



# Комплексное понимание рисков инсульта и его прогноза при сахарном диабете 2 типа. Есть ли профилактическая стратегия?

Демидова Т.Ю., Титова В. В., Ушанова Ф. О.

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия  
Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия

Инсульт – серьезное и инвалидизирующее заболевание с высокой смертностью, которое становится все более распространенным в мире, создавая серьезную угрозу здоровью и качеству жизни пациентов. Особую роль в увеличении риска инсульта играет сахарный диабет 2 типа, который не только увеличивает вероятность развития инсульта, но также негативно влияет на исход и возможность повторных инсультов.

С целью предотвращения инсульта необходима систематическая профилактика, включая коррекцию факторов риска и использование эффективных лекарственных средств. Одним из таких препаратов является пиоглитазон. Многие исследования подтверждают его эффективность в снижении вероятности сердечно-сосудистых событий, включая инсульт, как для вторичной, так и для первичной профилактики.

Пиоглитазон может оказаться особенно полезным для пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний и тем, у кого в анамнезе имеется ишемическое поражение головного мозга. Несмотря на известные побочные эффекты, его преимущества в профилактике инсульта превышают возможные недостатки.

Данный обзор предоставляет важные аспекты роли сахарного диабета 2 типа в увеличении риска инсульта и обсуждает перспективы использования пиоглитазона в качестве лекарственной терапии, влияющей на риски инсульта и его прогноз.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, инсульт, инсулинорезистентность, пиоглитазон, тиазолидиндионы

**Для цитирования:** Демидова Т.Ю., Титова В.В., Ушанова Ф.О. Комплексное понимание рисков инсульта и его прогноза при сахарном диабете 2 типа. Есть ли профилактическая стратегия? *FOCUS Эндокринология*. 2023; 4(4): 34-41. doi: 10.15829/2713-0177-2023-4-25

---

## Comprehensive understanding of stroke risk, prognosis, and preventive strategies for type 2 diabetes

Tatiana Yu Demidova, Victoria V Titova, Fatima O. Ushanova

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Stroke is a serious and disabling disease with a high mortality rate that is becoming increasingly common worldwide, posing a serious threat to the health and quality of life of patients. Type 2 diabetes plays a special role in increasing the risk of stroke, which not only increases the risk of developing a stroke, but also negatively affects the outcome and the possibility of recurrent strokes.

In order to prevent stroke, systematic action is necessary, including the correction of risk factors and the use of effective medications. One such drug is pioglitazone. Many studies support its effectiveness in reducing the risk of cardiovascular events, including stroke, for both secondary and primary prevention.

Pioglitazone may be particularly beneficial for patients at high risk of cardiovascular disease and those with a history of ischemic brain damage. Despite the known side effects, its benefits in preventing stroke outweigh the possible disadvantages.

This review provides important aspects of the role of type 2 diabetes mellitus in increasing the risk of stroke and discusses the prospects for the use of pioglitazone as a drug therapy affecting stroke risk and prognosis.

**Keywords:** type 2 diabetes mellitus, stroke, insulin resistance, pioglitazone, thiazolidinediones

**For citation:** Tatiana Yu Demidova, Victoria V Titova, Fatima O. Ushanova. Comprehensive understanding of stroke risk, prognosis, and preventive strategies for type 2 diabetes. *FOCUS Endocrinology*. 2023; 4(4): 34-41. doi: 10.15829/2713-0177-2023-4-25

## Введение

Сахарный диабет 2 типа (СД2) представляет собой серьезную проблему мирового здравоохранения, от которой страдают миллионы людей и число пациентов с СД2 неуклонно увеличивается. По данным Международной диабетической федерации, предполагаемая суммарная распространенность диабета среди людей в возрасте 20–79 лет выросла со 151 миллиона (4,6% мирового населения) в 2000 году до 536,6 миллионов (10,5%) в 2021 году [1]. СД2 значительно повышает риск сердечно-сосудистых осложнений, таких как инфаркт миокарда и инсульт, который является одной из ведущих причин инвалидизации и смертности [2]. СД2 часто сосуществует с другими кардиометаболическими факторами риска, которые независимо увеличивают риск инсульта [3]. У людей с диабетом риск инсульта увеличивается примерно в два раза по сравнению с общей популяцией с поправкой на возраст [4]. Кроме того, пациенты с СД2 имеют худшие исходы после инсульта и более высокий риск повторного инсульта по сравнению с пациентами без диабета [4].

Возможные меры профилактики инсульта включают влияние на факторы риска, такие как уровень гликемии, липидный спектр, артериальное давление (АД), уровень физической активности, антикоагулянтная терапия при фибрилляции предсердий, а также использование сахароснижающих препаратов, влияющих на сосудистые исходы.

## Эпидемиология

Все больше данных демонстрирует, что СД является независимым предиктором инсульта, особенно ишемического. Частота развития ишемического инсульта у пациентов с диабетом почти в 2 раза выше [5]. Мета-анализ 102 проспективных исследований с периодом наблюдения около 8,5 миллионов человеко-лет, проведенный организацией Emerging Risk Factors Collaboration, показал, что диабет увеличивает риск ишемического и геморрагического инсульта в 2,27 раза и 1,56 раза соответственно [2]. Риск ишемического инсульта у пациентов с СД2 связан с атеросклеротическим поражением церебральных артерий, интересно, что для таких пациентов более характерны лакунарные инсульты в результате поражения небольших артерий с маленькими участками инфаркта мозга (<1,5 см). Такие инсульты характеризуются тяжелым течением в связи с расположением близко к основным двигательным путям (хвостатое ядро, внутренняя капсула, таламус и мост). Также для лакунарного инсульта характерны высокий риск повторного инсульта, когнитивных нарушений и деменции [6]. Относительный риск инсульта увеличивается в 1,15 раз (95% доверительный интервал (ДИ): 1,08–1,23) с каждым 1% увеличением уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) [7]. В Шведском национальном диабетическом регистре, включавшем 271 174 челове-

