазом. Применение метформина увеличивало шанс снижения индекса PASI на 75% (ОШ 22,0; 95% ДИ 2,12–228,5; $p=0,01$) [54–55]. В исследовании среди 21 пациента, получавшего метформин (1000 мг/сут), и 16 пациентов, получавших пиоглитазон (30 мг/сут) на протяжении 12 недель, отмечено значимое улучшение индекса PASI, а также процент пациентов, достигших PASI75 в сравнении с группой плацебо для обоих препаратов [54]. В другом исследовании, где сравнивались пациенты с ПсО, получавшие на протяжении 12 недель терапию метотрексатом и метформином 500 мг/сут ($n=35$) в сравнении с группой только на метотрексате ($n=31$), в группе «комбинированной терапии» отмечено значимо большее улучшение по индексу PASI [56]. В наблюдательном 17-летнем исследовании среди 5520 пациентов, принимавших метформин, показан высокий профиль безопасности метформина у пациентов с псориазом, что отражалось в отсутствии значимых различий в отношении риска смертности от всех причин, утяжеления псориаза и госпитализаций по поводу псориаза [57].

Пиоглитазон является агонистом рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом (PPAR-γ) и относится к группе тиазолидиндионов (ТДД), для которых ранее были описаны дополнительные противовоспалительный и противоопухолевый эффекты [58],

а активация PPAR-γ в кератиноцитах приводит к ингибированию их пролиферации [59]. Метаанализ 27 исследований применения ТДД при ПсО показал значимое снижение индекса PASI в сравнении с плацебо (−4,24; 95% ДИ от −5,35 до −3,12) [60]. В другом метаанализе 6 рандомизированных контролируемых исследований показано, что применение пиоглитазона в качестве монотерапии либо в комбинации с другими сахароснижающими препаратами в сравнении с плацебо значимо увеличивало шанс достижения индекса PASI75 у пациентов с псориазом [61]. В небольшом проспективном исследовании среди 10 пациентов с активным ПсА применение пиоглитазона в дозе 60 мг/сут (что, однако, в 4 раза превышает максимально используемую дозу при СД2 в 15 мг/сут) в течение 12 нед сопровождалось значимым снижением числа болезненных и припухших суставов с 12,0 [8,0; 18,0] до 4,0 [2,0; 10,0] и с 5,0 [4,0; 8,0] до 2,0 [1,0; 7,0] соответственно [62].

Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ИДПП4). Дипептидилпептидаза-4, помимо почек, где она способствует распаду глюкагоноподобного пептида-1 и глюкозависимого инсулиноотропного пептида, представлена и в иммунной системе, в частности, в Т-лимфоцитах, натуральных киллерах и моноцитах [63]. Показано, что терапия ИДПП4 ситаглиптином (100 мг/сут в течение 6 недель) сопровождалась снижением уровней С-реактивного белка, ИЛ-6 и ИЛ-18 [64]. Кроме того, ДПП4 экспрессируется в кератиноцитах и, таким образом, может быть также вовлечена в отдельные патогенетические механизмы поддержания воспаления при ПсО [65], а ингибирование ДПП4 может подавлять пролиферацию кератиноцитов [66]. Представлены несколько клинических случаев положительного влияния инициации терапии ситаглиптином и тенеглиптином на ПсО [67–68]. В небольшом рандомизированном исследовании среди 20 пациентов с ПсО, 9 из которых принимали ситаглиптин, а оставшиеся 11 — гликлазид, не отмечено значимой динамики по индексу PASI в подгруппе ситаглиптина [69].

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (АрГПП-1). Глюкагоноподобный пептид-1 относится к гормонам желудочно-кишечного тракта — инкретинам и продуцируется L-клетками кишечника в ответ на пищевые и воспалительные стимулы, а также в нейронах ядра одиночного тракта ствола мозга. Эффекты ГПП-1 при взаимодействии с мембранным рецептором реализуются через систему G-белка с увеличением образования цАМФ, а также высвобождением кальция, что приводит к активации путей передачи сигналов PKA, Ерас-2, фосфолипазы C и ERK1/2 [70]. Потенциальные экстрапанкреатические механизмы влияния АрГПП-1 на воспаление, как предполагается, могут быть связаны с активацией AMPK, NF- κ B, влиянием на Т-клеточное звено, в частности инвариантных натуральных Т-киллеров, а также влиянием на продукцию ИЛ-17 [71]. Интересно также, что экспрессия рецептора к ГПП-1 была выявлена в клетках псориазных бляшек у человека, но не в культуре здоровых кератиноцитов [72].

На сегодняшний день большинство работ посвящено влиянию именно лираглутида на течение и активность ПсО. В одном из исследований при применении лираглутида отмечено снижение числа Т-клеток в коже и экспрессии ИЛ-17 в псориазных бляшках [73]. В исследовании Ahern T. и соавт. на фоне терапии лираглутидом отмечено увеличение доли циркулирующих инвариантных натуральных Т-киллеров среди всей популяции Т-лимфоцитов с 0,13 до 0,4% ($p=0,03$) [74].

