

ПРОТЕКТОРНАЯ РОЛЬ ИНКРЕТИНОВ В ПРОФИЛАКТИКЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА У ПАЦИЕНТОК С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА В ПЕРИМЕНОПАУЗЕ

© Виктор Владимирович Смирнов¹, Анна Борисовна Шаповалова¹, Анастасия Александровна Платонова¹, Екатерина Борисовна Карповская¹, Сергей Николаевич Иванов¹, Надежда Николаевна Матвеева¹, Наталья Валерьевна Худякова², Дарья Олеговна Титова¹

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

² Санкт-Петербургский государственный университет, медицинский факультет. 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9

Контактная информация: Виктор Владимирович Смирнов — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии. E-mail: vs@tdom.biz ORCID 0000-0002-0253-4132

Для цитирования: Смирнов В.В., Шаповалова А.Б., Платонова А.А., Карповская Е.Б., Иванов С.Н., Матвеева Н.Н., Худякова Н.В., Титова Д.О. Протекторная роль инкретинов в профилактике сердечно-сосудистого риска у пациенток с сахарным диабетом 2-го типа в перименопаузе // Медицина: теория и практика. 2023. Т. 8. № 2. С. 31–39. DOI: <https://doi.org/10.56871/MTP.2023.25.14.005>

Поступила: 25.01.2023

Одобрена: 10.03.2023

Принята к печати: 04.05.2023

РЕЗЮМЕ. Сахарный диабет (СД) 2-го типа остается одной из важнейших проблем эндокринологии в мире. Около 90% пациентов с СД 2-го типа имеют избыточный вес или ожирение, а ассоциированные сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются основной причиной смертности этих больных. В данной статье мы рассмотрели возможность применения различных групп инкретиномиметиков (ингибиторов дипептидил-пептидазы-4 — иДПП-4, и агонистов глюкагоноподобного пептида-1 — аГПП-1) в первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний у пациенток с СД 2-го типа в перименопаузе. **Цель исследования:** оценить влияние неинсулиновых противодиабетических препаратов из класса инкретиномиметиков на факторы риска развития ССЗ у данной когорты пациенток. **Материалы и методы.** Проведено динамическое обследование в трех группах женщин: первая группа (n=22) получала терапию аГПП-1 семаглутидом, вторая группа (n=30) — терапию метформин и третья (n=19) — иДПП-4 линаглиптином. Всем больным, кроме общеклинического обследования, оценки динамики снижения массы тела, уровня инсулинорезистентности, проводилось динамическое исследование уровней триглицеридов, холестерина липопротеидов низкой плотности, а также маркеров общего воспаления: уровней С-реактивного белка и интерлейкина-6. **Результаты исследования** показали, что семаглутид и метформин одинаково эффективно снижали массу тела, но метформин и линаглиптин существенно не влияли на уровень атерогенных фракций липидограммы в отличие от семаглутида. Тем не менее и семаглутид, и линаглиптин, и метформин снижали уровень маркеров общего воспаления. Результаты исследования позволяют обозначить определенный кардиопротективный потенциал не только у аГПП-1, но и у представителей класса иДПП-4, что требует дальнейшего изучения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 2-го типа; ожирение; менопауза; инкретины; аГПП-1; иДПП-4; инсулинорезистентность; триглицериды; ЛПНП; сердечно-сосудистый риск.

THE PROTECTIVE ROLE OF INCRETINS IN THE PREVENTION OF CARDIOVASCULAR RISK IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS IN PERIMENOPAUSE

© Viktor V. Smirnov¹, Anna B. Shapovalova¹, Anastasia A. Platonova¹, Ekaterina B. Karpovskaya¹, Sergey N. Ivanov¹, Nadezhda N. Matveeva¹, Natalia V. Khudyakova², Darya O. Titova¹

¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100

² Saint Petersburg State University, Faculty of Medicine. Universitetskaya nab. 7–9, Saint Petersburg, Russian Federation, 199034

Contact information: Viktor V. Smirnov — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Hospital Therapy with the course of Endocrinology. E-mail: vs@tdom.biz ORCID 0000-0002-0253-4132

For citation: Smirnov VV, Shapovalova AB, Platonova AA, Karpovskaya EB, Ivanov SN, Matveeva NN, Khudyakova NV, Titova DO. The protective role of incretins in the prevention of cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes mellitus in perimenopause. *Medicine: theory and practice (St. Petersburg)*. 2023;8(2):31-39. DOI: <https://doi.org/10.56871/MTP.2023.25.14.005>

Received: 25.01.2023

Revised: 10.03.2023

Accepted: 04.05.2023

ABSTRACT. Diabetes mellitus type 2 remains one of the largest worldwide problems of endocrinology. About 90% of patients with DM2 are overweight or obese, and associated cardiovascular diseases (CVD) remain the main cause of death in these patients. In this article, we examined the possibility of using various groups of incretinomimetics (DPP-4 inhibitors and GLP-1 agonists) in the primary prevention of cardiovascular diseases in patients with type 2 diabetes mellitus in perimenopause. *The aim of the study* was to evaluate the effect of non-insulin antidiabetic drugs from the class of incretinomimetics on risk factors for the development of cardiovascular diseases in this cohort of patients. *Materials and methods.* A dynamic examination of three groups of patients was conducted: the first group (n=22) received therapy with the GLP-1 agonist semaglutide, the second group (n=30) metformin therapy and the third (n=19) with the DPP-4 inhibitor linagliptin. In addition to the general clinical examination, assessment of the dynamics of weight loss, insulin resistance, all patients underwent a dynamic study of triglyceride levels, low-density lipoprotein cholesterol, as well as markers of general inflammation: levels of C-reactive protein and interleukin-6. *The results of the study* showed that semaglutide and metformin were equally effective in reducing body weight, but metformin and linagliptin did not significantly affect the level of atherogenic fractions of the lipidogram, unlike semaglutide. Nevertheless, both semaglutide and linagliptin and metformin reduced the level of markers of general inflammation. *Conclusions* The results of the study allow us to discern a certain cardioprotective potential not only in GPP-1 agonists, but also in representatives of the IDPP-4 class, which requires further research.