ка, инсульт коррелировал с уровнем HbA1c в большей степени, чем инфаркт миокарда, при этом повышение риска начиналось с уровня HbA1c около 7% [8]. Аналогично, в 7,3-летнем исследовании, включавшем 406 271 человека с СД2 из Шведского регистра и 2086 440 человек без диабета в среднем возрасте 64 лет, инсульт был диагностирован у 6,5% больных СД2 против 4,4% в контрольной группе. Риск инсульта, а также смертность от инсульта возрастали линейно по мере увеличения уровня HbA1c [9].

Интересно, что риск развития сердечно-сосудистых осложнений, включая инсульт, увеличивается у пациентов с СД2, заболевших в более молодом возрасте (<45 лет). Длительное течение СД2 также играет роль, каждый год диабета увеличивает риск инсульта на 3%, а при продолжительности заболевания более 10 лет увеличивается в 3 раза по сравнению с лицами без диабета [10]. Кроме того, пациенты с диабетом имеют худшие исходы после инсульта и более высокий риск рецидива инсульта по сравнению с пациентами без диабета [6, 11]. Эндovasкулярная тромбоэмболия у пациентов с СД2 характеризуется меньшей успешностью по сравнению с популяцией без диабета – 35% против 50–55% имеют хороший неврологический исход через 3 месяца [6]. Наличие СД2 увеличивает риски повторного инсульта у пациентов с ишемическим инсультом в 1,5 раза (95% ДИ: 1.36–1.65) [11]. При этом риски повторного инсульта и худшие исходы связаны с длительностью СД2 >8 лет [12], на что важно обратить внимание в отношении раннего вмешательства и стратегии профилактики.

## Факторы риска

Инсульт представляет собой гетерогенную группу сосудистых патологий, повышенному риску которых способствуют такие факторы, как фибрилляция предсердий, артериальная гипертензия, курение, гиперлипидемия и стеноз сонных артерий. У пациентов с СД2 наибольшее значение в увеличении риска инсульта имеют гипергликемия, системное воспаление, эндотелиальная дисфункция, повышение тромбообразования, нарушенный коллатеральный кровоток, иммунная дисрегуляция, а также снижение выживаемости клеток мозга и восстановление после инсульта [13]. Связь между плохим гликемическим контролем и инсультом была продемонстрирована у людей с СД2 в недавнем метаанализе, включившем данные 532 779 участников; наличие сахарного диабета (HbA1c  $\geq$ 6,5%) было связано с повышенным риском первого инсульта со средним в 2,15 раз (95% ДИ: 1,76–2,63), тогда как предиабет (диапазон HbA1c 5,7–6,5%) не был (ОР 1,19; 95% ДИ: 0,87–1,62). На каждый 1% прироста HbA1c средняя ОР (95% ДИ) для первого инсульта составляла 1,12 (0,91–1,39) для когорт без сахарного диабета и 1,17 (1,09–1,25)

в когортах с сахарным диабетом. На каждый 1% прирост HbA1c как в группах, не страдающих сахарным диабетом, так и в когортах с сахарным диабетом наблюдался более высокий риск первого в истории ишемического инсульта со средним ОР 1,49 (95% ДИ: 1,32–1,69) и 1,24 (95% ДИ: 1,11–1,39), соответственно [14]. С другой стороны, в шведской когорте пациентов было показано, что у лиц с СД2, у которых основные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (повышенный уровень HbA1c, повышенный уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), альбуминурия, курение и повышенное АД) находились в пределах целевого диапазона, не наблюдалось повышенного риска смерти (ОР 1,06; 95% ДИ: 1,00–1,12), инфаркта миокарда (ОР 0,84; 95% ДИ: 0,75–0,93) или инсульта (ОР 0,95; 95% ДИ: 0,84–1,07) по сравнению с общей популяцией. Среди пациентов с диабетом 2 типа избыточный риск исходов постепенно снижался для каждой переменной фактора риска в пределах целевого диапазона, а уровень HbA1c за пределами целевого диапазона был самым сильным предиктором инсульта и острого инфаркта миокарда, курение было самым сильным предиктором смерти. [8]. Однако исследования, изучавшие влияние строгого гликемического контроля на исходы СД2, не показали какой-либо связи такового и риском инсульта [15]. У пациентов с СД2 с высоким сердечно-сосудистым риском, рандомизированных в группу интенсивного гликемического контроля в течение в среднем 3,7 лет в исследовании ACCORD, не наблюдалось снижения частоты инсультов в среднем за 8,8 лет наблюдения, исследования ADVANCE и VADT также не показали снижения частоты инсультов при интенсивном гликемическом контроле в течение 6 и 15 лет наблюдения соответственно [16].

Повторный инсульт, тяжесть СД и гликированный гемоглобин (HbA1c) независимо влияли на выраженность постинсультных когнитивных нарушений у пациентов с СД2 [17]. Имеются убедительные доказательства того, что гипергликемия при развитии инсульта является маркером риска как плохого функционального исхода, так и смертности [18]. В нескольких исследованиях рассматривался вопрос влияния улучшения контроля гликемии на риски и исходы инсульта. В рандомизированное клиническое исследование Stroke Hyperglycemia Insulin Network Effort (SHINE) включались взрослые пациенты с установленным диабетом, у которых уровень глюкозы в крови превышал 6,1 ммоль/л, а также пациенты, у которых ранее не было выявлено диабета с уровнем глюкозы более 8,3 ммоль/л; строгий контроль гликемии повлиял на исходы инсульта, увеличив частоту тяжелой гипогликемии (глюкоза <2,2 ммоль/л), которая возникла у 2,6% группы вмешательства [19]. Три мета-анализа аналогичным образом показали отсутствие

положительного результата и увеличение частоты гипогликемии при интенсивном снижении уровня глюкозы [20–22].

