

© Коллектив авторов, 2016
УДК 616.24+616.379-008.64

Кожевникова С.А., Будневский А.В., Овсянников Е.С., Малыш Е.Ю., Белов В.Н.

Хроническая обструктивная болезнь легких и сахарный диабет: взгляд на эпидемиологию, патогенетические механизмы, лечение

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10

В последнее время все чаще изучается негативное влияние сахарного диабета (СД) 2 типа на хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ). По данным литературы, СД чаще диагностируется у пациентов с ХОБЛ по сравнению с общей популяцией: среди пациентов с ХОБЛ СД 2 типа встречается в 18,7% случаев, по сравнению с пациентами без ХОБЛ — 10,5%. Сложность этой ассоциации заключается, прежде всего, в том, что ХОБЛ рассматривается как фактор риска развития СД 2 типа. Результаты ряда исследований показывают наличие тесной связи между гликемическим статусом и спирометрическими показателями — объемом форсированного выдоха за 1 секунду, форсированной жизненной емкостью легких. Обструктивные, рестриктивные, смешанные вентиляционные нарушения функции легких отмечаются при состояниях, предшествующих началу СД 2 типа, таких, как нарушение толерантности к глюкозе и/или у больных с метаболическим синдромом. Ассоциация между функцией легких и СД 2 типа объясняется биохимическими изменениями в дыхательных путях, в ткани легких. У пациентов с СД 2 типа снижение функции легких рассматривается как следствие самого СД 2 типа и как риск развития и прогрессирования ХОБЛ. Связь между двумя сложными нозологиями — ХОБЛ и СД 2 типа подтверждается эпидемиологически, общими патогенетическими механизмами — хроническое системное воспаление, оксидативный стресс, гипоксия, хроническая гипергликемия, побочными эффектами медикаментозных препаратов, используемых в лечении двух нозологий — ингаляционные и / или системные глюкокортикостероиды, ингаляционные бронходилататоры, пероральные сахароснижающие лекарственные средства. Однако, патогенетические механизмы, лежащие в основе высокой распространенности СД 2 типа при ХОБЛ, все еще остаются неясным и требуют детального изучения. Изучение механизмов ассоциации ХОБЛ и СД с целью разработки методов их коррекции, профилактики и подбора адекватных комбинированных схем лечения пациентов с данной коморбидной патологией является чрезвычайно актуальной проблемой.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких; сахарный диабет 2 типа; патогенетические механизмы.

Для цитирования: Кожевникова С.А., Будневский А.В., Овсянников Е.С., Малыш Е.Ю., Белов В.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких и сахарный диабет: взгляд на эпидемиологию, патогенетические механизмы, лечение. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2016; 60(4): 122—127.

Для корреспонденции: Кожевникова Светлана Алексеевна, канд. мед. наук, ассистент каф. общей врачебной практики (семейной медицины) ИДПО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, e-mail: kozhevnikova_s_a@mail.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 16.06.16

Kozhevnikova S.A., Budnevskiy A.V., Ovsyannikov E.S., Malyshev E.Yu., Belov V.N.

Chronic obstructive pulmonary disease and diabetes: a look at the epidemiology, pathogenetic mechanisms, treatment

The State Budgetary Institution of Higher Professional Education «Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko» of the Ministry of Public Health of the Russian Federation; 10, Studencheskaya Street, Voronezh, 394036, Russian Federation

Lately, increasingly studied the negative impact of diabetes type 2 on chronic obstructive pulmonary disease (COPD). According to literary data diabetes type 2 is more often diagnosed in patients with COPD in comparison with the general population: diabetes type 2 occur among patients with COPD in 18.7%, in comparison with patients without COPD — in 10.5%. The complexity of this association is primarily that chronic obstructive lung disease is regarded as a risk factor for diabetes type 2. The results of some researches show existence of close connection between the glycemic status and spirometric indicators — forced expiratory volume 1-second, forced vital capacity. Obstructive, restrictive, mixed ventilatory lung dysfunction observed in the states prior to the beginning of diabetes, such as impaired glucose tolerance and / or in patients with