В метаанализе 4 исследований, суммарно включавших 32 пациента, получавших лираглутид (от 8 до 16 недель), страдавших СД2 или нарушением толерантности к глюкозе, было показано значимое снижение индекса тяжести и распространенности ПсО PASI (-4,3, 95% ДИ от -7,6 до -1,05, $p=0,01$) и глюкозы натощак (-0,34, 95% ДИ от -0,68 до -0,01, $p=0,048$) после проведения лечения, однако не было получено значимых различий по IMT, дерматологическому индексу качества жизни DLQI и уровню гликированного гемоглобина [75].

Существует несколько публикаций, описывающих влияние другого АрГПП-1 — семаглутида — на ПсО. Так, описан клинический эффект в отношении ПсО при применении семаглутида у пациента 73 лет с сопутствующим ожирением и СД2 [76]. Через 10 мес терапии отмечено снижение индекса PASI на 92% в сравнении с исходным значением (33,2 балла). В другом описании клинического случая женщины 50 лет с СД2, абдоминальным ожирением и ПсО, помимо снижения индекса PASI, терапия семаглутидом в течение 10 мес сопровождалась улучшением показателей плотности эпикардальной и перикардиальной жировой ткани [77]. В рандомизированном исследовании среди 31 пациента с ПсО, СД2 и ожирением, исходно получавшего метформин, было показано, что в подгруппе, в которой был добавлен к терапии семаглутид со стандартной титрацией дозы до 1,0 мг/нед ($n = 15$), через 12 нед терапии на фоне значимого снижения IMT отмечалось значимое улучшение индекса PASI с 21 до 10 ($p=0,002$), а также DLQI с 14 до 4 ($p=0,002$). Однако значимое снижение IMT, а также PASI и DLQI через 12 нед было показано и в группе сравнения [78], что актуализирует вопрос о том, что непосредственно влияет на показатели активности ПсО — снижение массы тела или плейотропные эффекты АрГПП-1. На момент написания

обзора не было найдено исследований влияния агониста рецепторов ГПП-1 и ГИП тирзепатида на псориазическую болезнь.

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ2), помимо сахароснижающего, имеют большое количество плейотропных эффектов и широко используются в эндокринологии, кардиологии и нефрологии. В экспериментах на псориазической модели у мышей локальное применение дапаглифлозина сопровождалось снижением экспрессии ФНО α , ИЛ-8, ИЛ-17 и ИЛ-37 [79]. Описан клинический случай развития ПсО у 76-летнего пациента на фоне инициации терапии дапаглифлозином [80]. В другом, сравнительном исследовании применение иНГЛТ2 в сравнении с иДПП4 показало более высокий риск развития ПсО (ОР 1,08; 95% ДИ 1,03–1,13) [81]. Однако в крупном ретроспективном исследовании пациентов из национальной базы Тайваня применение иНГЛТ2 не сопровождалось значимым изменением риска развития ПсО (ОР 1,24; 95% ДИ 0,95–1,64) [82]. Таким образом, имеющиеся результаты носят неоднозначный характер. Необходимо дальнейшее проведение исследований в отношении влияния применения иНГЛТ2 на псориазическую болезнь.

Результатов исследований в отношении влияния на ПсО со стороны еще одной группы сахароснижающих препаратов — производных сульфонилмочевины, несмотря на их длительный период применения, найдено не было.

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 1 ТИПА ПРИ ПСОРИАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

Потенциальная взаимосвязь ПсА и СД1 в настоящее время продолжает изучаться. Оба заболевания имеют аутоиммунное происхождение и могут рассматриваться в рамках концепции аутоиммунного полигландулярного синдрома 3D типа или множественного аутоиммунного синдрома [83]. Имеются данные о возможной генетической взаимосвязи двух заболеваний. Так, полиморфизм гена *RTPN22*, кодирующего синтез тирозинфосфатазы в лимфоидной ткани, ассоциирован с повышенным риском развития как ПсА, так и СД1 [84–85]. Однако повышенную частоту СД1 в популяции пациентов с ПсА еще предстоит доказать или опровергнуть. Так, в исследовании среди 408 пациентов с ПсА частота СД1 (0,5%) была сопоставима с группой контроля ($p=0,14$) [86]. Следует понимать, что, учитывая повышенную частоту СД2 среди пациентов с ПсА, возможна и более высокая в сравнении с общей популяцией доля пациентов с латентным аутоиммунным диабетом взрослых (LADA), который на этапах развития может быть «компенсирован» пероральной сахароснижающей терапией и неправильно диагностироваться как СД2.

Помимо возможных генетических маркеров, общим может быть негативное влияние провоспалительных цитокинов, уровень которых повышен при ПсА. Так, в итальянском исследовании среди 29 пациентов с СД1 выявлены более высокие уровни ФНО- α , ИЛ-17 и ИЛ-23, а также ИЛ-1 β в сравнении с группой контроля, а также у пациентов с недостижением эугликемии [87]. Повышенный уровень данных цитокинов, возможно, оказывает стимулирующее влияние на разрушение β -клеток

поджелудочной железы, хотя основным механизмом, безусловно является активация CD8+ и CD4+ Т-лимфоцитов [88]. Негативное влияние ИЛ-1 β и ФНО- α на β -клетки поджелудочной железы у пациентов с СД1 показано по данным исследований [89], а уровень ИЛ-17 особенно высок в дебюте СД1 [90].