KEY WORDS: diabetes mellitus type 2; obesity; menopause; incretins; AGLP-1; IDPP-4; insulinresistance; triglycerides; LDL; cardiovascular risk factors.

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) 2-го типа остается одной из важнейших проблем современной эндокринологии. Заболевание выявляется в более молодом возрасте, протекает более тяжело, частота его неуклонно растет во всем мире. Около 90% пациентов с СД 2-го типа имеют избыточный вес или ожирение, а ассоциированные сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются основной причиной смертности этих больных. В патогенезе метаболического синдрома (МС) и ассоциированного с ним ожирения и нарушений углеводного обмена значительную роль может играть хроническое системное воспаление и оксидативный стресс, чаще всего связанный с наличием ожирения. Работы последних лет, изучающие развитие МС у женщин в перименопаузе, подтверждают достоверное снижение адипонектина, обладающего противовоспалительными свойствами, и достоверное повышение при инсулинорезистент-

ности уровня адипокинов. Это приводит к повышению уровней провоспалительных цитокинов в сыворотке крови, например повышению уровня интерлейкина-6 [19, 20]. Происходит активация продукции моноцитами провоспалительных цитокинов в ответ на повышение уровня липидов и углеводов [3]. В изменение активности иммунной системы вносит вклад и гиперлептинемия, наблюдаемая при МС. Лептин является одним из адипокинов, секретируемых преимущественно подкожной жировой тканью. Обладая множеством функций, лептин, в том числе, увеличивает продукцию провоспалительных цитокинов (ФНО α , ИЛ-6, ИЛ-12) [10]. Исследования последнего времени заставляют нас задуматься о том, что лечение СД 2-го типа требует изменения стратегии — отказа от глюкозоцентричной концепции в пользу органопротективной. В последние годы появились новые группы препаратов, в том числе инкретиномиметики, предоставляющие возможность улучшения сердечно-сосуди-

стных исходов у пациентов, что стало основанием к разработке принципиально новых подходов к терапии СД 2-го типа [1, 9, 16, 17].

Традиционно с целью коррекции инсулинорезистентности, ожирения и гиперинсулинемии препаратом выбора является метформин. Однако в отношении пациенток среднего возраста с высокой физической активностью необходимо учитывать тот факт, что метформин на фоне высоких нагрузок способен провоцировать повышение уровня лактата, а также в ряде случаев способствовать развитию остеопении, в особенности это актуально для пациенток в перименопаузе [14]. Основное внимание, как правило, у этой когорты пациенток уделяется терапии инсулинорезистентности. Наиболее распространенным препаратом, как уже упоминалось выше, является метформин. Определенными преимуществами здесь могут обладать, с нашей точки зрения, и другие препараты, в первую очередь, инкретиномиметики — иДПП-4 и аГПП-1. Действие ингибиторов ДПП-4 опосредуется через замедление действия фермента дипептидилпептидазы 4-го типа, который отвечает за инактивацию инкретиннов; в результате снижения активности ДПП-4 повышается концентрация двух гормонов семейства инкретиннов: 1) глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), 2) глюкозависимого инсулинотропного полипептида (ГИП). аГПП-1 являются прямыми стимуляторами рецепторов ГПП-1 и действуют по принципу заместительной инкретинотерапии. Инкретины секретируются в кишечнике, ГПП-1 — в L-клетках, а ГИП — в K-клетках, соответственно. Уровень инкретиннов повышается только постпрандиально, что исключает развитие хронической гиперинсулинемии. ГПП-1 является физиологическим регулятором аппетита и потребления пищи [16, 24]. Выявлено, что рецепторы к ГПП-1 обнаружены в нескольких областях головного мозга. Стимуляция этих рецепторов приводит к снижению чувства голода и ускоряет чувство насыщения. Так, например, стимуляция рецепторов в септальной зоне и парабрахияльных ядрах способствует улучшению когнитивной функции и снижению награждающего эффекта приема пищи. Стимуляция рецепторов в мезолимбической системе приводит к снижению гедонистической мотивации от потребления в первую очередь, особенно вкусной еды, что способствует снижению пищевой аддикции. Кроме того, стимуляция этих рецепторов приводит к подавлению адипогенеза, вследствие повышения синтеза адипонектина [12, 13, 27]. Что касается непосредственно панкреатических эффектов ГПП-1, то в альфа-клетках поджелудочной железы снижается продукция глюкагона

и в результате подавляется глюконеогенез и гликогенолиз в печени. Итогом является снижение инсулинорезистентности и значительное снижение массы тела [6, 11, 22]. Доказано, что аГПП-1 обладают определенными кардиопротективными эффектами, такими как усиление экспрессии фосфорилированной протеинкиназы В в миокарде, уменьшение активности каспазы-3, повышение активности антиоксидантных ферментов и торможение окислительного стресса, увеличение поглощения глюкозы миокардом. Активация рецепторов ГПП-1 приводит к образованию ЦАМФ с последующей активацией протеинкиназы А и эндотелиальной NO-синтазы и, соответственно, высвобождению оксида азота, что приводит к релаксации гладкомышечного слоя артерий и вазодилатации [23]. Кроме того, гипотензивное действие ГПП-1 частично осуществляется за счет увеличения секреции предсердного натрийуретического пептида (NaPro-BNP), что приводит к выведению натрия с мочой и снижению ОЦК [2, 15, 16]. Взаимодействие сигналинга ГПП-1 и активации эндотелиальной NO-синтазы также играет важное значение для регуляции активации и агрегации тромбоцитов, в первую очередь, за счет снижения продукции тромбоксана A₂, что препятствует развитию гиперкоагуляции [5, 15, 21, 22].