### Патофизиологические механизмы развития инсульта при СД2

Диабет повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний, включая инсульт, способствуя системным метаболическим и воспалительным изменениям, приводящим к нарушению структуры и функции кровеносных сосудов, что со временем приводит к увеличению их жесткости и сужению. Это приводит к ускорению атеросклероза и тромбогенеза, нарушая важнейшие процессы естественной нейрорезистентности и восстановления, такие как церебральная вазореактивность, проницаемость гематоэнцефалического барьера, нейропластичность и нейровоспаление.

Эндотелиальная дисфункция и выраженность воспаления усугубляются с возрастом, при этом их последствия ускоряются и усиливаются при диабете. Функциональные МРТ-исследования с участием пациентов с диабетом выявили снижение мозгового кровотока, особенно в подкорковых областях, питаемых мелкими сосудами. Кроме того, эндотелиальная дисфункция и воспаление повышают уязвимость гематоэнцефалического барьера к повреждению, способствуя более высокому риску геморрагической трансформации, реперфузионного повреждения и отека мозга после инсульта. У пациентов с диабетом также наблюдается измененная церебральная вазореактивность, которая ограничивает ауторегляторный контроль мозгового кровотока и препятствует развитию коллатерального кровоснабжения, тем самым увеличивая зону ишемии. Наконец, воспалительные процессы, связанные с диабетом, противодействуют пластичности нейронов, необходимой для оптимального восстановления после инсульта.

#### *Острая гипергликемия*

Модели инсульта на животных и модели ишемической культуры тканей продемонстрировали связь между гипергликемией во время инфаркта мозга и повышенной гибелью клеток, дисфункцией гематоэнцефалического барьера и нарушением фибринолиза. При наличии гипергликемии при ишемии головного мозга усиливается выработка молочной кислоты, усугубляющая тканевой ацидоз. Кроме того, образование конечных продуктов гликирования (AGE) и активных форм кислорода (АФК) способствует проницаемости гематоэнцефалического барьера. Примечательно, что острая гипергликемия также нарушает церебральную ауторегуляцию, которая служит важнейшим компенсаторным механизмом, предотвращающим расширение зоны инфаркта в ишемизированных тканях в зоне полутени. Иссле-

дования пациентов с инсультом с использованием серийных МРТ показали большее распространение инфаркта у людей с гипергликемией и/или диабетом.

#### *Эндотелиальная дисфункция*

Диабет и резистентность к инсулину влияют на эндотелиальные клетки и внеклеточный матрикс в микроциркуляторном русле, вызывая изменения эндотелиальных сигнальных путей, что приводит к нарушению регуляции защитных сосудистых сигналов, таких как оксид азота (NO) и простагландин. Эти нарушения приводят к нарушению регуляции тонуса сосудов и усилению адгезии и образования тромбов.

Окислительный стресс играет ключевую роль в эндотелиальной дисфункции, противодействуя передаче сигналов NO, что приводит к снижению вазорегуляторных реакций и нарушению формирования коллатеральных сосудов, атеросклерозу и агрегации тромбоцитов. Повышенные концентрации глюкозы и свободных жирных кислот вызывают выработку супероксида, который реагирует с NO с образованием пероксинитрита, что еще больше снижает синтез NO и способствует дисфункции эндотелия. Хроническая гипергликемия при диабете приводит к увеличению выработки активных форм кислорода (АФК) в митохондриях, что способствует окислительному стрессу и развитию воспаления. Избыточная продукция АФК нарушает клеточную регуляцию аденозинмонофосфат(АМФ)-киназы, снижает чувствительность к инсулину, снижает активацию Akt, нарушает биогенез и деление/слияние митохондрий, регулируемые  $1\alpha$ -коактиватором активатора  $\gamma$ - рецепторов пролифератора пероксисом (PPAR- $\gamma$ ) и нуклеарного респираторного фактора-1, которые зависят от биодоступности эндотелиальной NO-синтазы и NO. Активация АФК протеинкиназы С активирует провоспалительный фактор транскрипции NF- $\kappa$ B, что приводит к развитию диабетических осложнений.

#### *Иммунная дисфункция и воспаление*

Системная и локальная секреция провоспалительных цитокинов приводит к нарушению эндотелиальной функции. Гипергликемия и избыточный поток питательных веществ активируют врожденную иммунную систему, включая Toll-подобные рецепторы (TLR), что приводит к выработке провоспалительных цитокинов. Провоспалительная среда в сочетании с эндотелиальной дисфункцией повышает риск инсульта, увеличивая формирование тромботических бляшек, и нарушает механизмы восстановления и пластичности нервной ткани.

Диабет связан с повышенной активностью провоспалительного фактора транскрипции NF- $\kappa$ B, который регулирует воспалительные сигналы и способствует образованию атеросклеротических поражений. AGE

и активация пути митоген-активируемых протеинкиназ (МАРК) в свою очередь усиливают провоспалительные сигналы. Провоспалительные сигналы стимулируют слияние молекул адгезии и рекрутирование Т-лимфоцитов, моноцитов/макрофагов, которые способствуют ремоделированию экстрацеллюлярного матрикса, гиперплазии интимы, трансформации пенных клеток и развитию атеросклеротического поражения. Пролiferация гладкомышечных клеток способствует формированию бляшки и образованию фиброзной капсулы. Секрция макрофагами протеаз разрушает фиброзную капсулу, приводя к разрыву бляшки, вызывая тромбоз, который может привести к инсульту.

