

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН
САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ**

На правах рукописи

УДК 615.45: 616.12-008.08

КАСЫМОВА ТАХМИНА АБДУХАФИЗОВНА

**«ЛЕЧЕНИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА ПРЕПАРАТАМИ
НОВОГО КЛАССА: ИДПП-4, АГПП1, ИSGLT-2»**

Специальность: 5А510102

**ДИССЕРТАЦИЯ НА СОИСКАНИЕ АКАДЕМИЧЕСКОЙ СТЕПЕНИ
МАГИСТРА МЕДИЦИНСКИХ НАУК**

Научный руководитель: д.м.н Наримова Г.Ж

САМАРКАНД 2023

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ЛЕЧЕНИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА ПРЕПАРАТАМИ НОВОГО КЛАССА: ИДПП-4, А-ГПП1, ISGLT-2 (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	12
§ 1.1. Сахарный диабет-2типа-современное состояние проблемы.....	12
§ 1.2. Механизм действия новых классов сахароснижающих препаратов для лечения Сахарного диабета 2-го типа: «иДПП 4, иSGLT-2, аГПП-1 ...	15
§ 1.3. Стратификация тактики лечения и темпов её интенсификации в зависимости от тяжести состояния больного, наличия осложнения, риска развития гипогликемии и уровня гликированного гемоглобина	26
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	33
§ 2.1. Общая характеристика клинического материала	33
§ 2.2. Методы исследования	34
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	42
§ 3.1. Критерии оценки состояния пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, принимающих препараты нового класса	42
§ 3.2. Влияние препаратов группы нового класса на гемодинамические показатели	43
§ 3.3. Влияние препаратов группы нового класса на липидный обмен	46
§ 3.4. Влияние препаратов группы нового класса на показатели ИМТ	52
§ 3.5. Влияние препаратов группы нового класса: иДПП4, иSGLT2, аППП на углеводный обмен	56
§ 3.6. Влияние препаратов группы нового класса биохимический анализ крови	62
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	64

ВЫВОДЫ	69
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	70
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	71

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ГПП-1-глюкогopodobный пептидный гормон 1
- SGLT2-натрий-глюкозный котранспортёр
- ДПП4-Дипептидилпептидаза
- 2ч ГП-глюкоза плазмы
- HbA1c-гликированный гемоглобин
- ГП-глюкоза плазмы
- СД-Сахарный диабет
- СД2-Сахарный диабет второго типа
- СН-Сердечная недостаточность
- ССЗ-сердечно-сосудистые заболевания
- ADA-Американская диабетическая ассоциация
- иДПП4-ингибиторы дипептидилпептидазы
- иSGLT-2 -ингибитор натрий-глюкозного котранспортёра

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время отмечается значительный рост количества больных, страдающих СД. Заболеваемость СД ежегодно увеличивается на 6-10%. [28,47].

Почти у 80% больных СД 2 типа качество и продолжительность жизни ограничена ранним развитием и быстрым прогрессированием осложнений [10,30,33].

У больных, страдающих сахарным диабетом 2-го типа с сопутствующей АГ и с избыточной массой тела, диетотерапия должна быть направлена на ее снижение [2,3,16,51,93].

Дозированная физическая нагрузка, допустим, плавание или быстрая ходьба способствуют его уменьшению.

Истинная распространенность СД 2 типа в 2-3 раза превышает регистрируемую по обращаемости. Следует так же отметить, что хроническое течение заболевания, которое приводит к возникновению, в первую очередь, тяжелых макроваскулярных осложнений, т. е. различных проявлений атеросклероза (гангрена нижних конечностей, ИБС, острый инфаркт миокарда, инсульт и др. Сахарный диабет 2 типа (СД2) по-прежнему остается одним из наиболее значимых хронических заболеваний [1-3].

На сегодняшний день в мире не менее 366 млн человек страдают СД, заболеваемость которым продолжает прогрессировать [3-5].

Согласно современным прогнозам IDF, к 2030 г. в мире будет насчитываться более 552 млн пациентов СД, который будет выявляться у каждого 10-го жителя планеты Земля [5-7].

Ежегодный прирост больных СД2 типа в среднем составляет 12,2%. Наибольшее количество пациентов с СД2 типа лица в возрасте от 50 до 58 лет-10,2% мужчин и 16,2% женщин.

На данный момент сахарный диабет (СД) является глобальной проблемой. За последние десять лет количество пациентов, страдающих СД увеличилось более чем в два раза и достигло 426 млн. Согласно прогнозам, к 2045 г. их число может составить 629 млн [1].

Ведение пациентов СД второго типа в современных условиях, опираясь на международные и национальные рекомендации, базируется на реализации «ступеней» лечения с использованием высокоэффективных антигипергликемических препаратов, применение которых направлено на достижение стойкого компенсированного состояния у пациентов с сахарным диабетом [6, 10, 12].