metabolic syndrome. The associations between lungs function and diabetes type 2 is explained by biochemical changes in airways, in lungs tissue. In patients with diabetes type 2 the decrease of lungs function is considered as a result of diabetes type 2 and as risk of development and progressing of COPD. Communication between the two complex nosologies — COPD and diabetes type 2 is confirmed by epidemiological data, common pathogenetic mechanisms — chronic systemic inflammation, oxidative stress, hypoxia, chronic hyperglycemia, side effects of drugs used in the treatment of two diseases — inhaled and / or systemic corticosteroids, inhaled bronchodilators, oral hypoglycemic agents. However, the pathogenetic mechanisms underlying the high prevalence of diabetes type 2 in patients with COPD is still unclear and requires a detailed study. Thus, it is actually and reasonable to conduct scientific and clinical work on identifying and better understanding of the exact mechanisms of the association between COPD and diabetes type 2 to develop methods for their correction, prevention and selection of adequate combination regimens in patients with these comorbid pathologies.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease; diabetes type 2; pathogenetic mechanisms.

For citation: Kozhevnikova S.A., Budnevskiy A.V., Ovsyannikov E.S., Malysh E.Yu., Belov V.N. Chronic obstructive pulmonary disease and diabetes: a look at the epidemiology, pathogenetic mechanisms, treatment. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2016; 60 (4): 122–127. (in Russ).

For correspondence: Svetlana A. Kozhevnikova — Candidate of Medicine, assistant of chair of general medical practice Higher Degree Institute The State Budgetary Institution of Higher Professional Education «Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko» of the Ministry of Public Health of the Russian Federation; e-mail: kozhevnikova_s_a@mail.ru.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Information about authors:

Kozhevnikova S.A., <http://orcid.org/0000-0001-9497-2916>

Budnevskiy A.V., <http://orcid.org/0000-0002-1171-2746>

Ovsyannikov E.S., <http://orcid.org/0000-0002-8545-6255>

Malysh E.Yu., <http://orcid.org/0000-0003-3723-6466>

Belov V.N. <http://orcid.org/0000-0002-5096-193X>

Received 16.06.16

Введение

Сахарный диабет (СД) 2 типа — хроническое неинфекционное заболевание, распространенность которого в мире непрерывно растет. По прогнозам Международной диабетической федерации, к 2030 г. ожидается увеличение числа больных СД 2 типа до 552 млн [1]. В настоящее время все чаще демонстрируется негативное влияние СД 2 типа на течение хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Результаты ряда проспективных долгосрочных исследований показали наличие тесной связи между гликемическим статусом и спирометрическими показателями — объемом форсированного выдоха за 1 с (ОФВ₁), форсированной жизненной емкостью легких (ФЖЕЛ). При оценке показателей спирометрии у больных ХОБЛ и СД 2 типа было отмечено снижение значений ОФВ₁ в среднем на 71 мл в год, что может говорить о длительном негативном воздействии гипергликемии на функцию легких. Ассоциация между функцией легких и СД 2 типа объясняется биохимическими изменениями в дыхательных путях, в ткани легких. У пациентов с СД 2 типа снижение функции легких рассматривается как следствие самого СД 2 типа и как риск развития и прогрессирования ХОБЛ [2].

Эпидемиология

СД чаще диагностируется у пациентов с ХОБЛ по сравнению с общей популяцией: среди пациентов с ХОБЛ СД 2 типа встречается в 18,7% случаев, по сравнению с пациентами без ХОБЛ — 10,5% [3].

Показано, что больные ХОБЛ подвержены высокому риску развития СД 2 типа: у 20,0% пациентов с ХОБЛ выявляются нарушения углеводного обмена, различные сердечно-сосудистые заболевания — артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца. Вероятно, ХОБЛ можно рассматривать как один из факторов риска развития СД 2 типа, заболеваний сердечно-сосудистой системы [4].

Риск развития СД 2 типа связан со значительным снижением легочной функции. Наблюдается обратная корреляционная связь ФЖЕЛ, ОФВ₁ с выраженностью инсулинорезистентности (ИР) [5]. По данным G. Engstrom и соавт., риск развития СД 2 типа обратно пропорционален изменениям параметров спирометрии: через 13 лет наблюдения у пациентов с ЖЕЛ <4,06 л частота развития СД составила 7,0%, а у пациентов с ЖЕЛ >4,75 л — 1,0%. Также ЖЕЛ обратно коррелировала с уровнем глюкозы крови: через 13 лет наблюдения у пациентов с ЖЕЛ <4,06 л уровень глюкозы крови составил

$5,19 \pm 0,99$ ммоль/л, а у пациентов с ЖЕЛ $>4,75$ л — $4,98 \pm 0,58$ ммоль/л [6].