Воспалительные сигналы, такие как NF- $\kappa$ B, играют роль как в атерогенезе, так и в постинсультной иммунной дисфункции и дегенерации нейронов. Избыточная активация TLR4 и передача сигналов NF- $\kappa$ B при диабете приводят к усилению воспалительных реакций и ухудшают повреждение и нарушают восстановление нейронов.

#### *Недостаточное коллатеральное кровообращение*

Плохое коллатеральное кровообращение у пациентов с инсультом приводит к более крупным очагам инфаркта и снижает эффективность тромболитической реперфузионной терапии. Лептоменингеальные коллатеральные сосуды, анатомические соединения между ветвями средней, передней и задней мозговых артерий, играют важнейшую роль в поддержании притока крови к ишемической полутени. На них влияют возраст, гипертония и метаболические нарушения. Диабет негативно влияет на коллатеральное кровообращение головного мозга, что приводит к нарушению развития коллатералей и влияет на степень ишемического повреждения.

Реперфузионное кровотечение и повреждение клеток после восстановления притока крови к инфарктным и ишемизированным тканям связаны с высокой тяжестью и смертностью. Неблагоприятные результаты эндоваскулярной тромбэктомии у пациентов с диабетом могут быть связаны с усилением микрососудистой дисфункции и склонностью к развитию феномена «no-reflow», что означает отсутствие перфузии ткани, несмотря на реканализацию крупного сосуда, из-за констрикции ишемизированных перичитов. Дисфункция перичитов при диабете не только способствует ишемии нейронов и сосудистой дисфункции, но и приводит к постинсультной нейронной дегенерации, усугубляя дисфункцию ГЭБ, нейровоспаление и патологию тау-белка.

#### *Снижение нейропластичности*

Диабет ухудшает восстановление после инсульта, снижает когнитивные функции и повышает риск развития постинсультной деменции, возможно, из-за

ранее существовавших мозговых микрососудистых поражений и нарушения пластичности коры у пациентов с диабетическим инсультом. Диабет влияет на связь областей мозга и восстановление после поражения, подавляя процессы пластичности мозга, такие как нейрогенез, синаптогенез и прорастание аксонов. Нарушение нейропластичности при диабете может быть вызвано дисфункцией эндотелиальных клеток, которая влияет на высвобождение нейротрофического фактора мозга (BDNF) и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), которые должны улучшать привлечение новых нейронов, рост аксонов и синаптогенез. Статины, обычно назначаемые после инсульта, не только полезны для сосудов, но и способствуют нейрогенезу и пластичности нейронов, увеличивая экспрессию VEGF, VEGFR2 и BDNF, что потенциально полезно для пациентов с диабетом, перенесших инсульт.

#### *Инсулинорезистентность*

Помимо влияния на клеточный метаболизм и регулирование поступления питательных веществ, инсулин оказывает влияние на когнитивные функции и нейропластичность. Активация сигнальных путей рецептора инсулина и инсулиноподобного фактора роста (ИФР) улучшает восстановление после повреждения головного мозга за счет активации антиоксидантной защиты нейронов и задействования механизмов синаптической пластичности. Резистентность к инсулину в мозге нарушают данные процессы восстановления и устойчивости к нейродегенерации. Эксперименты на животных указывают на то, что резистентность к инсулину также влияет на исход инсульта.

#### *Воспаление*

Воспаление играет ключевую роль в связи между диабетом, метаболическим синдромом и нейродегенеративными заболеваниями, такими как болезнь Альцгеймера. Показатели воспаления, связанные с активностью AD, обнаружены как в крови, так и в участках инфаркта мозга пациентов, перенесших инсульт, даже спустя несколько месяцев или более года после инсульта. Обнаружена патология, сходная с болезнью Альцгеймера, у выживших после инсульта с нарушением когнитивных функций, что указывает на пересечение механизмов воспаления при диабете, постинсультной деменции и болезни Альцгеймера.

Маркеры воспаления и цитокины, активируемые при инсульте или нейродегенеративных заболеваниях, оказывают как положительное, так и отрицательное воздействие на восстановление после инсульта. Активированные макрофаги или микроглия способствуют восстановлению мозга, очищая ткани от поврежденных и стимулируя трофические факто-

ры, однако в патологических состояниях эти клетки могут вызывать повреждение нейронов и затруднять восстановление [6].

#### **Возможности терапии влиять на риски инсульта**

Хотя важным фактором риска для развития инсульта является гипергликемия, взаимосвязи со строгим ее контролем выявлено не было. Однако сахароснижающие препараты, которые могут влиять не только на гликемический контроль, но и на другие факторы риска, такие как инсулинорезистентность, липиды крови, провоспалительный статус и др. могут быть эффективны в профилактике инсультов. Тиазолидиндионы (ТЗД) снижают резистентность к инсулину непосредственно за счет активации рецептора PPAR $\gamma$ , ядерного рецептора, который регулирует транскрипцию различных генов, участвующих в метаболизме глюкозы и липидов [23]. Активация рецепторов PPAR $\gamma$  способствует дифференцировке мезенхимальных стволовых клеток в адипоциты, способствует липогенезу в периферических адипоцитах, снижает уровень печеночных и периферических триглицеридов, что заметно снижает резистентность к инсулину [24]. Препарат из этой группы пиоглитазон также обладает рядом других доказанных преимуществ, включая сохранение функции бета-клеток, длительный гликемический контроль и снижение стеатоза печени, что делает его привлекательным вариантом лечения многих пациентов с СД2, особенно тех, кто подвержен риску сердечно-сосудистых событий [25].