Терапия СД 2 типа направлена на снижение риска развития микро- и макрососудистых осложнений.

Появление новых антидиабетических препаратов, действие которых основано на усилении эффекта эндогенных инкретинов, открывает новые перспективы в лечении СД 2 типа. Несмотря на то что 2 класса этих препаратов (ингибиторы ДПП-4 и аналоги ГПП) относятся к химически различным и структурно независимым соединениям, они имеют почти сходный механизм действия, который заключается в регулировании гомеостаза глюкозы путем воздействия на процессы глюкозозависимого синтеза инсулина и глюкагона, влияния на приём пищи и продвижение химуса, на дифференциацию, пролиферацию В-клеток поджелудочной железы. Существенным преимуществом ингибиторов ДПП-4 является возможность их использования в таблетированной форме в отличие от инъекционных аналогов.

ГПП1. Важно отметить то, что ингибиторы ДПП-4 не вызывают выраженных побочных эффектов, не повышают частоту гипогликемии и не приводят к увеличению массы тела [3, 12].

Доказано, что ГПП-1 при длительном подкожном введении больным

СД 2-го типа (в течение 6 недель) улучшал функцию β -клеток, снижал уровень глюкозы и гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), повышал периферическую инсулиночувствительность; кроме того, наблюдается снижение массы тела пациентов.

Однако, как уже отмечалось, период циркуляции эндогенного или экзогенного ГПП-1 в крови чрезвычайно мал в связи с быстрой инактивацией инкретинов под действием фермента дипептидилпептидазы-4.

Чтобы обеспечить возможность практического использования нативного ГПП-1 как современного средства в лечении СД 2-го типа целесообразным является блокирование быстрого распада ГПП-1 с применением ингибиторов ДПП-4.

Кроме стимулирующего влияния на процесс секреции инсулина ГПП-1 участвует в биосинтезе инсулина бета клетки ПЖЖ (*in vitro*).

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2) — это новый класс пероральных сахароснижающих препаратов, которые позволяют уменьшить уровень гликемии автономно от инсулина и функции бета-клеток.

Флоризин является первой молекулой, которая была изолирована из коры яблони, и является конкурентным блокатором SGLT2 и SGLT1. В начале использовался в качестве жаропонижающего средства, однако о его глюкозурическом действии стало известно более 100 лет назад [29].

Ингибиторы SGLT2 вследствие отличного механизма действия, которая не зависит от выраженности резистентности к инсулину и недостаточности бета-клеток, препараты данной группы одинаково эффективны как у пациентов с СД 2 типа с длительностью заболевания менее одного года, так и у пациентов с СД 2 типа длительного страдающие данной патологией (более десяти лет).

Все ингибиторы обладают высокой селективностью к SGLT2 по отношению к SGLT1.

Безопасность для организма человека этих препаратов обусловлена крайне узким спектром действия – они ингибируют специфический белок, который находится только в эпителиальных клетках проксимальных канальцев нефрона. SGLT2 - транспортер с низкой аффинностью, но высокой способностью переносить глюкозу. SGLT2 почти всегда располагается в эпителиальных клетках начального отдела проксимального извитого канальца нефрона, в S1-сегменте, вторично всасывания большая часть глюкозы.

Показано, что SGLT2 избирательно переносятся в почках и не экспрессируются в более чем 70 других тканях, а также в печени, скелетной мускулатуре, жировой ткани, молочной железе, мочевом пузыре и головном мозге. SGLT2 являются основным транспортным белком, участвующим в реабсорбции глюкозы из клубочкового ультрафильтрата обратно в кровеносное русло [11].

Благодаря появлению данного вида препаратов, которые, как было установлено, снижают риск неблагоприятных исходов сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СД2, привело к значительному сдвигу парадигмы за пределы контроля глюкозы к более широкой стратегии комбинированного снижения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [13, 14].

В нашей стране осуществляются системные меры, направленные на развитие медицинской сферы, адаптацию медицинской системы к требованиям мировых стандартов, в том числе при патологических состояниях, вызванных различными инфекционными заболеваниями. В связи с этим, в соответствии, с семью приоритетными направлениями стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы, такие задачи, как «...повышение качества оказания квалифицированных услуг населению

в первичной медико-санитарной службе...» определяются в поднятии уровня медицинского обслуживания населения на новый уровень. Исходя из этих задач, целесообразно проведение исследований, направленных на дальнейшее изучение клинико-лабораторных проявлений сахарного диабета 2 типа.

Указы и постановления Президента Республики Узбекистан № ПП-60 от 28 января 2022 года «О стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы», № ПП-5590 от 7 декабря 2018 года «О комплексных мерах по коренному улучшению системы здравоохранения Республики Узбекистан», УП-3071 от 20 июня 2017 года «О мерах по дальнейшему развитию оказания специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан в 2017-2021 годах», № 4063 от 18 декабря, 2018 «Содействие профилактике неинфекционных заболеваний, здорового образа жизни и о мерах по повышению уровня физической активности населения» и другие задачи указанные нормативно-правовых документах, связанные с данной сферой деятельности, послужили основой выполнения данного диссертационного исследования.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий республики VI «Медицина и фармакология».