Исследование SCALE и ряд других исследований продемонстрировали, что ГПП-1 подавляет локальное воспаление в кишечнике, воздействуя на рецепторы в кишечных интраэпителиальных лимфоцитах, уменьшает воспаление в других периферических органах за счет снижения массы тела, снижения гликемии, действуя на рецепторы ГПП-1 в других клетках, экспрессирующих эти рецепторы. В клетках сосудистой стенки и почках происходит торможение образования свободных кислородных радикалов [28]. ГПП-1 уменьшает продукцию противовоспалительных цитокинов мононуклеарами периферической крови, фактора некроза опухолей (ФНОα), ИЛ-6, ингибитора активатора плазминогена-1, внутриклеточной молекулы адгезии и других, что сопровождается снижением уровня С-реактивного белка (СРБ), фибриногена и других маркеров воспаления [13, 15, 18].

Разница в механизме действия между иДПП-4 и аГПП-1 заключается в том, что иДПП-4 замедляют деградацию собственного ГПП-1, а прямые аГПП-1 обладают непосредственно стимулирующим действием на рецепторы. Тем не менее, несмотря на кажущуюся общность механизмов действия, существует множество международных рандомизированных исследований, таких, например, как SUSTAIN 1-7, PIONER, LEADER, SCALE, REWIND и др., которые показали свою эффективность во вторичной и первичной

профилактике неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов [4, 25, 28]. Более того, современные рекомендации ADA и EASD по лечению СД 2-го типа предполагают обязательное назначение препаратов из групп агПП-1 или ингибиторов натрийзависимого ко-транспортера глюкозы 2-го типа (НГЛТ-2) в составе терапии у пациентов с очень высоким сосудистым риском, независимо от исходного уровня гликозилированного гемоглобина и индивидуальных целевых показателей гликемического контроля [21, 22, 25]. В отношении иДПП-4 международные исследования пока не продемонстрировали доказательной базы в отношении снижения сердечно-сосудистых рисков [7].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проанализировать эффективность современных инкретиновых препаратов иДПП-4, агПП-1, их воздействие на инсулинорезистентность и факторы сердечно-сосудистого риска в сравнении с традиционной терапией метформином, изучить возможность их применения в первичной профилактике ССЗ при СД 2-го типа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В течение периода от трех до шести месяцев в динамике обследованы три группы пациенток в перименопаузе, имеющих избыточную массу тела или ожирение I–II степени (ВОЗ) (индекс массы тела (ИМТ) = $25\text{--}35\text{ кг/м}^2$), в возрасте от 45 до 60 лет с впервые выявленным СД 2-го типа, не имеющих манифестных сердечно-сосудистых атеросклероз-ассоциированных заболеваний или риска тяжелой гипогликемии (целевой показатель гликемического контроля $\text{HbA1c} < 7,0\%$). Оценивались следующие показатели: С-пептид, уровни базального инсулина, холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов, динамика изменения ИМТ, индекса инсулинорезистентности НОМА-IR. Исследование проходило на базе клиники МЭДИС.

Первую группу ($n=22$) составили пациентки, получающие терапию семаглутидом в дозе 14 мг/сут, вторую группу ($n=30$) — пациентки, получающие терапию метформином 3000 мг/сут, третью группу ($n=19$) — пациентки, получающие терапию линаглиптином в дозе 5 мг/сут.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По результатам исследования у пациенток, получавших терапию семаглутидом, произошло значительное снижение уровней базаль-

ного инсулина и С-пептида: от $13,03 \pm 1,4$ мкЕД/мл и $5,03 \pm 0,4$ нг/мл до $7,34 \pm 0,6$ мкЕД/мл и $3,82 \pm 0,4$ нг/мл ($p < 0,01$). Отмечено выраженное снижение уровней потенциально атерогенных фракций липидограммы — холестерина ЛПНП и триглицеридов с $5,08 \pm 0,4$ ммоль/л и $3,91 \pm 0,4$ ммоль/л до $2,82 \pm 0,4$ ммоль/л и $1,88 \pm 0,1$ ммоль/л ($p < 0,01$) соответственно. Семаглутид показал выраженное влияние на снижение ИМТ и индекса инсулинорезистентности НОМА-IR с $32,28 \pm 0,4$ и $4,58 \pm 0,4$ кг/м кв. до $26,48 \pm 0,2$ и $1,63 \pm 0,2$ ($p < 0,01$) соответственно.

Во второй группе у пациенток, получавших терапию метформином в максимально допустимой дозе, произошло не менее значимое снижение уровней инсулина и С-пептида — с $10,18 \pm 0,6$ мкЕД/мл и $4,99 \pm 0,5$ нг/мл до $6,83 \pm 1,0$ мкЕД/мл и $2,89 \pm 0,4$ нг/мл ($p < 0,01$). Пр продемонстрирована также эффективность в снижении массы тела и инсулинорезистентности, существенно снизились средние показатели ИМТ и НОМА-IR — с $33,23 \pm 0,4$ и $4,11 \pm 0,3$ до $25,14 \pm 0,4$ и $2,01 \pm 0,2$ ($p < 0,01$). Что касается влияния на липидный обмен, то метформин показал низкую эффективность. Уровни холестерина ЛПНП и триглицеридов изменились незначительно: от $4,78 \pm 0,3$ ммоль/л и $3,97 \pm 0,4$ ммоль/л до $4,04 \pm 0,3$ ммоль/л и $3,22 \pm 0,3$ ммоль/л ($p > 0,05$).