Пиоглитазон повышает чувствительность к инсулину и эффективно снижает уровень глюкозы в плазме и уровень HbA1c, одновременно снижая артериальное давление и оказывая благоприятное влияние на липидный профиль плазмы, включая снижение уровня триглицеридов и свободных жирных кислот (СЖК), повышение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и превращение мелких плотных частиц липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в более крупные и менее атерогенные. Препарат также способствует перемещению жировых отложений из висцеральных депо брюшной полости, из печени и скелетных мышц в подкожные депо брюшной полости, тем самым уменьшая липотоксичность [25]. Он нормализует секрецию адипоциткинов, особенно адипонектина, который оказывает противовоспалительный и антиатерогенный эффекты, повышает чувствительность к инсулину, а также положительно влияет на липиды плазмы крови. Пиоглитазон снижает эндотелиальную дисфункцию и концентрацию в крови прокоагулянтного ингибитора активатора плазминогена-1 и провоспалительного медиатора С-реактивного белка (СРБ) [25]. Считается, что множественные эффекты коррекции дислипидемии, эндотелиальной дисфункции, пода-

вления воспаления и прокоагулянтного состояния, а также повышение уровня адипонектина обеспечивают некоторые потенциальные преимущества для сердечно-сосудистой системы. ТЗД также приводит к усилению экспрессии эндотелиальной NO синтазы и снижению продукции АФК в тканях-мишенях, способствуют неоваскуляризации.

Было показано, что лечение ТЗД уменьшает нейровоспаление и улучшает выживаемость нейронов и глиальных клеток. Терапия ТЗД предотвращает или смягчает прогрессирование толщины интимы-медиа сонных артерий, фактора риска ишемического инсульта [25]. Учитывая это свойство, возникало предположение, что ТЗД обладают потенциалом защитного действия на цереброваскулярную систему.

В проспективном РКИ с участием 5238 пациентов с СД2, у которых в анамнезе были макрососудистые заболевания (PROactive), лечение пиоглитазоном не снижало первичную комбинированную конечную точку, которая представляла собой совокупность смертности от всех причин, нефатального инфаркта миокарда, инсульта, острой коронарной недостаточности, вмешательства на коронарных артериях или артериях ног и ампутация выше лодыжки (ОР 0,90, 95% ДИ 0,80–1,02). Пиоглитазон также не снижал частоту инсультов, являющуюся отдельным компонентом первичной конечной точки (ОР 0,81, 95% ДИ 0,61–1,07). При этом оценка вторичной конечной точки показала снижение на 16% совокупного риска смертности от всех причин, нефатального инфаркта миокарда и инсульта у пациентов с СД2 с высоким риском макрососудистых событий (ОР 0,84, 95% ДИ 0,72–0,98) [23]. При анализе подгрупп пациентов, ранее перенесших инсульт в исследовании PROactive, частота фатальных или несмертельных событий инсульта была значительно ниже в группе пиоглитазона, чем в группе плацебо (ОР 0,53; частота событий 5,6% в группе пиоглитазона против 10,2% в группе плацебо, 95% ДИ 0,34–0,85; число, необходимое для лечения = 22). В обзоре РКИ, в которых сравнивались ТЗД с плацебо для вторичной профилактики инсульта и связанных с ним сосудистых событий у людей, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку, лечение ТЗД снижало частоту рецидивов инсульта по сравнению с плацебо (отношение рисков 0,52, 95% ДИ 0,34–0,80) [26].

В исследовании IRIS проводилась оценка возможного влияния пиоглитазона на вероятность инсульта или инфаркта миокарда у инсулинорезистентных пациентов с высоким риском. В исследование были включены 3876 пациентов без диабета, которые недавно пережили ишемический инсульт или транзиторную ишемическую атаку и имели резистентность к инсулину. Лечение пиоглитазоном снижало частоту смертельных или несмертельных случаев повторного инсульта или инфаркта миокарда (ОР 0,76, частота

событий 9,0% в группе пиоглитазона против 11,8% в группе плацебо, 95% ДИ 0,62–0,93). В последующем отчете этого исследования пиоглитазон снижал риск любого инсульта на 25% ( $p = 0,01$ ) и снижал риск острого коронарного синдрома на 29% ( $p = 0,02$ ), причем наибольшее влияние он оказывал на развитие спонтанного ИМ (ОР = 0,62,  $p = 0,03$ ), особенно на крупные инфаркты (ОР = 0,44,  $p = 0,02$ ). Отмечалось значительное снижение прогрессии предиабета в СД2 (ОР 0,18; 95% ДИ: 0,10–0,33) [27]. Ретроспективное исследование, проведенное в Великобритании с использованием данных исследований клинической практики (CPRD), выявило снижение смертности от всех причин на 31–39% в зависимости от модели скорректированного анализа (ОР 0,69; 95% ДИ: 0,49–0,98,  $p = 0,024$ ; ОР 0,61; 95% ДИ: 0,47–0,80,  $p = 0,0003$ ) по сравнению с метформином [28]. В соответствии с исследованием IRIS, другое ретроспективное исследование, проведенное в Великобритании с использованием данных CPRD, выявило ОР 0,63 (95% ДИ: 0,404–0,972) во время приема терапии и ОР 0,640 (0,485–0,843) в период наблюдения для инсульта у пациентов с СД2, принимавших пиоглитазон, по сравнению с другими сахароснижающими препаратами в когорте, начавшей прием новой терапии при включении в исследование, и ОР 0,516 (0,336–0,794) в период приема пиоглитазона и 0,773 (0,611–0,978) в периоде наблюдения в когорте получавшей прежнее лечение [29].