В настоящее время продолжают исследования, направленные на поиск препаратов для профилактики СД1 у пациентов группы высокого риска. Первым зарегистрированным препаратом является теплизумаб — моноклональное антитело к CD3, которое замедляет время до начала инсулинотерапии у пациентов с нарушенным углеводным обменом при наличии специфических антител, характерных для СД1 [91]. В свою очередь, первым препаратом, ранее зарегистрированным для лечения ПсО, у которого было выявлено положительное влияние на СД1, было моноклональное антитело к CD8+ и CD4+ алексацет (исследование T1DAL) [92]. Другим генно-инженерным биологическим препаратом, применяемым для лечения ПсА, в отношении которого изучаются потенциальные положительные эффекты для СД1, является устекинумаб — моноклональное антитело к ИЛ 12/23 (исследование USTEK1D) [93]. По данным предварительных результатов, в плацебо-контролируемом исследовании среди 72 детей в возрасте 12–18 лет, с недавно установленным диагнозом СД1 (2/3 из которых получали устекинумаб на 0, 4, 12, 20, 28, 36 и 44 недели в дозе 2 мг/кг при весе ≤ 40 кг или 90 мг при массе тела >40 кг), показан более на 49% высокий уровень стимулированного С-пептида в сравнении с группой плацебо ($p=0,02$). Сохранение уровня С-пептида коррелировало со снижением числа Т-хелперов, уровней ИЛ-17А и гамма-интерферона, ИЛ-2, а также гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора [94]. Влияние устекинумаба непосредственно на показатели гликемии продолжает изучаться. ИЛ-12 способствует дифференцировке нативных Т-лимфоцитов в Th1-фенотип, вовлеченный в патогенез как СД1,

так и псориатической болезни, а ИЛ-23 стимулирует дифференцировку в Th17 фенотип, который также участвует в развитии обоих заболеваний [95].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные данные говорят о высокой частоте СД в целом и метаболических нарушениях у пациентов с ПсА, что может быть обусловлено общими патогенетическими механизмами. Выбор препарата как для лечения ПсА, так и СД2, может оказывать дополнительное положительное влияние. Вовлеченность основных цитокинов, участвующих в патогенезе ПсА, ПсО и СД, обуславливает необходимость проведения дальнейших исследований для изучения влияния ГИБП различных механизмов действия на риск развития СД у этой категории больных.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена в рамках фундаментальной научной тематики ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой № 125020501435-8 «Эволюция аксиальных спондилоартритов на основе комплексного динамического изучения молекулярно-биологических, молекулярно-генетических, клинко-визуализационных факторов прогрессирования заболевания, качества жизни, коморбидности и таргетной инновационной терапии».

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Паневин Т.С. — концепция, написание статьи; Неупокоева А.А. — анализ данных, написание статьи; Коротаева Т.В. — концепция статьи, написание статьи, внесение существенной правки. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic arthritis. *N Engl J Med*. 2017;376(10):957-70. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1505557>
2. Merola JF, Tian H, Patil D, Richardson C, Scott A, Chen YH, et al. Incidence and prevalence of psoriatic arthritis in patients with psoriasis stratified by psoriasis disease severity: Retrospective analysis of an electronic health records database in the United States. *J Am Acad Dermatol*. 2022;86(4):748-757. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2021.09.019>
3. Stirnimann M, Maul JT, Vallejo-Yagüe E, Burden AM, Moeller B, Nissen MJ, et al. OP0064 Obesity in psoriatic arthritis is increasingly affecting men and appears less dependent of socioeconomic status than in the general population. *Ann Rheum Dis*. 2023;82:44. doi: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2023-eular.3678>
4. Chandrasekaran P, Weiskirchen R. The Role of Obesity in Type 2 Diabetes Mellitus-An Overview. *Int J Mol Sci*. 2024;25(3):1882. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms25031882>
5. Корсакова Ю.Л., Коротаева Т.В., Логинова Е.Ю., и др. Клинико-инструментальная характеристика псориатического артрита у мужчин и женщин. Данные когортного наблюдательного исследования // Терапевтический архив. — 2024. — Т. 96. — №5. — С. 479-485. [Korsakova YL, Korotaeva TV, Loginova EL, et al. Clinical and instrumental characteristics of psoriatic arthritis in men and women. Data from a cohort observational study. *Terapevticheskii arkhiv*. 2024;96(5):479-485 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2024.05.202703>
6. Корсакова Ю.Л., Коротаева Т.В., Логинова Е.Ю., Губарь Е.Е., Василенко Е.А., и др. Взаимосвязь ожирения, кардиометаболических нарушений и активности заболевания у больных псориатическим артритом: данные Общероссийского регистра // Терапевтический архив. — 2021. — Т. 93. — № 5. — С. 573–580 [Korsakova YuL, Korotaeva TV, Loginova EL, Gubar EE, Vasilenko EA, et al. The relationship between obesity, cardiometabolic disorders and disease activity in psoriatic arthritis patients: data from the Russian register. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2021; 93 (5): 573–580 (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.05.200>
7. Dal Bello G, Gisondi P, Idolazzi L, Girolomoni G. Psoriatic Arthritis and Diabetes Mellitus: A Narrative Review. *Rheumatol Ther*. 2020;7(2):271-285. doi: <https://doi.org/10.1007/s40744-020-00206-7>
8. Coto-Segura P, Eiris-Salvado N, González-Lara L, et al. Psoriasis, psoriatic arthritis and type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2013;169(4):783-793. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.12473>
9. Eder L, Chandran V, Cook R, Gladman DD. The Risk of Developing Diabetes Mellitus in Patients with Psoriatic Arthritis: A Cohort Study. *J Rheumatol*. 2017;44(3):286-291. doi: <https://doi.org/10.3899/jrheum.160861>
10. Mok CC, Ko GT, Ho LY, Yu KL, Chan PT, To CH. Prevalence of atherosclerotic risk factors and the metabolic syndrome in patients with chronic inflammatory arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(2):195-202. doi: <https://doi.org/10.1002/acr.20363>