В третьей группе у женщин на фоне терапии линаглиптином средние уровни инсулина и С-пептида также достоверно понизились: с $10,51 \pm 0,5$ мкЕД/мл и $4,13 \pm 0,5$ нг/мл до $8,56 \pm 0,6$ мкЕД/мл и $3,17 \pm 0,4$ нг/мл ($p < 0,05$). Произошло также достоверное снижение индекса НОМА-IR с $4,24 \pm 0,6$ до $1,9 \pm 0,3$ ($p < 0,05$). Средний же показатель ИМТ достоверно не изменился, хотя и показал тенденцию к снижению: $30,53 \pm 0,9$ и $28,39 \pm 0,6$ ($p > 0,05$). Что касается влияния на липидный обмен, оно оказалось незначительным. Уровни холестерина ЛПНП изначально были $4,28 \pm 0,2$ и повторно $3,86 \pm 0,2$ ммоль/л, триглицеридов $2,7 \pm 0,4$ и $2,32 \pm 0,2$ ммоль/л соответственно ($p > 0,05$). При этом пациентки всех трех групп достигли целевых значений HbA1c .

Полученные результаты представлены на рисунках 1–4.

Кроме того, у пациенток всех трех групп мы исследовали в динамике уровни ИЛ-6 и СРБ с целью изучить влияние терапии инкретинами в сравнении с метформином на продукцию медиаторов системного воспаления.

В первой группе уровень СРБ и ИЛ-6 исходно составил $4,48 \pm 0,3$ мг/л и $3,91 \pm 0,3$ пг/мл, а

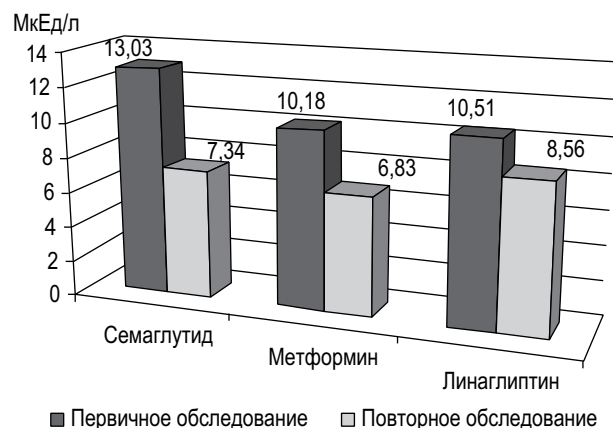


Рис. 1. Динамика снижения уровня базального инсулина у пациенток трех групп

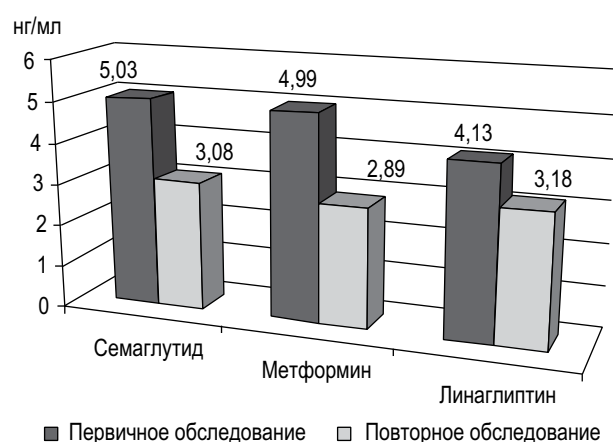


Рис. 2. Динамика снижения уровня С-пептида у пациенток трех групп

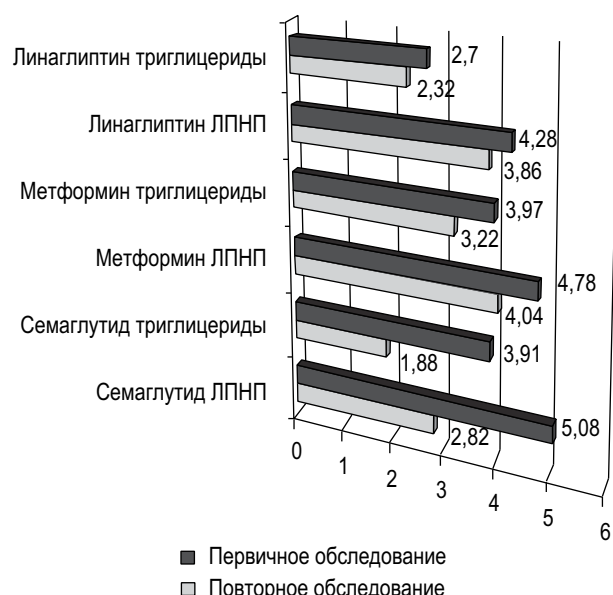


Рис. 3. Динамика уровней холестерина ЛПНП и триглицеридов на фоне терапии семаглутидом, метформином и линаглиптином (ммоль/л)

в динамике — $3,15 \pm 0,2$ мг/л и $1,88 \pm 0,1$ пг/мл ($p < 0,01$). Таким образом, при проведении терапии семаглутидом отмечается наиболее выраженное достоверное снижение уровня маркеров системного воспаления.