Исследование TOSCA.IT с участием пациентов в возрасте 50–75 лет с неадекватно контролируемым СД 2 типа с помощью монотерапии метформином сравнивало добавление к терапии пиоглитазона или препаратов сульфонилмочевины (ПСМ). Исходно только у 11% пациентов было сердечно-сосудистое заболевание, а у 1–2% пациентов ранее был инсульт. Частота сердечно-сосудистых событий, включая несмертельный инсульт, была аналогична таковой при приеме ПСМ и пиоглитазона в качестве дополнительного лечения к метформину. Учитывая большую гетерогенность пациентов с СД 2 типа и необходимость персонализированного подхода, недавний апостериорный анализ TOSCA.IT выявил, что у мужчин с соотношением альбумин/креатинин в моче более 9 мг/г и индексом массы тела > 28,8 кг/м<sup>2</sup> продемонстрировал преимущества пиоглитазона при ОР 0,48 (95% ДИ: 0,25–0,76) по сравнению с ПСМ [30].

В когортном анализе базы данных о здоровье и смертности из трех европейских стран: Финляндии, Швеции и Великобритании проводилась сравнительная оценка 31133 пациентов с СД2, получавших пиоглитазон, с точно соответствующим по таким параметрам, как длительность лечения, история диабета, осложнения диабета и сердечно-сосудистые заболевания, а также год включения в когорту пациентами контроля. Среднее время на-

блюдения составило 2,60 (SD 2,00) и 2,69 (SD 2,31) года в группах, принимавших и не принимавших пиоглитазон, соответственно. Общий уровень смертности был ниже в группе, принимавшей пиоглитазон, ОР в группе пиоглилизона составили 0,58 (95% ДИ: 0,52–0,63) и 0,63 (95% ДИ: 0,58–0,68) для сердечно-сосудистой и несердечно-сосудистой смертности соответственно. Наблюдалось статистически значимое снижение смертности от конкретных причин ИМ, инсульта и сердечной недостаточности, ОР 0,61 (95% ДИ: 0,55–0,69), 0,48 (95% ДИ: 0,38–0,62) и 0,60 (95% ДИ: 0,42–0,86) соответственно. Снижение риска смертности от ИМ, связанное с применением пиоглилизона, было более выраженным у пациентов, не имеющих в анамнезе макрососудистых заболеваний, и у пациентов, не имевших в анамнезе диабетических осложнений [31].

Метаанализ 26 РКИ (n = 19 645), проведенный на пациентах с СД2 или с предиабетом подтвердили снижение риска МАСЕ на 20% (ОР 0,80; 95% ДИ: 0,71–0,89) для пациентов с установленными сердечно-сосудистыми заболеваниями. Аналогичное снижение риска наблюдалось для двух отдельных компонентов МАСЕ: нефатального инфаркта миокарда (ОР 0,80, 95% ДИ: 0,64–0,95) и нефатального инсульта (ОР 0,81, 95% ДИ: 0,67–0,94) [32].

В ретроспективном исследовании пациентов из Тайваня с впервые выявленным СД2 с имеющимися сердечно-сосудистыми факторами риска прием пиоглилизона был связан с более низким риском развития ишемического инсульта (ОР 0,78; 95% ДИ: 0,62–0,95), причем при увеличении дозы пиоглилизона наблюдалась значительная тенденция снижения риска ишемического инсульта (p = 0,04) [33]. В похожем исследовании в Корее на пациентах с впервые выявленным СД2, проводившемся в течение 15 лет, использование пиоглилизона было связано со снижением риска впервые возникшего ишемического инсульта (ОР 0,69, 95% ДИ: 0,60–0,80), применение пиоглилизона имело дозозависимую связь со снижением частоты возникновения ишемического инсульта и более выраженное снижение риска было обнаружено у пациентов, принимавших пиоглитазон более 2 лет и у людей с продолжительностью СД более 10 лет. Использование пиоглилизона имело больший защитный эффект у пациентов с такими факторами риска инсульта, как гипертензия, ожирение и курение. Кроме того, использование пиоглилизона было связано со снижением риска деменции у пациентов с СД2 (ОР = 0,84, 95% ДИ: 0,75–0,95); снижение риска деменции было выше среди пациентов с ИБС или инсультом в анамнезе до начала СД (ОР = 0,46, 95% ДИ: 0,24–0,90; ОР = 0,57, 95% ДИ: 0,38–0,86 соответственно). Частота инсультов также снижалась в данном исследовании при использовании пиоглилизона (ОР = 0,81, 95% ДИ 0,66–1,00) [34].

## Побочные эффекты пиоглилизона

Существуют опасения по поводу побочных эффектов пиоглилизона, таких как повышенная задержка жидкости, сердечная недостаточность, увеличение веса, увеличение риска периферических переломов и риска рака мочевого пузыря [35].

Пиоглитазон может усугублять СН, особенно у пациентов с множественными факторами риска и/или страдающих субклинической СН. Преобладающим механизмом может быть увеличение объема вследствие задержки натрия и жидкости в почках без изменений в функции или структуре сердца [23]. Следует с осторожностью применять пиоглитазон у пациентов с симптоматической СН или с риском острой декомпенсации СН.

Увеличение массы тела [23, 30] при приеме пиоглилизона связано с увеличением массы подкожного жира без изменения или с небольшим уменьшением массы висцерального жира, задержкой жидкости и положительным балансом калорий из-за снижения инсулинорезистентности и улучшения гликемического контроля.