Y. Song и соавт. доказали, что ХОБЛ — независимый фактор риска развития СД 2 типа. В течение 12 лет наблюдения больных ХОБЛ выявлено, что относительный риск развития СД 2 типа составил 1,38 и не зависел от факта курения, возраста, уровня физической активности, индекса массы тела, потребления алкоголя, проводимой терапии [7]. J.R. Feary и соавт. продемонстрировали, что у курящих пациентов с СД 2 типа в возрасте до 45 лет риск развития ХОБЛ значительно выше по сравнению с некурящими пациентами с СД 2 типа. В группе больных СД 2 типа в возрасте старше 45 лет риск развития ХОБЛ не зависел от статуса курения [8].

Подчеркивается большая предрасположенность к развитию СД 2 типа у пациентов с бронхитическим фенотипом ХОБЛ — 10,6% случаев по сравнению с пациентами с эмфизематозным фенотипом ХОБЛ — 8,2%, учитывались при этом ожирение, курение, степень обструкции дыхательных путей, степень тяжести ХОБЛ, возраст, пол [9].

Патогенетические механизмы

Патогенетические механизмы, лежащие в основе высокой распространенности СД 2 типа при ХОБЛ, все еще остаются неясными и требуют детального и глубокого изучения. Среди потенциальных механизмов ассоциации ХОБЛ и СД 2 типа рассматриваются хроническое системное воспаление, оксидативный стресс, хроническая гипергликемия [3].

Хроническое системное воспаление, характерное для ХОБЛ и СД 2 типа, потенцирует развитие ИР, атеросклероза, многих других системных проявлений ХОБЛ [10].

В исследовании ECLIPSE показано, что хроническое системное воспаление напрямую связано с частотой обострений ХОБЛ и уровнем смертности. Главным образом данный факт зависит от сопутствующих ХОБЛ заболеваний сердечно-сосудистой системы и нарушений обмена веществ, обусловленных хроническим системным воспалением и усугубляющих взаимосвязь между ХОБЛ и СД [3,11].

У пациентов с ХОБЛ повышены уровни провоспалительных цитокинов, таких, как фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкин-6 (ИЛ-6), С-реактивный белок (СРБ).

ФНО- α как маркер системного воспаления в высоких концентрациях выявляется при ХОБЛ тяжелой и очень тяжелой степени тяжести. Высокий уровень ФНО- α , влияя на метаболизм глюкозы и ИР, является также фактором риска развития СД 2 типа [12].

J.A. Wedzicha и соавт. показали статистически значимую связь повышенного уровня ИЛ-6 с развитием обострения ХОБЛ по сравнению с пациентами с ХОБЛ вне обострения. Считается, что ИЛ-6 является мощным стимулятором выработки СРБ. Повышенный уровень СРБ также выявляется при обострении ХОБЛ вне зависимости от степени нарушения бронхиальной проходимости и стадии заболевания [13].

Однако более детальный анализ исследований последних лет показал, что сведения о зависимости уровня СРБ и выраженности ХОБЛ весьма противоречивы. Так, по результатам исследования W.Q. Gan и соавт., у пациентов с обострением ХОБЛ и с ХОБЛ вне обострения уровень СРБ значительно выше по сравнению с больными без ХОБЛ [14]. По данным L.G. Franciosi и соавт., связь между уровнем СРБ и ХОБЛ статистически не значима [15]. F. Garcia-Rio и соавт. выявили у больных ХОБЛ стабильного течения статистически значимо повышенные уровни СРБ и других маркеров хронического воспаления — ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-8, фибриногена [16]. По данным M. Cazzola и соавт., при ХОБЛ уровень СРБ обратно пропорционален значению ОФВ1 [17]. По результатам исследования A. Agusti и соавт., ИЛ-6 и СРБ повышают риск развития СД 2 типа [18].

Оксидативный стресс рассматривается как дисбаланс окислительных и антиокислительных процессов. У больных ХОБЛ и при обострении, и вне обострения оксидативный стресс индуцируется вдыханием экзогенных окислителей, в большинстве случаев табачного дыма, а также активацией лейкоцитов, выделяющих активные формы кислорода, вызывающие повреждение тканей, что создает условия для хронизации воспаления [19].