Во второй группе отмечено менее значимое, но тоже достоверное снижение уровней СРБ и ИЛ-6: $5,45 \pm 0,4$ мг/л и $4,19 \pm 0,4$ пг/мл до $4,35 \pm 0,3$ мг/л и $3,41 \pm 0,2$ пг/мл ($p < 0,05$).

У пациенток третьей группы мы также видим эффект от терапии в плане снижения маркеров воспаления, несколько уступающий семаглутиду, но превосходящий эффект метформина. Уровень СРБ исходно оказался $5,52 \pm 0,4$ мг/л, в динамике достоверно снизился до $4,14 \pm 0,2$ мг/л ($p < 0,03$) (рис. 5). Показатель ИЛ-6 также достоверно снизился при

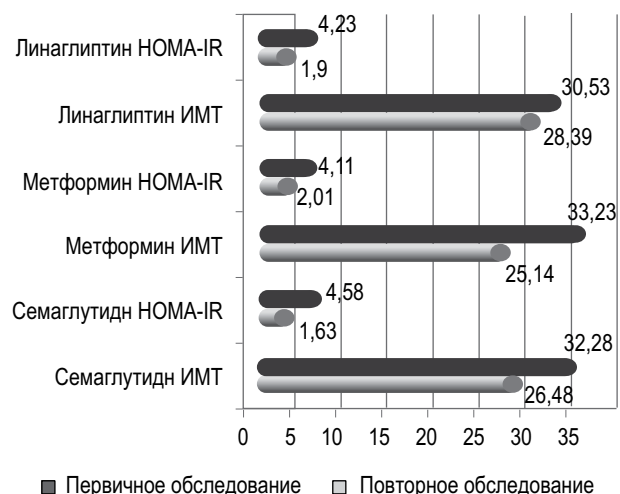


Рис. 4. Динамика индексов массы тела и инсулинорезистентности НОМА-IR на фоне терапии семаглутидом, метформином и линаглиптином

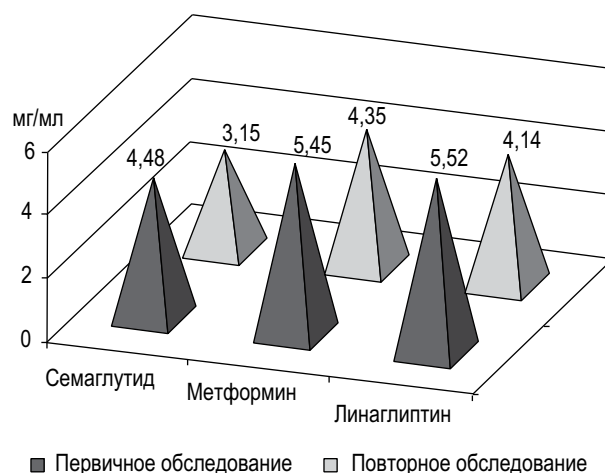


Рис. 5. Уровни С-реактивного белка в динамике в группах обследуемых в зависимости от проводимой терапии (мг/л)

повторном исследовании от $4,65 \pm 0,4$ до $2,94 \pm 0,2$ ($p < 0,02$) (рис. 6).

ВЫВОДЫ

1. Семаглутид показал свою эффективность в снижении массы тела, инсулинорезистентности, уровня атерогенных фракций липидов, что позволяет расценивать его, в том числе, как средство первичной профилактики атеросклероз-ассоциированных сердечно-сосудистых заболеваний.

2. Метформин показал сопоставимую эффективность в снижении массы тела, что позволяет по-прежнему рассматривать его наряду с семаглутидом как эффективное средство для снижения массы тела, но при этом метформин, в отличие от семаглутида, не влияет на снижение уровня атерогенных липидов. Тем не менее за счет снижения инсулинорезистентности при его применении отмечается снижение маркеров системного воспаления.

3. Линаглиптин показал не меньшую эффективность в снижении уровня гликемии, чем семаглутид и метформин, но практически не влиял на снижение массы тела и уровень атерогенных фракций липидограммы. При этом отмечено значительное снижение индекса инсулинорезистентности и снижение продукции маркеров системного воспаления, что позволяет рассматривать определенный потенциал в снижении сердечно-сосудистого риска не только у агонистов глюкагоноподобного пептида, но и у ингибиторов дипептидилпептидазы 4-го типа и метформина.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Десятилетиями алгоритмы лечения СД 2-го типа основывались на глюкозоцентрической теории, центральное место в которой занимало достижение целевых показателей гликемии, и часто не имели должной эффективности. Современный же подход к лечению персонифицирован, на место главной терапевтической цели кроме показателей гликемического контроля ставится снижение индекса массы тела, постепенная деинтенсификация сахароснижающей фармакотерапии и отказ от каскадного наращивания числа препаратов [8, 9, 15]. Всех этих целей позволяет достичь назначение аГПП-1, которые положительно влияют на функционирование бета-клеток поджелудочной железы, снижают синтез базального инсулина, повышают чувствительность к инсулину периферических тканей [28]. аГПП-1 эффективно снижают