Еще одним серьезным осложнением терапии ТЗД является повышение риска переломов костей, вероятно, за счет превращения остеобластов в адипоциты [23].

Повышенный риск рака мочевого пузыря при приеме пиоглилизона подтверждается наблюдательными исследованиями [35]. Следует избегать его назначения при наличии в семейном анамнезе рака мочевого пузыря и курении. В качестве контроля рекомендуется ежегодный анализ мочи для выявления гематурии.

Несмотря на возможные побочные эффекты, преимущества пиоглилизона в отношении снижения сердечно-сосудистого риска и профилактики инсульта превышают риски. Недавние исследования показали, что их можно свести к минимуму за счет снижения дозировки или с помощью комбинированной терапии с ингибитором натрий-глюкозного котранспортера-2 или агонистом рецептора глюкагоноподобного пептида-1 [25].

## Заключение

СД2 является значимым фактором риска развития инсульта и ухудшает его прогноз. Риски инсульта увеличиваются с ростом выраженности гипергликемии, хотя доказательства снижения риска при интенсивном контроле глюкозы отсутствуют. Острая гипергликемия во время инсульта связана с худшим исходом, при этом интенсивная сахароснижающая терапия во время инсульта не улучшает исход. Среди возможных мер профилактики инсульта представлены влияние на факторы риска такие как АГ, дислипидемия, антиагрегантная терапия при ФП. Множество исследований подтверждают, что пиоглитазон может быть эффективным средством в снижении риска инсульта у пациентов с СД2. Несмотря на известные побочные эффекты, препарат демонстрирует значительные преимущества в предотвращении инсульта, особенно у пациентов с высоким риском.

## Литература/References

- Sun H, Saeedi P, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022; 183:109119. doi:10.1016/j.diabres.2021.109119
- Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet.* 2010;375:2215–2222
- Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021;42:3227–3337.
- Sun Y, Toh MP. Impact of diabetes mellitus (DM) on the health-care utilization and clinical outcomes of patients with stroke in Singapore. *Value Health* 2009; 12 Suppl 3: S101-S105.
- Folsom AR, Rasmussen ML, Chambless LE, et al. Prospective associations of fasting insulin, body fat distribution, and diabetes with risk of ischemic stroke. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. *Diabetes Care.* 1999;22:1077–1083.
- Krinock MJ, Singhal NS. Diabetes, stroke, and neuroresilience: looking beyond hyperglycemia. *Ann NY Acad Sci.* 2021;1495(1):78–98. doi:10.1111/nyas.14583
- Selvin E, Bolen S, Yeh HC, et al. Cardiovascular outcomes in trials of oral diabetes medications: a systematic review. *Arch Intern Med.* 2008;168:2070–2080.
- Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, et al. Risk factors, mortality, and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2018; 379: 633–644.
- Zabala A, Darsalia V, Holzmann MJ, et al. Risk of first stroke in people with type 2 diabetes and its relation to glycaemic control: a nationwide observational study. *Diabetes Obes Metab.* 2020; 22: 182–190.
- Zhao, M., Song, L., Sun, L., Wang, M., Wang, C., Yao, S., Li, Y., Yun, C., Zhang, S., Sun, Y., Hou, Z., Wu, S., & Xue, H. (2021). Associations of Type 2 Diabetes Onset Age With Cardiovascular Disease and Mortality: The Kailuan Study. *Diabetes care,* 44(6), 1426–1432. <https://doi.org/10.2337/dc20-2375>
- Li Zhang, Xianqi Li, Charles D. A. Wolfe, Matthew D. L. O'Connell, Yanzhong Wang; Diabetes As an Independent Risk Factor for Stroke Recurrence in Ischemic Stroke Patients: An Updated Meta-Analysis. *Neuroepidemiology* 9 December 2021; 55 (6): 427–435.
- Zhang, Y., Jin, A., Meng, X., Wang, M., Li, H., Pan, Y., & Wang, Y. (2022). Association between diabetes duration and 1-year prognosis of stroke: A national registry study. *Brain and behavior,* 12(9), e2725. <https://doi.org/10.1002/brb3.2725>
- Mottillo S, Filion KB, Genest J, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56:1113–1132.
- Mitsios JP, Ekinci EI, Mitsios GP, Churilov L, Thijs V. Relationship between glycated hemoglobin and stroke risk: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(11). pii: e007858. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.007858>.
- Kosiborod M, Gomes MB, Nicolucci A, et al. Vascular complications in patients with type 2 diabetes: prevalence and associated factors in 38 countries (the DISCOVER study program). *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17:150.
- Kelly, T. N. (2009). Systematic Review: Glucose Control and Cardiovascular Disease in Type 2 Diabetes. *Annals of Internal Medicine,* 151(6), 394. doi:10.7326/0003-4819-151-6-200909150-00137
- Ma ZY, Wu YY, Cui HY, Yao GY, Bian H. Factors Influencing Post-Stroke Cognitive Impairment in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Clin Interv Aging.* 2022;17:653–664. Published 2022 Apr 29. doi:10.2147/CIA.S355242
- Tsigvoulis G, Katsanos AH, Mavridis D, et al. Association of baseline hyperglycemia with outcomes of patients with and without diabetes with acute ischemic stroke treated with intravenous thrombolysis: a propensity score-matched analysis from the SITS-ISTR registry. *Diabetes.* 2019; 68: 1861–1869.
- Johnston KC, Bruno A, Pauls Q, et al. Intensive vs standard treatment of hyperglycemia and functional outcome in patients with acute ischemic stroke: the SHINE randomized clinical trial. *JAMA.* 2019; 326: 326–335.
- Zhang C, Zhou YH, Xu CL, Chi FL, Ju HN. Efficacy of intensive control of glucose in stroke prevention: a meta-analysis of data from 59,197 participants in 9 randomized controlled trials. *PLoS One.* 2013; 8: e54465.
- Bellolo MF, Gilmore RM, Ganti L. Insulin for glycaemic control in acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; CD005346.
- Zheng C, Zhao X. Intensive versus standard glucose control in patients with ischemic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *World Neurosurg.* 2020; 136: e487-e495.
- Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al.; PROactive Investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366:1279–1289.
- Lebovitz HE, Banerji MA. Insulin resistance and its treatment by thiazolidinediones. *Recent Prog Horm Res.* 2001;56:265–294.
- DeFronzo RA, Inzucchi S, Abdul-Ghani M, Nissen SE. Pioglitazone: The forgotten, cost-effective cardioprotective drug for type 2 diabetes. *Diabetes and Vascular Disease Research.* 2019;16(2):133–143. doi:10.1177/1479164118825376
- Liu J, Wang LN. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists for preventing recurrent stroke and other vascular events in patients with stroke or transient ischaemic attack. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; CD010693. 29;(10).
- Yaghi S, Furie KL, Viscoli CM, et al. Pioglitazone prevents stroke in patients with a recent transient ischemic attack or ischemic stroke: a planned secondary analysis of the IRIS trial (insulin resistance intervention after stroke). *Circulation* 2018; 137: 455–463.
- Tzoulaki I, Mollokha M, Curcin V, et al. Risk of cardiovascular disease and all cause mortality among patients with type 2 diabetes prescribed oral antidiabetes drugs: retrospective cohort study using UK general practice research database. *BMJ* 2009; 339: b4731.
- Morgan CL, Inzucchi SE, Puelles J, Jenkins-Jones S, Currie CJ. Impact of treatment with pioglitazone on stroke outcomes: A real-world database analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(9):2140–2147. doi:10.1111/dom.13344
- Vaccaro O, Lucisano G, Masulli M, Bonora E, Del Prato S, Rivellese AA, TOSCA. IT Investigators et al. Cardiovascular effects of pioglitazone or sulfonylureas according to pretreatment risk: moving toward personalized care. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104:3296–3302. doi: 10.1210/clinem.2019-00361.
- Strongman H, Christopher S, Majak M, et al Pioglitazone and cause-specific risk of mortality in patients with type 2 diabetes: extended analysis from a European multidatabase cohort study *BMJ Open Diabetes Research and Care* 2018;6: e000481. doi: 10.1136/bmjdc-2017-000481
- Zhou Y, Huang Y, Ji X, Wang X, Shen L, Wang Y. Pioglitazone for the primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in patients with or at high risk of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020 doi: 10.1210/clinem/dg2252.
- Hung YC, Chiu LT, Huang HY, Bau DT. Pioglitazone for primary stroke prevention in Asian patients with type 2 diabetes and cardiovascular risk factors: a retrospective study. *Cardiovasc Diabetol.* 2020;19(1):94. Published 2020 Jun 20. doi:10.1186/s12933-020-01056-x
- Ha J, Choi DW, Kim KJ, Kim KY, Nam CM, Kim E. Pioglitazone Use and Reduced Risk of Dementia in Patients With Diabetes Mellitus With a History of Ischemic Stroke. *Neurology.* 2023;100(17): e1799-e1811. doi:10.1212/WNL.000000000000207069
- Nesto RW, Bell D, Bonow RO, Fonseca V, Grundy SM, Horton ES, Winter ML, Porte D, Semenkovich CF, Smith S, Young LH, Kahn R. Thiazolidinedione use, fluid retention, and congestive heart failure. A Consensus Statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Circulation.* 2003;108:2941–2948.