Цель исследования. Изучить эффективность использования препаратов нового класса при сахарном диабете 2 типа.

Задачи исследования

1. Проанализировать клиническую эффективность применения сахароснижающих препаратов нового класса для лечения Сахарного диабета 2-го типа путём оценки показателей углеводного, биохимического,

липидного обмена.

2. Проанализировать сильные и слабые стороны сахароснижающих препаратов нового класса: «аГПП-1 иДПП4, иSGLT-2».

3. Оценить эффективность, переносимость, безопасность, а также влияние этих препаратов на ССС, почки, ЖКТ.

Научная новизна

Отечественные и зарубежные рекомендации по управлению СД2 типа за последние несколько лет расширились за счет разработки и внедрения в клиническую практику новых классов сахароснижающих препаратов, таких как иДПП-4, аГПП-1, а также иSGLT2. Появляются новые данные в пользу того, что инкретины приводят к увеличению массы бета-клеток за счет стимуляции их пролиферации и к снижению апоптоза. Агонисты ГПП-1 и ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) оказывают протективное действие на бета-клетки поджелудочной железы. По новым данным доказано, что иSGLT2 оказывает кардиопротективное, нефропротективное, сахароснижающее, вес редуцирующее и гипотензивное действие.

Достоверность результатов исследования. Достоверность результатов исследования подтверждена применением современных клинических, лабораторных и инструментальных методов диагностики. Все результаты и выводы основаны на принципах доказательной медицины. Статистическая обработка подтвердила достоверность полученных результатов.

Практическая ценность работы

Внедрение в клиническую практику новых классов сахароснижающих препаратов снизило риск развития ранних и поздних осложнений Сахарного диабета 2-го типа. Наиболее важными требованиями при проведении сахароснижающих терапии у больных с сахарным диабетом является необходимость поддержания показателей гликемии, максимально приближенных к нормальным значениям. Показатель гликированного гемоглобина не должен превышать 7,0%, гликемии натощак - в пределах 5,0-7,2 ммоль/л, глюкозы крови после еды (через 1-2 часа) - не выше 10 ммоль/л.

ГЛАВА 1. ЛЕЧЕНИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА ПРЕПАРАТАМИ НОВОГО КЛАССА: ИДПП-4, А-ГПП1, ISGLT-2 (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

§ 1.1. Сахарный диабет-2типа-современное состояние проблемы

Сахарный диабет 2-го типа (инсулиннезависимый диабет) — это хроническое заболевание, характеризующееся хронической гипергликемией, развивающейся в результате нарушения взаимодействия инсулина с клетками тканей организма. СД2 типа болеют около 1 млн. 775 тыс. человек.

Сахарный диабет (СД), вероятно, является одним из древнейших заболеваний, известных человеку. Впервые о нем сообщалось в египетских рукописях около 3000 лет назад. Как инсулиннезависимый СД) является наиболее распространенной формой СД, характеризующейся гипергликемией, резистентностью к инсулину и относительным дефицитом инсулина.⁴ СД 2 типа возникает в результате взаимодействия генетических, экологических и поведенческих факторов риска.^{5,6}

Люди, живущие с СД 2 типа, более уязвимы к различным формам как краткосрочных, так и отдаленных осложнений, которые часто приводят к их преждевременной смерти. Эта тенденция к увеличению заболеваемости и смертности наблюдается у пациентов с СД 2 типа из-за распространенности этого типа СД, его коварного начала и позднего выявления, особенно в бедных ресурсами развивающихся странах, таких как Африка.⁷

По оценкам, в 2011 г. у 366 миллионов человек был СД; к 2030 году это число возрастет до 552 миллионов.⁸ Число людей с СД 2 типа увеличивается в каждой стране, при этом 80% людей с СД проживают в странах с низким и средним уровнем дохода. В 2011 г. СД стал причиной

4,6 млн смертей.⁸ По оценкам, к 2030 г. СД 2 типа будет страдать 439 млн человек.⁹ Заболеваемость СД 2 типа существенно варьируется от одного географического региона к другому в результате факторов риска окружающей среды и образа жизни.¹⁰

Поиск литературы показал, что имеется мало данных о распространенности СД 2 типа в Африке в целом. Исследования, изучающие тенденции данных в Африке, указывают на свидетельства резкого увеличения распространенности как в сельских, так и в городских условиях и в равной степени затрагивают оба пола.¹¹

Большая часть бремени СД в Африке приходится на СД 2 типа, при этом менее 10% случаев СД приходится на СД 1 типа.¹¹ Согласно отчету Центра по контролю и профилактике заболеваний (CDC) за 2011 г., СД поражает около 25,8 млн человек в США (7,8% населения) в 2010 г., при этом от 90% до 95% из них страдают СД 2 типа.¹²