При СД 2 типа оксидативный стресс развивается за счет увеличения количества активных форм кислорода, уменьшения числа антиоксидантов, а также перекисного окисления липидов. Оксидативный стресс, вызываемый ингаляцией табачного дыма у больных ХОБЛ, способствует ИР. Оксидативный стресс при СД 2 типа усиливает оксидативный стресс при ХОБЛ даже на фоне терапии глюкокортикостероидами (ГКС) [20]. Курение индуцирует оксидативный стресс, вызывающий системное воспаление. В то же время курение рассматривается в качестве главного фактора риска развития ХОБЛ и одного из независимых, модифицируемых факторов развития СД 2 типа [21].

При ХОБЛ оксидативный стресс поддерживает состояние гипоксии — фактора риска развития СД 2 типа. Индукция большого количества активных форм кислорода может приводить к хронической гипергликемии, увеличению синтеза коллагена, опосредованного высокими уровнями конечных продуктов

усиленного гликозилирования, оказывать повреждающее действие на ткани легких [22].

Гипоксия вызывает существенные изменения в метаболизме. У здоровых людей в условиях высокогорья наблюдается увеличение ИР и продукции глюкозы печенью с повышенной чувствительностью к инсулину на периферии и усиление усвоения глюкозы скелетными мышцами. Вероятно, β -клетки поджелудочной железы чувствительны к гипоксия-индуцированным повреждениям, независимо от характера гипоксии [23].

Действительно, хроническая гипоксия часто сочетается с нарушением толерантности к глюкозе (НТГ), пониженной чувствительностью к инсулину, сопровождаемой выраженным липолизом. И, напротив, у больных ХОБЛ с нормальной сатурацией кислорода может наблюдаться уменьшение выраженности НТГ и повышение чувствительности к инсулину. Возможно, и ХОБЛ и СД 2 типа объединяют общие патофизиологические механизмы, где промежуточным звеном выступает гипоксия-индуцируемый фактор [24]. Хроническое системное воспаление, оксидативный стресс, гипергликемия вызывают дисфункцию дыхательной мускулатуры. Снижение легочной функции у больных СД 2 типа кроме того может быть связано с увеличением осмолярности крови за счет гипергликемии, и в свою очередь является независимым прогностическим фактором развития СД 2 типа [5, 6]. Н.С. Yen и соавт. (2012) продемонстрировали, что развитию СД 2 типа предшествуют изменения функции легких, которые значительно прогрессируют при манифестации СД [25]. М. Cazzola и соавт. (2012), обнаружили, что гипергликемия приводит к развитию гиперреактивности дыхательных путей. Повышение бронхиальной реактивности в ответ на стимуляцию глюкозой, вероятно, происходит из-за повышенной активации особенного внутриклеточного Rho/ROCK пути (Rho-ассоциированной киназы), играющего роль в регуляции тонуса гладкой мускулатуры бронхов. Активация этого пути опосредует множество биологических функций, связанных с сократимостью мышечных волокон на основе актин-миозина. Более того, Rho/ROCK путь вместе с мобилизацией внутриклеточного кальция играют не последнюю роль в снижении функции легких у больных СД 2 типа [4]. Общеизвестно, гиперчувствительность дыхательных путей является фактором риска ускоренного снижения ОФВ₁, в том числе у больных ХОБЛ [25].

Лечение

Тесная связь ХОБЛ и СД 2 типа объясняется с позиции вероятных общих факторов риска, патогенетических механизмов, а также возможных вариан-

тов лечения. Терапия ГКС — один из спорных вопросов в условиях ассоциации ХОБЛ и СД 2 типа. Так, С.С. Slatore и соавт. показали, что применение ингаляционных ГКС коррелирует с увеличением уровня глюкозы крови у пациентов с СД 2 типа, и характеризуется доза-зависимым эффектом [26]. По результатам исследования J.A. Walters и соавт. краткосрочное лечение системными ГКС при обострении ХОБЛ связано с 5-кратным увеличением риска гипергликемии, а длительное использование системных ГКС при стабильном течении ХОБЛ напрямую коррелирует с повышенным риском развития НТГ [27].