Отношения и деятельность: нет.

Демидова Т. Ю. – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 9600-9796. ORCID: <https://ORCID.org/0000-0001-6385-540X>,

\*Титова В. В. – ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, адрес: Россия, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1 [address: 1 Ostrovitynova street, 117997 Moscow, Russia]; ORCID: 0000-0002-8684-6095; eLibrary SPIN: 7864-2910,

Ушанова Ф. О. – к.м.н., доцент кафедры эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, ORCID: 0000-0001-5512-6899; eLibrary SPIN: 3361-8564; e-mail: fati\_2526@mail.ru

\*Автор, ответственный за переписку: meteora-vica@mail.ru

Рукопись получена 17.11.2023 Рецензия получена 11.12.2023 Принята к публикации 18.12.2023

Relationships and Activities: none.

Tatiana Yu Demidova – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of Endocrinology Department, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «N.I. Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; address: 1 Ostrovitynova street, 117997 Moscow, Russia; ORCID: 0000-0001-6385-540X. eLIBRARY.RU SPIN: 9600-9796. e-mail: t.y.demidova@gmail.com,

\*Victoria V Titova – assistant of the department of endocrinology medical faculty, Pirogov Russian National Research Medical University address: 1 Ostrovitynova street, 117997 Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-8684-6095; eLibrary SPIN: 7864-2910; e-mail: meteora-vica@mail.ru,

Fatima O. Ushanova – Cand. Sci. (Med.), assistant of the department of endocrinology medical faculty, Pirogov Russian National Research Medical University, address: 1 Ostrovitynova street, 117997 Moscow, Russia. ORCID: 0000-0001-5512-6899; eLibrary SPIN: 3361-8564; e-mail: fati\_2526@mail.ru

\*Corresponding author: meteora-vica@mail.ru

Received: 17.11.2023 Revision Received: 11.12.2023 Accepted: 18.12.2023