Прогнозируется, что распространенность СД среди взрослых, из которых становится заметным СД 2 типа, увеличится в следующие два десятилетия, и большая часть этого увеличения произойдет в развивающихся странах, где большинство пациентов находятся в возрасте от 45 до 64 лет.¹³ прогнозируется, что последние будут равны или даже превысят первые в развивающихся странах, что приведет к двойному бремени в результате нынешней тенденции перехода от инфекционных к неинфекционным заболеваниям.¹⁴

СД типа 2 характеризуется нечувствительностью к инсулину в результате инсулинорезистентности, снижения выработки инсулина и возможной недостаточности бета-клеток поджелудочной железы.^{28,29} Это приводит к снижению транспорта глюкозы в печень, мышечные и жировые клетки. Отмечается увеличение расщепления жира при гипергликемии. Участие нарушенной функции альфа-клеток недавно было признано в

патологии СД 2 типа.³⁰

В результате этой дисфункции уровни глюкагона и глюкозы в печени, которые повышаются во время голодания, не подавляются приемом пищи. При неадекватном уровне инсулина и повышенной резистентности к инсулину возникает гипергликемия. Инкретины являются важными кишечными медиаторами высвобождения инсулина, а в случае GLP-1 — подавления глюкагона. Хотя активность ГИП нарушена у пациентов с СД 2 типа, инсулинотропные эффекты ГПП-1 сохраняются, и, таким образом, ГПП-1 представляет собой потенциально полезный терапевтический вариант.³⁰ Однако, как и ГИП; GLP-1 быстро инактивируется DPP-IV *in vivo*.

Были разработаны два терапевтических подхода к этой проблеме: аналоги ГПП-1 с увеличенным периодом полураспада и ингибиторы ДПП-IV, которые предотвращают распад эндогенного ГПП-1, а также ГИП. потенциал не только для нормализации уровней глюкозы натощак и после приема пищи, но и для улучшения функционирования и массы бета-клеток. Продолжаются исследования роли митохондриальной дисфункции в развитии инсулинорезистентности и этиологии СД 2 типа.³¹ Также большое значение имеет жировая ткань, как гипотеза эндокринного органа (секреция различных адипоцитокинов, т.е. лептина, ФНО-альфа, резистина, и адипонектин, связанный с резистентностью к инсулину и, возможно, с дисфункцией бета-клеток)³⁰.

Большинство лиц, страдающих СД 2 типа, страдают ожирением с центрально-висцеральным ожирением. Таким образом, жировая ткань играет решающую роль в патогенезе СД 2 типа. Хотя преобладающей теорией, используемой для объяснения этой связи, является портально-висцеральная гипотеза, определяющая ключевую роль в повышенных концентрациях неэтерифицированных жирных кислот, две новые теории

включают синдром эктопического накопления жира (отложение триглицеридов в клетках мышц, печени и поджелудочной железы). . Эти две гипотезы составляют основу для изучения взаимодействия между резистентностью к инсулину и дисфункцией бета-клеток при СД 2 типа, а также между окружающей средой, вызывающей ожирение, и риском развития СД в следующем десятилетии.³⁰

§ 1.2. Механизм действия новых классов сахароснижающих препаратов для лечения Сахарного диабета 2-го типа: иДПП 4, иSGLT-2, аГПП-1

Гомеостаз глюкозы зависит от сложного взаимодействия нескольких гормонов, включая гормоны инсулина, амилина, глюкагона и инкретина. Инкретиновые гормоны, главным образом глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) и глюкозозависимый инсулиотропный полипептид (ГИП), высвобождаются в кровоток в ответ на питательные вещества и способствуют секреции инсулина зависимым от глюкозы образом. В совокупности на инкретиновые гормоны приходится 50–70% общей постпрандиальной секреции инсулина (1, 2). У пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) наблюдается нарушение инкретинового эффекта, которое, вероятно, носит многофакторный характер (3, 4).

GLP-1 секретируется L-клетками, обнаруженными в подвздошной, толстой и прямой кишках (5–7). Его физиологическая роль заключается в регулировании уровня глюкозы в плазме в постпрандиальный период посредством облегчения стимулированной глюкозой секреции инсулина, замедления опорожнения желудка и подавления секреции глюкагона (8–15). У пациентов с диабетом инсулиновый ответ на GLP-1 притуплен. Этот дефект можно преодолеть с помощью инфузий, которые достигают

супрафизиологических уровней GLP-1. Замедление опорожнения желудка может быть более важным, чем секреция инсулина, в регуляции постпрандиальной гипергликемии за счет ограничения количества постпрандиальной глюкозы, поступающей в бета-клетки (16).