Однако результаты оценки фактического воздействия ингаляционных ГКС на риск развития СД 2 типа при ХОБЛ противоречивы. По данным J.L. Faul и соавт., у пациентов с СД 2 типа было выявлено небольшое, но статистически значимое увеличение уровня гликозилированного гемоглобина через 6 нед на фоне лечения ГКС, однако клинически значимого влияния на долгосрочный гликемический профиль не было [28].

По данным Р.М. О'Вутне и соавт., лечение больных ХОБЛ будесонидом в виде монотерапии или в комбинации с формотеролом не было связано ни с повышенным риском развития СД 2 типа, ни с риском НТГ [29]. Несоответствие представленных данных ставит под сомнение реальное влияние ингаляционных ГКС на развитие СД 2 типа. Однако, применение ингаляционных ГКС на определенных стадиях ХОБЛ обязательно, но с учетом нежелательных побочных эффектов, должна быть подобрана оптимальная доза препаратов [30].

Что касается ингаляционных бронходилататоров, недостаточно данных о степени их влияния при сочетании ХОБЛ и СД 2 типа. Метаанализ, представленный S. Kesten и соавт., показал, что у больных ХОБЛ на фоне приема титропия бромида не наблюдалось значимого роста риска развития СД 2 типа по сравнению с группой контроля, однако относительный риск развития гипергликемии составил 1,69 [31].

На сегодняшний день у пациентов с СД 2 типа метформин рассматривается в качестве препарата первой линии, снижающего риск сердечно-сосудистых осложнений и смерти. Однако в единичных случаях прием метформина может привести к лактоацидозу, в том числе со смертельным исходом, поэтому применение данного препарата при ХОБЛ, сопровождающейся хронической гипоксией, неоднозначно [32]. По данным Н.К. Kim и соавт., у больных ХОБЛ и СД 2 типа лечение пероральными сахароснижающими препаратами способствовало улучшению ФЖЕЛ [33]. Р. Sexton и соавт. отметили увеличение силы дыхательной мускулатуры на фоне приема мет-

формина у пациентов с СД 2 типа и ХОБЛ [34]. По данным A.W. Hitchings и соавт. прием метформина у пациентов с СД 2 типа и ХОБЛ не ассоциировался с клинически значимым повышением концентрации лактата крови, оказывал плейотропные противовоспалительные, антиоксидантные эффекты, ограничивая поток глюкозы через эпителий дыхательных путей, препятствуя распространению респираторных инфекций [35].

М. Guazzi и соавт. изучали влияние терапии инсулином или пероральными сахароснижающими препаратами на легочную функцию у больных СД 2 типа. По-видимому, СД 2 типа ассоциируется с уменьшением микрососудистых альвеолярных резервов, что проявляется снижением объема легких, ухудшением альвеолярной перфузии. Диффузионная способность легких по углекислому газу (DLCO) является маркером функции альвеолярно-капиллярной мембраны, газотранспортную функцию крови. Терапия инсулином улучшала DLCO у пациентов с СД 2 типа за счет облегчения проводимости альвеолярно-капиллярного барьера по сравнению с приемом пероральных сахароснижающих препаратов [36].

Основываясь на возможной роли инсулина в улучшении газообмена в легких, в 2006 г. было одобрено использование ингаляционной формы препарата, которая способствовала улучшению DLCO и ОФВ1. Однако, абсорбция вдыхаемого инсулина оказалась непредсказуема. Кроме того, у бывших курильщиков ингаляции инсулина увеличивали скорость развития карциномы бронхов. С учетом этого, в 2007 г. было прекращено использование ингаляционной формы инсулина [37].

Заключение

Связь между ХОБЛ и СД 2 типа подтверждается эпидемиологически, общими патогенетическими механизмами, побочными эффектами препаратов, используемых в их лечении. Сложность этой ассоциации заключается в том, что ХОБЛ рассматривается как один из факторов риска развития СД 2 типа. Патологический процесс, объединяющий ХОБЛ и СД 2 типа — хроническое системное воспаление. Действительно, СРБ, ИЛ-6, ФНО- α влияют на метаболические процессы, ИР. ХОБЛ за счет хронической гипоксии поддерживает оксидативный стресс. В этом аспекте ХОБЛ можно рассматривать как системное заболевание с патофизиологическими процессами, некоторые из которых сходны при развитии СД 2 типа. Среди предполагаемых патогенетических механизмов ассоциации ХОБЛ и СД 2 типа рассматривается гипергликемия. Гипергликемия и ИР ассоциированы с прогрессированием ХОБЛ и

СД 2 типа. Глюкоза может непосредственно модулировать тонус гладкой мускулатуры дыхательных путей через активацию особого внутриклеточного Rho/ROCK пути. Но данное направление требует дальнейшего изучения.