11. 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):346-352. doi: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ker343>
12. Shah K, Paris M, Mellars L, Changolkar A, Mease PJ. Real-world burden of comorbidities in US patients with psoriatic arthritis. *RMD Open*. 2017;3(2):e000588. doi: <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2017-000588>
13. Dreier J, Freud T, Cohen AD. Psoriatic arthritis and diabetes: a population-based cross-sectional study. *Dermatol Res Pract*. 2013;2013:580404. doi: <https://doi.org/10.1155/2013/580404>
14. Bhole VM, Choi HK, Burns LC, et al. Differences in body mass index among individuals with PsA, psoriasis, RA and the general population. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(3):552-556. doi: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ker349>
15. Queiro R, Lorenzo A, Pardo E, Brandy A, Coto P, Ballina J. Prevalence and type II diabetes-associated factors in psoriatic arthritis. *Clin Rheumatol*. 2018;37(4):1059-1064. doi: <https://doi.org/10.1007/s10067-018-4042-1>
16. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и соавт. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010–2022 гг. // *Сахарный диабет*. 2023. — Т.26. — №2. — С.104-123 [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010–2022. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(2):104-123 (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM13035>
17. Калмыкова З.А., Кононенко И.В., Смирнова О.М., Шестакова М.В. Сигнальные пути гибели β -клеток при сахарном диабете 2 типа: роль врожденного иммунитета // *Сахарный диабет*. — 2020. — Т. 23. — №2. — С. 174-184 [Kalmykova ZA, Kononenko IV, Smirnova OM, Shestakova MV. Signaling pathways of β -cell death in type 2 diabetes mellitus: the role of innate immunity. *Diabetes Mellitus*. 2020;23(2):174-184 (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM10242>
18. Scala E, Mercurio L, Albanesi C, Madonna S. The Intersection of the Pathogenic Processes Underlying Psoriasis and the Comorbid Condition of Obesity. *Life (Basel)*. 2024;14(6):733. doi: <https://doi.org/10.3390/life14060733>
19. Al-Hashemi WKH, Taha GI, Aldhafer ZA, Mutlak SS. Interleukin 23 and HSV in diabetic and non-diabetic obese females. *Biochemical & Cellular Archives*. 2022;22(1):721-725
20. Abdel-Moneim A, Bakery HH, Allam G. The potential pathogenic role of IL-17/Th17 cells in both type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Biomed Pharmacother*. 2018;101:287-292. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.02.103>
21. Cohen AD, Dreier J, Shapiro Y, et al. Psoriasis and diabetes: a population-based cross-sectional study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008;22(5):585-589. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2008.02636.x>
22. Wolk K, Sabat R. Adipokines in psoriasis: An important link between skin inflammation and metabolic alterations. *Rev Endocr Metab Disord*. 2016;17(3):305-317. doi: <https://doi.org/10.1007/s11154-016-9381-0>
23. Shibata S, Saeki H, Tada Y, Karakawa M, Komine M, Tamaki K. Serum high molecular weight adiponectin levels are decreased in psoriasis patients. *J Dermatol Sci*. 2009;55(1):62-63. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2009.02.009>
24. Shibata S, Tada Y, Hau C, et al. Adiponectin as an anti-inflammatory factor in the pathogenesis of psoriasis: induction of elevated serum adiponectin levels following therapy. *Br J Dermatol*. 2011;164(3):667-670. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2010.10123.x>
25. White MF, Kahn CR. The insulin signaling system. *J Biol Chem*. 1994;269(1):1-4
26. Kanety H, Feinstein R, Papa MZ, Hemi R, Karasik A. Tumor necrosis factor alpha-induced phosphorylation of insulin receptor substrate-1 (IRS-1). Possible mechanism for suppression of insulin-stimulated tyrosine phosphorylation of IRS-1. *J Biol Chem*. 1995;270(40):23780-23784. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.270.40.23780>
27. Aguirre V, Werner ED, Giraud J, Lee YH, Shoelson SE, White MF. Phosphorylation of Ser307 in insulin receptor substrate-1 blocks interactions with the insulin receptor and inhibits insulin action. *J Biol Chem*. 2002;277(2):1531-1537. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M101521200>
28. Nanus DE, Filer AD, Hughes B, et al. TNF α regulates cortisol metabolism in vivo in patients with inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(2):464-469. doi: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-203926>