GIP высвобождается из K-клеток, обнаруженных преимущественно в двенадцатиперстной кишке и проксимальном отделе кишечника, в ответ на питательные вещества. Подобно GLP-1, GIP усиливает секрецию инсулина бета-клетками поджелудочной железы зависимым от глюкозы образом, но, по-видимому, не подавляет таким же образом секрецию глюкагона. Реакция на ГИП также заметно нарушена у пациентов с СД2. В отличие от GLP-1, супрафизиологические инфузии GIP не усиливают позднюю фазу инсулинового ответа на глюкозу у пациентов с СД2 (17, 18).

Нативный GLP-1 и GIP имеют ограниченную фармакологическую ценность из-за их короткого периода полувыведения из плазмы (1–7 мин) (19). Как эндогенные, так и экзогенные GLP-1 и GIP быстро метаболизируются и инактивируются дипептидилпептидазой-4 (DPP-4) (20), которая широко экспрессируется на клеточных поверхностях и присутствует в кровотоке.

Использование инкретинового эффекта для лечения СД2

Из-за очевидного отсутствия реакции бета-клеток на ГИП у пациентов с плохо контролируемым СД2 большинство терапевтических стратегий сосредоточено на повышении активности ГПП-1. Были использованы две стратегии для повышения и поддержания эффектов, опосредованных GLP-1. Первый основан на ингибировании ДПП-4; эта стратегия эффективно продлевает период полувыведения эндогенных GLP-1 и GIP, но зависит от продукции эндогенного инкретинового гормона. Вторая стратегия заключается в использовании агонистов рецептора GLP-1 (GLP-1RA), устойчивых к деградации DPP-4. Лечение

рецепторами GLP-1 может обеспечить супрафизиологическую и длительную стимуляцию рецептора GLP-1. Хотя эти два класса сахароснижающих препаратов действуют сходным образом, их эффективность и профили побочных эффектов различаются из-за различий в фармакодинамическом эффекте ингибиторов ДПП-4 и рецепторов ГПП-1 в отношении повышения активности ГПП-1.

Ингибиторы ДПП-4

Ингибиторы ДПП-4 представляют собой низкомолекулярные пероральные препараты, которые быстро и специфически ингибируют активность ДПП-4. ДПП-4 представляет собой повсеместно распространенный фермент, присутствующий в кровотоке и экспрессируемый на поверхности большинства типов клеток, который, как было обнаружено, инактивирует ГПП-1 и ГИП. Предотвращая это, ингибиторы ДПП-4 повышают активные уровни ГПП-1 и ГИП в 2–3 раза после приема пищи (21). Все одобренные ингибиторы ДПП-4, по видимому, обладают одинаковой гликемической эффективностью, что приводит к умеренному (0,5–0,8%) снижению уровня HbA1c (22). Очень немногие непосредственные испытания напрямую сравнивали ингибиторы ДПП-4. В 18-недельном исследовании с участием 800 пациентов с неадекватно контролируемым СД2, принимавших метформин, саксаглиптин в дозе 5 мг в день по сравнению с ситаглиптином в дозе 100 мг показал одинаковое снижение уровня гемоглобина A1c (HbA1c) (-0,52 против -0,26%) (23). Результаты метаанализа исследований, сравнивающих ситаглиптин с плацебо или вилдаглиптин с плацебо, также показали схожую клиническую эффективность в отношении снижения A1c (24). Ингибиторы ДПП-4 не влияют на массу тела из-за ограниченного повышения активности ГПП-1 (25–27). Инкретиновый гормон GLP-1 мало влияет на секрецию инсулина бета-клетками поджелудочной железы в

отсутствие повышенного уровня глюкозы в крови, связанного с всасыванием в кишечнике. Риск гипогликемии при приеме ингибиторов ДПП-4 низок, учитывая механизм их действия, опосредованный ГПП-1 и зависящий от глюкозы.

Агонисты рецепторов GLP-1

Два класса RA GLP-1 были разработаны на основе молекулы эксендина-4 и человеческого GLP-1 (28, 29). Все рецепторы GLP-1 специфично связываются с рецептором GLP-1 и стимулируют глюкозозависимое высвобождение инсулина бета-клетками поджелудочной железы (30). RA GLP-1 описываются как короткодействующие или длительно действующие, исходя из их фармакокинетических и фармакодинамических свойств. GLP-1 RA короткого действия имеют период полувыведения 2–4 часа, поэтому их необходимо назначать один или два раза в день (28, 29). GLP-1RA длительного действия имеют период полувыведения >12 часов (лираглутид), а другие, такие как альбиглутид, дулаглутид, эксенатид пролонгированного действия и семаглутид, имеют период полувыведения до 14 дней (31). Эти свойства позволяют вводить один раз в неделю пролонгированные рецепторы GLP-1.