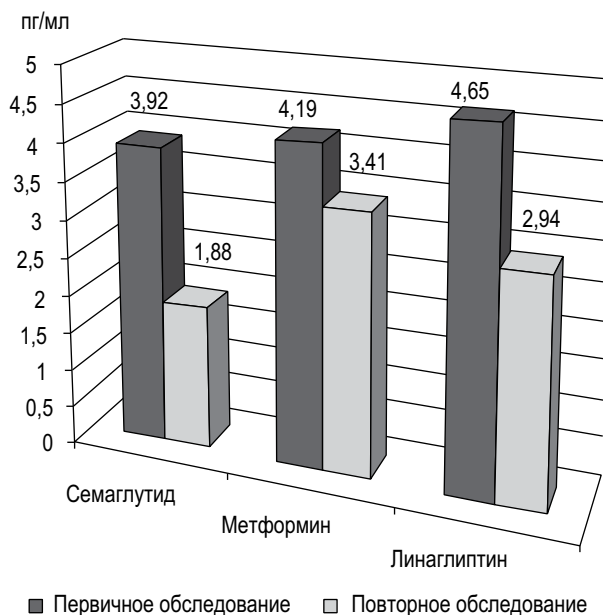


Рис. 6. Динамика снижения уровня ИЛ-6 в группах обследуемых в зависимости от проводимой терапии (пг/мл)

массу тела, уменьшают чувство голода, снижают липогенез и липотоксичность, а также вызывают стойкое снижение систолического артериального давления [2, 18, 23]. Перспективно назначение аГПП-1 в качестве моно или комбинированной терапии сахарного диабета 2-го типа в плане коррекции ассоциированных клинических состояний, таких как ожирение, атеросклероз-ассоциированные ССЗ [2, 6, 13, 18, 26]. Метформин по-прежнему доказывает высокую эффективность в снижении массы тела и инсулинорезистентности, являясь при этом эффективным и экономически доступным препаратом с низкой стоимостью терапии. Просматривается определенный кардиопротективный потенциал иДПП-4, который требует дальнейшего изучения, в том числе в международных многоцентровых исследованиях. Кроме того, существующие многочисленные варианты комбинированных препаратов иДДП-4 с метформином позволяют повысить их эффективность в терапии инсулинорезистентности и снижения массы тела, что сопоставимо по клиническому эффекту с аГПП-1.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфлик-

тов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие пациентов на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдулхабирова Ф.М., Абросимов А.Ю., Александрова Г.Ф. и др. Эндокринология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016.
2. Аметов А.С., Кулиджанян Н.К. Инкретины в терапии больных сахарным диабетом 2 типа: фокус на сердечно-сосудистую безопасность. Эффективная фармакотерапия. 2013; 5: 26–31.
3. Бабенко А.Ю., Федоров А.В., Матвеев Г.А., Алексеев Т.И. Взаимосвязь экспрессии генов в жировой ткани с уровнем в циркуляции адипокинов, инкретинов и некоторых биомаркеров при ожирении. Журнал эволюционной биохимии и физиологии. 2020; 56(7): 535.
4. Викулова О.К., Галстян Г.Р., Шестакова М.В. Анализ влияния агонистов рецептора глюкагоноподобного пептида 1 на сердечно-сосудистые исходы у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: обзор исследований и оценка целевой популяции по данным регистра сахарного диабета Российской Федерации. Сахарный диабет. 2022; 25(1): 61–71.
5. Данилова Л.А. Гликированные протеины. Педиатр. 2019; 10(5): 79–86. DOI: 10.17816/PED10579-86.
6. Демидова Т.Ю., Плахотная В.М. Предиабет, новая парадигма ранней профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Медицинский совет. 2021; 14: 124–32.
7. Занозина О.В., Сорокина Ю.А., Ловцова Л.В., Ураков А.Л. Глиптины в инкретин-направленной фармакотерапии сахарного диабета: возможности и персонализация. Нижний Новгород; 2019: 112.
8. Муравицкая М.Н., Зуйкова А.А., Ханина Е.А. и др. Анализ коморбидной патологии у больных сахарным диабетом 2 типа. Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2022; 21(3): 163–8.
9. Платонова А.А., Смирнов В.В., Матвеева Н.Н. Протекторная роль инкретинов в терапии сахарного диабета тип 2. Международная научная конференция «Перспективные исследования в психологии спорте здравоохранении». Сборник избранных статей. МИПИ им. Ломоносова. 2022: 34–8.
10. Потеряева О.Н., Усынин И.Ф. Дисфункциональные липопротеины высокой плотности при сахарном диабете 2 типа. Проблемы эндокринологии. 2022; 68(4): 69–77.
11. Прохорова Я.Д., Демидова Т.Ю., Грицкевич Е.Ю. Депрескрайбинг противодиабетических препаратов у лиц среднего и пожилого возраста. Эндокринология. Новости. Мнения. Обучение. 2021; 10(3): 108–10.
12. Сизов А.В., Гавабри К.Г., Ковалев Ю.Р., Зверева В.В. Гиперлипидемия V типа. Медицина: теория и практика. 2017; 2(2): 9–13.
13. Смирнов В.В., Шаповалова А.Б., Бондарев С.А. Некоторые особенности клинического течения и ведения сахарного диабета у спортсменов. Медицина: теория и практика. 2020; 5(2): 3–9.
14. Смирнов В.В., Шаповалова А.Б., Иванов В.С. и др. Метаболизм костной ткани при яичниковой гиперандрогении у спортсменов молодого возраста с синдромом поликистозных яичников. Медицина: теория и практика. 2021; 6(2): 3–10.
15. Смирнов В.В., Шаповалова А.Б., Карповская Е.Б. и др. Актуальные вопросы комплексной терапии инсулинорезистентности у спортсменок с синдромом поликистозных яичников. Медицина: теория и практика. 2022; 7(2): 23–8.
16. Спасов А.А., Чепляева Н.И. Потенциал фармакологической модуляции уровня и активности инкретинов при сахарном диабете типа 2. Биомедицинская химия. 2015; 61(4): 488–96.
17. Струков Е.Л., Похлебкина А.А. Сахарный диабет. Некоторые современные эпидемиологические, генетические и онтогенетические аспекты. Университетский терапевтический вестник. 2020; 2(3): 42–8.
18. Цыганкова О.В., Веретюк В.В., Аметов А.С. Инкретины сегодня: множественные эффекты и терапевтический потенциал. Сахарный диабет. 2019; 22(1): 70–8.
19. Шишкин А.Н., Худякова Н.В., Смирнов В.В. Метаболический синдром: современные представления. Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. 2013; 2: 17–27.
20. Шишкин А.Н., Худякова Н.В., Смирнов В.В., Никитина Е.А. Метаболический синдром у женщин в перименопаузе. Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. 2013; 3: 39–56.
21. Cambell J.E., and Drucker D.J. Pharmacology, physiology and mechanisms of incretin hormone action. Cell. Metab. 2013; 17: 819–37.