29. Coates LC, Soriano ER, Corp N, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA): updated treatment recommendations for psoriatic arthritis 2021 [published correction appears in Nat Rev Rheumatol. 2022;18(12):734. doi: <https://doi.org/10.1038/s41584-022-00861-wj>. *Nat Rev Rheumatol*. 2022;18(8):465-479. doi: <https://doi.org/10.1038/s41584-022-00798-0>
30. Aimo C, Cosentino VL, Sequeira G, Kerzberg E. Use of systemic glucocorticoids in patients with psoriatic arthritis by Argentinian and other Latin-American rheumatologists. *Rheumatol Int*. 2019;39(4):723-727. doi: <https://doi.org/10.1007/s00296-019-04266-z>
31. Hwang JL, Weiss RE. Steroid-induced diabetes: a clinical and molecular approach to understanding and treatment. *Diabetes Metab Res Rev*. 2014;30(2):96-102. doi: <https://doi.org/10.1002/dmrr.2486>
32. Katsuyama T, Sada KE, Namba S, et al. Risk factors for the development of glucocorticoid-induced diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015;108(2):273-279. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2015.02.010>
33. Szeto CC, Sugano K, Wang JG, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) therapy in patients with hypertension, cardiovascular, renal or gastrointestinal comorbidities: joint APAGE/APLAR/APSDE/ APSH/APSIN/PoA recommendations. *Gut*. 2020;69(4):617-629. doi: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-319300>
34. Dehpouri T, Rokni GR, Narenjbon NA, et al. Evaluation of the glycemic effect of methotrexate in psoriatic arthritis patients with metabolic syndrome: A pilot study. *Dermatol Reports*. 2019;11(1):7965. doi: <https://doi.org/10.4081/dr.2019.7965>
35. Chen HH, Chen DY, Lin CC, et al. Association between use of disease-modifying antirheumatic drugs and diabetes in patients with ankylosing spondylitis, rheumatoid arthritis, or psoriasis/psoriatic arthritis: a nationwide, population-based cohort study of 84,989 patients. *Ther Clin Risk Manag*. 2017;13:583-592. doi: <https://doi.org/10.2147/TCRM.S130666>
36. Chen J, Sun J, Doscas ME, et al. Control of hyperglycemia in male mice by leflunomide: mechanisms of action. *J Endocrinol*. 2018;237(1):43-58. doi: <https://doi.org/10.1530/JOE-17-0536>
37. Haas RM, Li P, Chu JW. Glucose-lowering effects of sulfasalazine in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28(9):2238-2239. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.28.9.2238>
38. da Silva BS, Bonfá E, de Moraes JC, et al. Effects of anti-TNF therapy on glucose metabolism in patients with ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis or juvenile idiopathic arthritis. *Biologicals*. 2010;38(5):567-569. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biologics.2010.05.003>
39. Solomon DH, Massarotti E, Garg R, Liu J, Canning C, Schneeweiss S. Association between disease-modifying antirheumatic drugs and diabetes risk in patients with rheumatoid arthritis and psoriasis. *JAMA*. 2011;305(24):2525-2531. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2011.1878>
40. Egeberg A, Wu JJ, Korman N, et al. Ixekizumab treatment shows a neutral impact on cardiovascular parameters in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: Results from UNCOVER-1, UNCOVER-2, and UNCOVER-3. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79(1):104-109.e8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.02.074>
41. Gerdes S, Pinter A, Papavassilis C, Reinhardt M. Effects of secukinumab on metabolic and liver parameters in plaque psoriasis patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(3):533-541. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.16004>
42. Hasnain SZ, Borg DJ, Harcourt BE, et al. Glycemic control in diabetes is restored by therapeutic manipulation of cytokines that regulate beta cell stress. *Nat Med*. 2014;20(12):1417-1426. doi: <https://doi.org/10.1038/nm.3705>
43. Vaiopoulos AG, Dalamaga M, Katsimbri P, et al. Real-world data show high efficacy of IL23 inhibitors guselkumab and risankizumab in psoriatic arthritis and difficult-to-treat areas. *Int J Dermatol*. 2023;62(11):1404-1413. doi: <https://doi.org/10.1111/ijd.16849>
44. Pyne NJ, Furman BL. Cyclic nucleotide phosphodiesterases in pancreatic islets. *Diabetologia*. 2003;46(9):1179-1189. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-003-1176-7>
45. Dattola A, Del Duca E, Saraceno R, Gramiccia T, Bianchi L. Safety evaluation of apremilast for the treatment of psoriasis. *Expert Opin Drug Saf*. 2017;16(3):381-385. doi: <https://doi.org/10.1080/14740338.2017.1288714>