Фармакодинамический эффект рецепторов GLP-1 на гликемический контроль различается между препаратами короткого и длительного действия. GLP-1 RA короткого действия в первую очередь снижают постпрандиальную реакцию глюкозы за счет замедления опорожнения желудка в дополнение к усилению секреции инсулина (29, 31). GLP-1RA длительного действия снижают уровень глюкозы в крови натощак, стимулируя секрецию инсулина и снижая уровень глюкагона в течение

длительного периода времени. По-видимому, они оказывают менее заметное влияние на постпрандиальные колебания уровня глюкозы, возможно, потому, что влияние на перистальтику желудка снижается из-за тахифилаксии (29, 31). Эта разница в фармакодинамике, а также разные периоды полувыведения могут способствовать различиям в эффективности, наблюдаемым в клинических испытаниях.

Шяндан и др. (32) провели метаанализ 17 рандомизированных исследований, в которых сравнивали GLP-1RA (эксенатид, лираглутид, альбиглутид, тапоглутид, ликсисенатид). По сравнению с плацебо все RA GLP-1 снижали уровень HbA1c примерно на 1–1,2%. Риск гипогликемии при применении рецепторов GLP-1 низок из-за их глюкозозависимого механизма действия. Однако он выше, когда рецепторы GLP-1 используются в сочетании с производными сульфонилмочевины (33–37).

Как правило, RA GLP-1 более длительного действия более эффективны в отношении гликемического контроля, чем RA GLP-1 более короткого действия. Например, было показано, что у пациентов с СД2 препарат эксенатида для приема один раз в неделю обеспечивает большее снижение уровня HbA1c, чем препарат эксенатида более короткого действия для приема два раза в день. Как лираглутид, так и дулаглутид также продемонстрировали лучший гликемический контроль по сравнению с эксенатидом два раза в день (38, 39). В более поздних исследованиях, сравнивающих пролонгированные рецепторы GLP-1, семаглутид один раз в неделю продемонстрировал более высокую гликемическую эффективность и потерю веса по сравнению с эксенатидом пролонгированного действия (SUSTAIN-3) или дулаглутидом (SUSTAIN-7) (40, 41).

Эксенатид BID в сравнении с ситаглиптином

Сравнение эксенатида два раза в день с ситаглиптином включает два коротких перекрестных клинических исследования. ДеФронзо и др. (42) провели двойное слепое рандомизированное перекрестное многоцентровое исследование у пациентов с СД2, получавших метформин. В этом исследовании оценивалось влияние эксенатида (5 и 10 мкг) по сравнению с ситаглиптином (100 мг в день) на ряд клинических исходов, включая постпрандиальную глюкозу, опорожнение желудка и секрецию инсулина и глюкагона. Через 2 недели пациенты перешли на альтернативную терапию. Эксенатид продемонстрировал большее снижение уровня глюкозы через 2 часа после приема пищи по сравнению с ситаглиптином. Авторы пришли к выводу, что влияние на постпрандиальную глюкозу было связано с более выраженным эффектом эксенатида на стимуляцию рецепторов ГПП-1. Это усиленное воздействие на рецептор GLP-1 улучшало постпрандиальную секрецию инсулина при одновременном снижении секреции глюкагона. Кроме того, исследование показало, что лечение эксенатидом замедляет опорожнение желудка и снижает потребление калорий по сравнению с ситаглиптином (42).

Берг и др. (43) провели 8-недельное рандомизированное перекрестное исследование активного сравнения, в котором сравнивали влияние эксенатида два раза в день и ситаглиптина на профили глюкозы у пациентов с СД2. Восемьдесят шесть пациентов получали эксенатид в дозе 10 мкг подкожно два раза в день или ситаглиптин в дозе 100 мг перорально в день в течение 4 недель каждый. Первичной конечной точкой была усредненная по времени глюкоза во время 24-часовых посещений стационара. Оба вида лечения снижали средний уровень глюкозы за 24 часа и уровень глюкозы через 2 часа после приема пищи, а также

увеличивали количество времени, в течение которого уровень глюкозы находился в пределах от 70 до 140 мг/дл. Однако эксенатид оказывал статистически значимо больший эффект на эти клинические исходы по сравнению с ситаглиптином. Нежелательные явления были описаны как легкие или умеренные и в основном касались желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у пациентов, получавших эксенатид. У этого испытания было несколько ограничений, в том числе отсутствие периода вымывания между двумя видами лечения. Однако, учитывая короткие периоды полувыведения ситаглиптина и эксенатида, влияние отсутствия периода вымывания, вероятно, не было клинически значимым (55, 56).