22. Chou C.Y., Chang Y.T., Yang J.Y., Lee. et al. Effect of long-term incretin-based therapies on ischemic heart diseases in patient with type 2 diabetes mellitus: a network meta-analysis. *Sci. Rep.* 15795. 2017; 7.
23. Giorgino F., Leonardini A. & Laviola L. Cardiovascular disease and glycemic control in type 2 diabetes: now that the dust is settling from large clinical trials. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 2013; 1286: 36–50.
24. Knop F.K., Visboll T. and Holst J.J. Incretin-based therapy of type 2 diabetes mellitus. *Curr. Protein. Pept. Sci.* 2009; 10: 46–55.
25. Mahmoud A.N. et al. Cardiovascular safety of incretin-based therapy for type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized trials. *International journal of cardiology.* 2017; 230: 324–6.
26. Meyer Ju.J. The role of incretin-based therapies in the management of type 2 diabetes mellitus: perspectives on the past, present and future. *Diabetes Mellitus.* 2019; 22(5): 461–6.
27. Starodubnseva I.N., Derevyanchenko M.V., Statsenko M.E. The influence of visceral obesity on the value of vascular age in patients with arterial hypertension, obesity and type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis.* 2022; 355: 252.
28. White W.B. and Baker W.L. Cardiovascular effects of incretin-based therapies. *Annu. Rev. Med.* 2016; 67: 245–60.
5. Danilova L.A. Glikirovannye protein [Glycated proteins]. *Pediatr.* 2019; 10(5): 79–86. DOI: 10.17816/PED10579-86. (in Russian).
6. Demidova T.Yu., Plakhotnyaya V.M. Prediabet, novaya paradigma ranney profilaktiki serdechno-sosudistyykh zabolevaniy [Prediabetes, a new paradigm for early prevention of cardiovascular disease]. *Meditinskiy sovet.* 2021; 14: 124–32. (in Russian).
7. Zanozina O.B., Sorokina Yu.A., Lovtsova L.V., Uraikov A.L. Gliptiny v inkretin-napravlennoy farmakoterapii sakharnogo diabeta vozmozhnosti i personalizatsiya [Gliptins in incretin-targeted pharmacotherapy of diabetes mellitus, possibilities and personalization]. *Nizhniy Novgorod;* 2019: 112. (in Russian).
8. Muravitskaya M.N., Zuykova A.A., Khanina Ye.A. i dr. Analiz komorbid-noy patologii u bol'nykh sakharnym diabetom 2 tipa [Analysis of comorbid pathology in patients with type 2 diabetes mellitus]. *Sistemnyy analiz i upravleniye v biomeditsinskikh sistemakh.* 2022; 21(3): 163–8. (in Russian)
9. Platonova A.A., Smirnov V.V., Matveyeva N.N. Protektornaya rol' in-kretinov v terapii sakharnogo diabeta tip 2 [Protective role of in-cretins in the treatment of diabetes mellitus type 2]. *Mezhdunarodnaya nauchnaya konferentsiya "Perspektivnyye issledovaniya v psikhologii sporte zdravookhraneni"*. *Sbornik izbrannykh statey. MIPI im. Lomonosova.* 2022: 34–8. (in Russian).
10. Poteryayeva O.N., Usynin I.F. Disfunktsional'nyye lipoproteiny vysokoy plotnosti pri sakharnom diabete 2 tipa [Dysfunctional high-density lipoproteins in type 2 diabetes mellitus]. *Problemy endokrinologii.* 2022; 68(4): 69–77. (in Russian).
11. Prokhorova Ya.D., Demidova T.Yu., Gritskovich Ye.Yu. Depreskaybing protivodiabeticheskikh preparatov u lits srednego i pozhilogo vozrasta [Deprescribing antidiabetic drugs in middle-aged and elderly people]. *Endokrinologiya. Novosti. Mneniya. Obucheniye.* 2021; 10(3): 108–10. (in Russian).
12. Sizov A.V., Gavabri K.G., Kovalev Yu.R., Zvereva V.V. Giperlipidemiya V tipa [Hyperlipidemia type V]. *Meditsina: teoriya i praktika.* 2017; 2(2): 9–13. (in Russian).
13. Smirnov V.V., Shapovalova A.B., Bondarev S.A. Nekotoryye osobennosti klinicheskogo techeniya i vedeniya sakharnogo diabeta u sportsmenov [Some features of the clinical course and management of diabetes mellitus in athletes]. *Meditsina: teoriya i praktika.* 2020; 5(2): 3–9. (in Russian).
14. Smirnov V.V., Shapovalova A.B., Ivanov V.S. i dr. Metabolizm kostnoy tkani pri yaichnikovoy giperandrogenii u sportsmenok molodogo vozrasta s sindromom polikistoznykh yaichnikov [Bone metabolism in ovarian hyperandrogenism in young athletes with polycystic ovary syndrome]. *Meditsina: teoriya i praktika.* 2021; 6(2): 3–10. (in Russian).
15. Smirnov V.V., Shapovalova A.B., Karpovskaya Ye.B. i dr. Aktual'nyye voprosy kompleksnoy terapii insulinorezis-