Таким образом, необходимо проводить научную и клиническую работу по определению и более глубокому изучению точных механизмов ассоциации ХОБЛ и СД 2 типа с целью разработки методов их коррекции, профилактики и подбора адекватных комбинированных схем лечения пациентов с данной коморбидной патологией.

References

1. International Diabetes Federation, Diabetes Atlas, 5th ed. International Diabetes Federation; 2013. Available at: http://www.idf.org/sites/default/files/EN_6E_Atlas_Full_0.pdf
2. Ehrlich SF, Quesenberry Jr CP, Van Den Eeden SK, Shan J, Ferrara A. Patients diagnosed with diabetes are at increased risk for asthma, COPD, pulmonary fibrosis, and pneumonia but not lung cancer. *Diabetes Care*. 2010; 33(1): 55-60.
3. Rogliani P, Calzetta L, Segreti A, Barrile A, Cazzola M. Diabetes among outpatients with COPD attending a university hospital. *Acta Diabetologica*. 2014; 51(6): 933-40.
4. Cazzola M, Calzetta L, Rogliani P, Lauro D, Novelli L, Page CP, et al. High glucose enhances responsiveness of human airways smooth muscle via the Rho/ROCK pathway. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2012; 47(4): 509-16.
5. Lazarus R, Sparrow D, Weiss ST. Baseline ventilatory function predicts the development of higher levels of fasting insulin and fasting insulin resistance index: the Normative Aging Study. *Eur Respir J*. 2008; 12(3): 641-5.
6. Engstrom G, Janzon L. Risk of developing diabetes is inversely related to lung function: a population-based cohort study. *Diab Med*. 2012; 19(2): 167-70.
7. Song Y, Klevak A, Manson JE, Buring JE, Liu S. Asthma, COPD, and type 2 diabetes in the Women's Health Study. *Diab Res Clin Prac*. 2010; 90(3): 365-71.
8. Feary JR, Rodrigues LC, Smith CJ, Hubbard RB, Gibson JE. Prevalence of major comorbidities in subjects with COPD and incidence of myocardial infarction and stroke: a comprehensive analysis using data from primary care. *Thorax*. 2010; 65(11): 956-62.
9. Hersh CP, Make BJ, Lynch DA, Barr RG, Bowler RP, Calverley PM, et al. Non-emphysematous COPD is associated with diabetes. *BMC Pulmonary Medicine*. 2014; 14: 164.
10. MacNee W. Systemic inflammatory biomarkers and co-morbidities of COPD. *Ann Med*. 2013; 45(3): 291-300.
11. Miller J, Edwards LD, Agusti A, Bakke P, Calverley PM, Celli B, et al. Comorbidity, systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Res Med*. 2013; 107(9): 1376-84.
12. Mirrakhimov AE. COPD and glucose metabolism: a bitter sweet symphony. *Cardiovasc Diabetol*. 2012; 11: 132.
13. Wedzicha JA, Seemungal TA, MacCallum PK, Paul EA, Donaldson GC, Bhowmik A, et al. Acute exacerbations of COPD are accompanied by elevations of plasma fibrinogen and serum IL-6 levels. *Thromb Haemost*. 2010; 84(2): 210-5.

14. Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin DD. Association between COPD and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax*. 2014; 59(7): 574-80.
15. Franciosi LG, Page CP, Celli BR, Cazzola M, Walker MJ, Danhof M, et al. Markers of exacerbation severity in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res*. 2011; 7: 74.
16. Garcia-Rio F, Miravittles M, Soriano JB, Munoz L, Duran-Tauleria E, Sanchez G, et al. Systemic inflammation in COPD: a population-based study. *Respir Res*. 2010; 11: 63.
17. Cazzola M, Matera MG, Rogliani P, Page C. Treating systemic effects of COPD. *Trends Pharmacol Sci*. 2011; 28(10): 544-50.
18. Agusti A, Faner R. Systemic inflammation and comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2012; 9(2): 43-6.
19. Anderson D, Macnee W. Targeted treatment in COPD: a multi-system approach for a multi-system disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2009; 4: 321-35.
20. Wells CE, Baker EH. Metabolic syndrome and European Respiratory Monograph 59: COPD and Comorbidity. *Eur Res Monograph*. 2013; 59: 117-34.
21. Chung KF, Adcock IM. Multifaceted mechanisms in COPD: inflammation, immunity, and tissue repair and destruction. *Eur Res J*. 2011; 31(6): 1334-56.
22. MacNee W Oxidants and COPD. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*. 2010;4(6):627-41.
23. Gamboa JL, Garcia-Cazarin ML, Andrade FH. Chronic hypoxia increases insulin-stimulated glucose uptake in mouse soleus muscle. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2011; 300(1):R85-91.
24. Jakobsson P, Jorfeldt L, von Schenck H. Fat metabolism and its response to infusion of insulin and glucose in patients with advanced COPD. *Clin Physiol*. 2013; 15(4): 319-29.
25. Yeh HC, Punjabi NM, Wang NY, Pankow JS, Duncan BB, Cox CE, et al. Cross-sectional and prospective study of lung function in adults with type 2 diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Diabetes Care*. 2012; 31(4): 741-6.
26. Slatore CG, Bryson CL, Au DH. The association of inhaled corticosteroid use with serum glucose concentration in a large cohort. *Am J Med*. 2009; 122(5): 472-8.
27. Walters JA, Gibson PG, Wood-Baker R, Hannay M, Walters EH. Systemic corticosteroids for acute exacerbations of COPD. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;1.
28. Faul JL, Wilson SR, Chu JW, Canfield J, Kuschner WG. The effect of an inhaled corticosteroid on glucose control in type 2 diabetes. *Clin Med Res*. 2009; 7(1-2):14-20.
29. O'Byrne PM, Rennard S, Gerstein H, Radner F, Peterson S, Lindberg B, et al. Risk of new onset diabetes mellitus in patients with asthma or COPD taking inhaled corticosteroids. *Res Med*. 2012; 106(11): 1487-93.
30. Matera MG, Cardaci V, Cazzola M, Rogliani P. Safety of inhaled corticosteroids for treating chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Opin Drug Saf*. 2015; 14(4): 533-41.
31. Kesten S, Jara M, Wentworth C, Lanes S. Pooled clinical trial analysis of tiotropium safety. *Chest*. 2006; 130(6): 1695-703
32. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; 4.
33. Kim HJ, Lee JY, Jung HS, Kim DK, Lee SM, Yim JJ, et al. The impact of insulin sensitizers on lung function in patients with COPD and diabetes. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2010;14(3):362-7.
34. Sexton P, Metcalf P, Kolbe J. Respiratory effects of insulin sensitisation with metformin: a prospective observational study. *COPD*. 2014; 11(2): 133-42.
35. Hitchings AW, Archer JR, Srivastava SA, Baker EH. Safety of Metformin in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Type 2 Diabetes Mellitus. *COPD*. 2014
36. Guazzi M, Oreglia I, Guazzi MD. Insulin improves alveolar-capillary membrane gas conductance in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2012; 25(10): 1802-6.
37. Ceglia L, Lau J, Pittas AG. Meta-analysis: efficacy and safety of inhaled insulin therapy in adults with diabetes mellitus. *Ann Int Med*. 2006; 145(9): 665-75.

Сведения об авторах:

Кожевникова Светлана Алексеевна, канд. мед. наук, ассистент каф. общей врачебной практики (семейной медицины) ИДПО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко; e-mail: kozhevnikova_s_a@mail.ru

Будневский Андрей Валериевич, доктор мед. наук, проф., зав. каф. факультетской терапии ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, e-mail: avbudnevski@vsmaburdenko.ru

Овсянников Евгений Сергеевич, канд. мед. наук, доцент каф. факультетской терапии ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, e-mail: e.ovsjannikov@vsmaburdenko.ru

Малыш Елена Юрьевна, канд. мед. наук, ассистент каф. факультетской терапии ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, e-mail: e.malysh@vsmaburdenko.ru

Белов Владислав Николаевич, доктор мед. наук, проф. каф. терапии ИДПО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, e-mail: doc.belov@yandex.ru