46. Puig L, Korman N, Greggio C, Cirulli J, Teng L, Chandran V, et al. Long-term hemoglobin A1c changes with apremilast in patients with psoriasis and psoriatic arthritis: pooled analysis of phase 3 ESTEEM and PALACE trials and phase 3b LIBERATE trial. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81:89. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.06.346>
47. Ritchlin CT, Giles JT, Ogdie A, et al. Tofacitinib in Patients With Psoriatic Arthritis and Metabolic Syndrome: A Post hoc Analysis of Phase 3 Studies. *ACR Open Rheumatol*. 2020;2(10):543-554. doi: <https://doi.org/10.1002/acr2.11166>
48. 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: <https://doi.org/10.1186/s13075-023-03249-7>
49. Jia Y, Lao Y, Zhu H, Li N, Leung SW. Is metformin still the most efficacious first-line oral hypoglycaemic drug in treating type 2 diabetes? A network meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev*. 2019;20(1):1-12. doi: <https://doi.org/10.1111/obr.12753>
50. Елисеев М.С., Паневин Т.С., Желябина О.В., Насонов Е.Л. Перспективы применения метформина у пациентов с нарушением уратного обмена // *Терапевтический архив*. — 2021. — Т. 93. — №5. — С. 628-634. [Eliseev MS, Panevin TS, Zhelyabina OV, Nasonov EL. Advantages of the use of metformin in patients with impaired uric acid metabolism. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2021;93(5):628-634 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.05.200795>
51. Mangoni AA, Sotgia S, Zinella A, et al. Methotrexate and cardiovascular prevention: an appraisal of the current evidence. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2023;17:17539447231215213. doi: <https://doi.org/10.1177/17539447231215213>
52. Liu Y, Yang F, Ma W, Sun Q. Metformin inhibits proliferation and proinflammatory cytokines of human keratinocytes in vitro via mTOR-signaling pathway. *Pharm Biol*. 2016;54(7):1173-1178. doi: <https://doi.org/10.3109/13880209.2015.1057652>
53. Li W, Ma W, Zhong H, Liu W, Sun Q. Metformin inhibits proliferation of human keratinocytes through a mechanism associated with activation of the MAPK signaling pathway. *Exp Ther Med*. 2014;7(2):389-392. doi: <https://doi.org/10.3892/etm.2013.1416>
54. Singh S, Bhansali A. Randomized placebo control study of insulin sensitizers (Metformin and Pioglitazone) in psoriasis patients with metabolic syndrome (Topical Treatment Cohort). *BMC Dermatol*. 2016;16(1):12. doi: <https://doi.org/10.1186/s12895-016-0049-y>
55. Singh S, Bhansali A. Randomized Placebo Control Study of Metformin in Psoriasis Patients with Metabolic Syndrome (Systemic Treatment Cohort). *Indian J Endocrinol Metab*. 2017;21(4):581-587. doi: https://doi.org/10.4103/ijem.IJEM_46_17
56. Tam HTX, Thuy LND, Vinh NM, Anh TN, Van BT. The Combined Use of Metformin and Methotrexate in Psoriasis Patients with Metabolic Syndrome. *Dermatol Res Pract*. 2022;2022:9838867. doi: <https://doi.org/10.1155/2022/9838867>
57. Su YJ, Chen TH, Hsu CY, Chiu WT, Lin YS, Chi CC. Safety of Metformin in Psoriasis Patients With Diabetes Mellitus: A 17-Year Population-Based Real-World Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(8):3279-3286. doi: <https://doi.org/10.1210/je.2018-02526>
58. Ricote M, Li AC, Willson TM, Kelly CJ, Glass CK. The peroxisome proliferator-activated receptor-gamma is a negative regulator of macrophage activation. *Nature*. 1998;391(6662):79-82. doi: <https://doi.org/10.1038/34178>
59. Ellis CN, Varani J, Fisher GJ, et al. Troglitazone improves psoriasis and normalizes models of proliferative skin disease: ligands for peroxisome proliferator-activated receptor-gamma inhibit keratinocyte proliferation. *Arch Dermatol*. 2000;136(5):609-616. doi: <https://doi.org/10.1001/archderm.136.5.609>
60. Malhotra A, Shafiq N, Rajagopalan S, Dogra S, Malhotra S. Thiazolidinediones for plaque psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Evid Based Med*. 2012;17(6):171-176. doi: <https://doi.org/10.1136/ebmed-2011-100388>
61. Chang G, Wang J, Song J, Zhang Z, Zhang L. Efficacy and safety of pioglitazone for treatment of plaque psoriasis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Dermatolog Treat*. 2020;31(7):680-686. doi: <https://doi.org/10.1080/09546634.2019.1610552>
62. Bongartz T, Coras B, Vogt T, Schölmerich J, Müller-Ladner U. Treatment of active psoriatic arthritis with the PPARgamma ligand pioglitazone: an open-label pilot study. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44(1):126-129. doi: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keh423>