REFERENCES

1. Abdulhabirova F.M., Abrosimov A.Yu., Aleksandrova G.F. i dr. *Endokrinologiya* [Endocrinology]. Moskva: GEOTAR-Media Publ.; 2016. (in Russian).
2. Ametov A.S., Kulidzhanyan N.K. Inkretiny v terapii bol'nykh sakharnym diabetom 2 tipa: fokus na serdechno-sosudistuyu bezopasnost' [Incretins in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus: focus on cardiovascular safety]. *Effektivnaya farmakoterapiya.* 2013; 5: 26–31. (in Russian).
3. Babenko A.Yu., Fedorov A.V., Matveyev G.A., Alekseyenko T.I. Vzaimosvyaz' ekspressii genov v zhirovoy tkani s urovnem v tsirkulyatsii adi-pokinov, inkretinov i nekotorykh biomarkerov pri ozhireнии [Relationship between gene expression in adipose tissue and circulating levels of adipokines, incretins, and some biomarkers in obesity]. *Zhurnal evolyutsionnoy biokhimii i fiziologii.* 2020; 56(7): 535. (in Russian).
4. Vikulova O.K., Galstyan G.R., Shestakova M.V. Analiz vliyaniya agoni-stov retseptora glyukagonopodobnogo peptida 1 na serdechno-sosudistyye iskhody u patsiyentov s sakharnym diabetom 2 tipa: obzor issledovaniy i otsenka tselevoy populyatsii po dannym registra sakharnogo diabeta Rossiyskoy Federatsii [Analysis of the effect of glucagon-like peptide 1 receptor agonists on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus: a review of studies and assessment of the target population according to the diabetes registry of the Russian Federation]. *Sakharnyy diabet.* 2022; 25(1): 61–71. (in Russian).

- tentnosti u sportmenok s sindromom polikistoznykh yaichnikov [Topical issues of complex therapy of insulin resistance in athletes with polycystic ovary syndrome]. *Meditisina: teoriya i praktika*. 2022; 7(2): 23–8. (in Russian).
16. Spasov A.A., Cheplyayeva N.I. Potentsial farmakologicheskoy modulyatsii urovnya i aktivnosti inkretinov pri sakharanom diabete tipa 2 [Potential for pharmacological modulation of incretin levels and activity in type 2 diabetes mellitus]. *Biomeditsinskaya khimiya*. 2015; 61(4): 488–96. (in Russian).
17. Strukov Ye.L., Pokhlebkina A.A. Sakharный diabet. Nekotoryye sovremennyye epidemiologicheskiye, geneticheskiye i ontogeneticheskiye aspekty [Diabetes. Some modern epidemiological, genetic and ontogenetic aspects]. *Universitetskiy terapevticheskiy vestnik*. 2020; 2(3): 42–8. (in Russian).
18. Tsygankova O.V., Veretyuk V.V., Ametov A.S. Inkretiny segodnya: mnozhestvennyye efekty i terapevticheskiy potentsial [Incretins today: multiple effects and therapeutic potential]. *Sakharный diabet*. 2019; 22(1): 70–8. (in Russian).
19. Shishkin A.N., Khudyakova N.V., Smirnov V.V. Metabolicheskiy sindrom sovremennyye predstavleniya [Metabolic syndrome modern concepts]. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta*. 2013; 2: 17–27. (in Russian).
20. Shishkin A.N., Khudyakova N.V., Smirnov V.V., Nikitina Ye.A. Metabolicheskiy sindrom u zhenshchin v perimenopauze [Metabolic syndrome in perimenopausal women]. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta*. 2013; 3: 39–56. (in Russian).
21. Cambell J.E., and Drucker D.J. Pharmacology, physiology and mechanisms of incretin hormone action. *Cell. Metab*. 2013; 17: 819–37.
22. Chou C.Y., Chang Y.T., Yang J.Y., Lee. et al. Effect of long-term incretin-based therapies on ischemic heart diseases in patient with type 2 diabetes mellitus: a network meta-analysis. *Sci. Rep*. 15795. 2017; 7.
23. Giorgino F., Leonardini A. & Laviola L. Cardiovascular disease and glycemic control in type 2 diabetes: now that the dust is settling from large clinical trials. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2013; 1286: 36–50.
24. Knop F.K., Visboll T. and Holst J.J. Incretin-based therapy of type 2 diabetes mellitus. *Curr. Protein. Pept. Sci*. 2009; 10: 46–55.
25. Mahmoud A.N. et al. Cardiovascular safety of incretin-based therapy for type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized trials. *International journal of cardiology*. 2017; 230: 324–6.
26. Meyer Ju.J. The role of incretin-based therapies in the management of type 2 diabetes mellitus: perspectives on the past, present and future. *Diabetes Mellitus*. 2019; 22(5): 461–6.
27. Starodubnseva I.N., Derevyanchenko M.V., Statsenko M.E. The influence of visceral obesity on the value of vascular age in patients with arterial hypertension, obesity and type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis*. 2022; 355: 252.
28. White W.B. and Baker W.L. Cardiovascular effects of incretin-based therapies. *Annu.Rev.Med*. 2016; 67: 245–60.