Ликсисенатид представляет собой препарат короткого действия GLP-1RA на основе эксенатида для приема один раз в сутки для лечения СД2. Ван Гал и др. (46) провели 24-недельное рандомизированное исследование с активным контролем, в котором сравнивали клиническую эффективность ликсисенатида и ситаглиптина у пациентов с ожирением (ИМТ ≥ 30 кг/м²) в возрасте до 50 лет с субоптимальным контролем СД2 на фоне монотерапии метформином. Пациенты были рандомизированы для получения ликсисенатида в дозе 20 мкг ежедневно инъекционно или перорально ситаглиптина 100 мг ежедневно. Среднее изменение по методу наименьших квадратов по сравнению с исходным уровнем для HbA_{1c} было одинаковым для ликсисенатида и ситаглиптина (-0,7 и -0,7% соответственно). Аналогичная доля пациентов в каждой группе достигла уровня HbA_{1c} <7,0% (40,7% для ликсисенатида против 40,0% для ситаглиптина). Терапия ликсисенатидом ассоциировалась с более выраженным снижением массы тела по сравнению с ситаглиптином к концу исследования (среднее изменение методом наименьших квадратов составляет -2,5 кг для ликсисенатида по сравнению с -1,2 кг для ситаглиптина). У пациентов, получавших ликсисенатид, также наблюдалось значительно большее снижение уровня глюкозы через 2 часа

после приема пищи (среднее изменение по методу наименьших квадратов по сравнению с исходным уровнем составило -60,3 мг/дл для ликсисенатида и -25,9 мг/дл для ситаглиптина). Не было никаких существенных различий между группами в изменении уровня глюкозы в плазме натощак. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта несколько чаще встречались при приеме ликсисенатида, чем при приеме ситаглиптина. Тошнота была наиболее частым нежелательным явлением со стороны желудочно-кишечного тракта у пациентов, получавших ликсисенатид.

Резюме непосредственных испытаний ингибитора DPP-4 и RA GLP-1

Таким образом, эти непосредственные клинические испытания ингибиторов GLP-1RA и DPP-4 показали, что разница между препаратами заключается в способности GLP-1RA постоянно улучшать гликемический контроль и снижать вес (43). Ингибиторы ДПП-4 увеличивают концентрацию активного ГПП-1 в 2 или 3 раза по сравнению с исходной концентрацией. Однако стимуляция активности рецептора GLP-1 с помощью GLP-1RA в несколько раз выше, чем с ингибиторами DPP-4 (65, 66). Длительный период полувыведения GLP-1RA, особенно тех продуктов, которые вводят один раз в день или один раз в неделю, также может способствовать повышению эффективности (67).

В небольшом количестве клинических испытаний оценивали перевод пациентов с ингибитора ДПП-4 (ситаглиптин) на АР ГПП-1. Вишам и др. (68) провели 26-недельное открытое неконтролируемое последующее наблюдение для оценки клинической эффективности и профиля безопасности перехода с ситаглиптина или пиоглитазона на эксенатид один раз в неделю. В этом исследовании пациенты, первоначально включенные в 26-недельное исследование DURATION-2, которые были рандомизированы для приема ситаглиптина или пиоглитазона, были

переведены на эксенатид; пациенты, которые были рандомизированы для приема эксенатида один раз в неделю, продолжали лечение. У пациентов, продолжавших лечение эксенатидом, сохранялось значительное улучшение уровня HbA1c (-1,6%), уровня глюкозы в плазме натощак (-32 мг/дл) и массы тела (-1,8 кг) по сравнению с исходным уровнем. У пациентов, переведенных с ситаглиптина на эксенатид, наблюдалось статистически значимое улучшение уровня HbA1c (-0,3%), уровня глюкозы в плазме натощак (-12,6 мг/дл) и массы тела (-1,1 кг). Эксенатид хорошо переносился, а нежелательные явления были зарегистрированы как легкие или умеренные. Тошнота была наиболее частым нежелательным явлением, о котором сообщалось у пациентов, получавших эксенатид. Серьезных гипогликемических явлений не наблюдалось. Авторы пришли к выводу, что у пациентов, перешедших с ситаглиптина на эксенатид, улучшился гликемический контроль, а также увеличилась потеря веса (68).

Пратли и др. (69) провели рандомизированное клиническое исследование для оценки профиля эффективности и безопасности перехода с ситаглиптина на лираглутид. Пациенты, получавшие лечение метформинном по поводу СД2, были рандомизированы для получения либо лираглутида (1,2 или 1,8 мг/сут), либо ситаглиптина (100 мг/сут). Через 52 недели пациенты из группы ситаглиптина были рандомизированы в группу лираглутида; все пациенты лечились еще 26 недель. Авторы сообщили, что по завершении исследования наблюдалось дополнительное снижение уровня HbA1c на -0,2% после перехода на лираглутид в дозе 1,2 мг/сут. Переход на лираглутид также был связан со снижением уровня глюкозы в плазме натощак и массы тела. Кроме того, авторы отмечают увеличение числа пациентов, достигающих уровня HbA1c <7%. После переключения легкая или умеренная тошнота возникла у 21% пациентов, в то время как частота гипогликемии оставалась низкой (3–4% участников) (69). Авторы пришли к выводу, что гликемический контроль и масса тела улучшились

после перехода с ситаглиптина на лираглутид с временным увеличением числа побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта легкой и средней степени тяжести (69).