63. Zhao Y, Yang L, Wang X, Zhou Z. The new insights from DPP-4 inhibitors: their potential immune modulatory function in autoimmune diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2014;30(8):646-653. doi: <https://doi.org/10.1002/dmrr.2530>
64. Makdissi A, Ghanim H, Vora M, et al. Sitagliptin exerts an antiinflammatory action. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(9):3333-3341. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1544>
65. van Lingen RG, van de Kerkhof PC, Seyger MM, et al. CD26/dipeptidyl-peptidase IV in psoriatic skin: upregulation and topographical changes. *Br J Dermatol*. 2008;158(6):1264-1272. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2008.08515.x>
66. Thielitz A, Reinhold D, Vetter R, et al. Inhibitors of dipeptidyl peptidase IV and aminopeptidase N target major pathogenetic steps in acne initiation. *J Invest Dermatol*. 2007;127(5):1042-1051. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.jid.5700439>
67. Nishioka T, Shinohara M, Tanimoto N, Kumagai C, Hashimoto K. Sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-IV inhibitor, improves psoriasis. *Dermatology*. 2012;224(1):20-21. doi: <https://doi.org/10.1159/000333358>
68. Nagai H, Fujiwara S, Takahashi Y, Nishigori C. Ameliorating effect of the novel dipeptidyl peptidase-4 inhibitor teneligliptin on psoriasis: A report of two cases. *J Dermatol*. 2015;42(11):1094-1097. doi: <https://doi.org/10.1111/1346-8138.12955>
69. Lynch M, Malara A, Timoney I, et al. Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibition in Psoriasis Patients with Diabetes: A Double-Blind Randomized Controlled Trial. *Dermatology*. 2021;237(1):66-69. doi: <https://doi.org/10.1159/000502130>
70. Mehdi SF, Pusapati S, Anwar MS, et al. Glucagon-like peptide-1: a multi-faceted anti-inflammatory agent. *Front Immunol*. 2023;14:1148209. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1148209>
71. Насонов Е.Л., Паневин Т.С., Трошина Е.А. Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1: перспективы применения в ревматологии // *Научно-практическая ревматология*. — 2024. — Т. 62. — №2. — С. 135–144. [Nasonov EL, Panevin TS, Troshina EA. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists: Prospects for use in rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(2):135–144 (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2024-135-144>
72. Faurischou A, Pedersen J, Gyldenløve M, et al. Increased expression of glucagon-like peptide-1 receptors in psoriasis plaques. *Exp Dermatol*. 2013;22(2):150-152. doi: <https://doi.org/10.1111/exd.12081>
73. Buyschaert M, Baeck M, Preumont V, et al. Improvement of psoriasis during glucagon-like peptide-1 analogue therapy in type 2 diabetes is associated with decreasing dermal γδ T-cell number: a prospective case-series study. *Br J Dermatol*. 2014;171(1):155-161. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.12886>
74. Ahern T, Tobin AM, Corrigan M, et al. Glucagon-like peptide-1 analogue therapy for psoriasis patients with obesity and type 2 diabetes: a prospective cohort study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27(11):1440-1443. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2012.04609.x>
75. Chang G, Chen B, Zhang L. Efficacy of GLP-1ra, liraglutide, in plaque psoriasis treatment with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort and before-after studies. *J Dermatolog Treat*. 2022;33(3):1299-1305. doi: <https://doi.org/10.1080/09546634.2021.1882658>
76. Costanzo G, Curatolo S, Busà B, Belfiore A, Gullo D. Two birds one stone: semaglutide is highly effective against severe psoriasis in a type 2 diabetic patient. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. doi: <https://doi.org/10.1530/EDM-21-0007>
77. Malavazos AE, Meregalli C, Sorrentino F, et al. Semaglutide therapy decreases epicardial fat inflammation and improves psoriasis severity in patients affected by abdominal obesity and type-2 diabetes. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2023;2023(3):23-0017. doi: <https://doi.org/10.1530/EDM-23-0017>
78. Petković-Dabić J, Binić I, Carić B, et al. Effects of Semaglutide Treatment on Psoriatic Lesions in Obese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: An Open-Label, Randomized Clinical Trial. *Biomolecules*. 2025;15(1):46. doi: <https://doi.org/10.3390/biom15010046>
79. Al Bahadly WKY, Bdioui A, Al-Gazally M, Al-Saedi H, Salah SHB, Ramadhan M. The effect of dapagliflozin ointment on induced psoriasis in an experimental model. *J Med Life*. 2024;17(3):281-285. doi: <https://doi.org/10.25122/jml-2023-0084>

80. Qureshi SA, Finch SE, Pratt ME. A case of probable drug-induced psoriasis to dapagliflozin. *SAGE Open Med Case Rep.* 2024;12:2050313X241284003. doi: <https://doi.org/10.1177/2050313X241284003>
81. Ma KS, Tsai SY, Holt A, Chen ST. Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on inflammatory skin diseases in patients with type 2 diabetes. *J Am Acad Dermatol.* 2024;91(5):934-936. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2024.04.079>
82. Ma SH, Wu CY, Lyu YS, Chou YJ, Chang YT, Wu CY. Association between sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors and risk of psoriasis in patients with diabetes mellitus: a nationwide population-based cohort study. *Clin Exp Dermatol.* 2022;47(12):2242-2250. doi: <https://doi.org/10.1111/ced.15385>
83. Паневин Т.С., Зоткин Е.Г., Трошина Е.А. Аутоиммунный полиэндокринный синдром взрослых. Фокус на ревматологические аспекты проблемы // *Терапевтический архив.* — 2023. — Т. 95. — №10. — С. 881-887. [Panevin TS, Zotkin EG, Troshina EA. Autoimmune polyendocrine syndrome in adults. Focus on rheumatological aspects of the problem: A review. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2023;95(10):881-7 (In Russ.)). doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2023.10.202484>
84. Bowes J, Loefer S, Budu-Aggrey A, et al. PTPN22 is associated with susceptibility to psoriatic arthritis but not psoriasis: evidence for a further PsA-specific risk locus. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(10):1882-1885. doi: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-207187>
85. Bottini N, Vang T, Cucca F, Mustelin T. Role of PTPN22 in type 1 diabetes and other autoimmune diseases. *Semin Immunol.* 2006;18(4):207-213. doi: <https://doi.org/10.1016/j.smim.2006.03.008>
86. Ciaffi J, Mele G, Mancarella L, et al. Prevalence of Type 2 and Type 1 Diabetes in Psoriatic Arthritis: An Italian Study. *J Clin Rheumatol.* 2022;28(2):e324-e329. doi: <https://doi.org/10.1097/RHU.0000000000001706>
87. Fatima N, Faisal SM, Zubair S, et al. Role of Pro-Inflammatory Cytokines and Biochemical Markers in the Pathogenesis of Type 1 Diabetes: Correlation with Age and Glycemic Condition in Diabetic Human Subjects. *PLoS One.* 2016;11(8):e0161548. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0161548>
88. Granata M, Skarmoutsou E, Trovato C, Rossi GA, Mazzarino MC, D'Amico F. Obesity, Type 1 Diabetes, and Psoriasis: An Autoimmune Triple Flip. *Pathobiology.* 2017;84(2):71-79. doi: <https://doi.org/10.1159/000447777>
89. Wilcox NS, Rui J, Hebrok M, Herold KC. Life and death of β cells in Type 1 diabetes: A comprehensive review. *J Autoimmun.* 2016;71:51-58. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2016.02.001>
90. Honkanen J, Nieminen JK, Gao R, et al. IL-17 immunity in human type 1 diabetes. *J Immunol.* 2010;185(3):1959-1967. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1000788>
91. Herold KC, Bundy BN, Long SA, et al. An Anti-CD3 Antibody, Teplizumab, in Relatives at Risk for Type 1 Diabetes [published correction appears in *N Engl J Med.* 2020 Feb 6;382(6):586. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJImx1900333>]. *N Engl J Med.* 2019;381(7):603-613. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1902226>
92. Rigby MR, Harris KM, Pinckney A, et al. Alefacept provides sustained clinical and immunological effects in new-onset type 1 diabetes patients. *J Clin Invest.* 2015;125(8):3285-3296. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI81722>
93. Gregory JW, Carter K, Cheung WY, et al. Phase II multicentre, double-blind, randomised trial of ustekinumab in adolescents with new-onset type 1 diabetes (USTEK1D): trial protocol. *BMJ Open.* 2021;11(10):e049595. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-049595>
94. Tatovic D, Marwaha A, Taylor P, et al. Ustekinumab for type 1 diabetes in adolescents: a multicenter, double-blind, randomized phase 2 trial. *Nat Med.* 2024;30(9):2657-2666. doi: <https://doi.org/10.1038/s41591-024-03115-2>
95. Marwaha AK, Tan S, Dutz JP. Targeting the IL-17/IFN- γ axis as a potential new clinical therapy for type 1 diabetes. *Clin Immunol.* 2014;154(1):84-89. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clim.2014.06.006>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

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

Неупокоева Анастасия Андреевна, ординатор [Anastasia A. Neupokoeva, MD, clinical resident]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-0097-7236>; e-mail: eroshenko.nastyusha@mail.ru

Коротаева Татьяна Викторовна, д.м.н. [Tatiana V. Korotaeva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0579-1131>; SPIN-код: 9855-5954; e-mail: tatianakorotaeva@googlemail.com

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Паневин Т.С., Неупокоева А.А., Коротаева Т.В. Сахарный диабет и псориатический артрит // *Сахарный диабет.* — 2025. — Т. 28. — №3. — С. 240-248. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13296>

TO CITE THIS ARTICLE:

Panevin TS, Neupokoeva AA, Korotaeva TV. Diabetes mellitus and psoriatic arthritis. *Diabetes Mellitus.* 2025;28(3):240-248. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13296>