Бейли и др. (70) провели рандомизированное, многоцентровое, двойное слепое, двойное фиктивное исследование с активным контролем, пытаясь подтвердить превосходство гликемического контроля при переходе с ситаглиптина на лираглутид по сравнению с продолжающимся приемом ситаглиптина. Субъекты с неадекватным гликемическим контролем при СД2, получавшие ситаглиптин в дозе 100 мг/сут и метформин ≥ 1500 мг/сут, были рандомизированы для перехода на лираглутид 1,8 мг/сут или продолжения приема ситаглиптина; обе группы продолжали лечение метформином. При применении лираглутида в дозе 1,8 мг/сут снижение среднего уровня HbA1c было более выраженным, чем при продолжении приема ситаглиптина (-1,14 по сравнению с -0,54%), а масса тела снижалась в большей степени при приеме лираглутида, чем при приеме ситаглиптина (-3,31 по сравнению с -1,64 кг). Однако тошнота чаще встречалась при приеме лираглутида (21,8%), чем при продолжении лечения ситаглиптином (7,8%), и 3 пациента (1,5%), принимавших ситаглиптин, сообщили о подтвержденном эпизоде гипогликемии. Авторы пришли к выводу, что у пациентов с недостаточным контролем ситаглиптина в комбинации с метформином, которые перешли на лираглутид в дозе 1,8 мг/сут в комбинации с метформином, наблюдалось клинически значимое снижение HbA1c и массы тела без значительных побочных эффектов (70).

Поскольку и ингибиторы ДПП-4, и ГПП-1РА работают за счет повышения активности ГПП-1, можно предположить, что объединение двух классов не будет идеальным. Тем не менее, Виоланте и соавт. (71) провели 20-недельное рандомизированное исследование для оценки

влияния лечения эксенатидом GLP-1RA короткого действия после лечения ситаглиптином. Пациенты были рандомизированы для лечения в одну из двух групп. Группа SWITCH сменила терапию с комбинации ситаглиптина и метформина на эксенатид и метформин. В группе с СДВ к существующему лечению ситаглиптином и метформином был добавлен эксенатид. Удивительно, но в этом исследовании пациентов с СД2, неадекватно контролируемых ситаглиптином и метформином, первичная цель не меньшей эффективности SWITCH-терапии по сравнению с ADD не была подтверждена (71). Между группами не было различий в изменении массы тела, липидного профиля или артериального давления. Пациенты в обеих группах лечения имели более низкую частоту тошноты и рвоты. Авторы отметили, что частота случаев тошноты и рвоты была ниже, чем ранее сообщалось в других клинических испытаниях эксенатида два раза в день (24). Результаты этого исследования позволяют предположить, что добавление рецептора GLP-1 к ситаглиптину и метформину обеспечивает лучший гликемический контроль без значительного увеличения побочных эффектов. Результаты этого исследования подтверждают текущую клиническую практику добавления другого перорального сахароснижающего препарата лучше, чем переход на пероральные сахароснижающие препараты. Следует, однако, отметить, что в дополнение к улучшенному гликемическому контролю необходимо также учитывать более высокую стоимость этих двух классов лекарств.

Наук и др. (72) провели небольшое клиническое исследование, чтобы оценить добавление ситаглиптина к ранее существовавшей терапии лираглутидом. В исследовании изучались изменения гликемических отклонений после теста смешанного питания. Шестнадцать (16) пациентов с СД2, получавших метформин и лираглутид (1,2 мг/день в течение >2 недель), были исследованы после двух отдельных ночных голоданий. На следующее утро после голодания пациенты в рандомизированном порядке

получали ситаглиптин 100 мг или плацебо за 60 мин до стандартного теста смешанного питания. Экскурсии уровня глюкозы были первичной конечной точкой; Также измеряли уровни инсулина, С-пептида, глюкагона, ГПП-1 и ГИП (общего и интактного). Индуцированные приемом пищи ответы интактных GLP-1 и GIP усиливались при лечении ситаглиптином на 78 и 90% соответственно ($p < 0,001$) по сравнению с плацебо. Лечение ситаглиптином не влияло на концентрацию С-пептида, инсулина или глюкагона. Лечение ситаглиптином также не влияло на концентрацию глюкозы. Авторы пришли к выводу, что лечение однократной дозой ситаглиптина у пациентов, уже получавших лираглутид GLP-1RA, приводило к повышению концентраций интактного GLP-1 и GIP в плазме после теста со смешанным приемом пищи, но без изменений инсулина, С-пептида, концентрации глюкагона и глюкозы. Авторы отметили несколько ограничений, наиболее важным из которых является то, что в исследование была включена только однократная доза ситаглиптина. Таким образом, нельзя делать выводы относительно возможного клинического воздействия более длительного лечения. Кроме того, авторы отметили, что результаты не следует обобщать на другие АР ГПП-1 с другими фармакокинетическими профилями (72).

§ 1.3. Стратификация тактики лечения и темпов её интенсификации в зависимости от тяжести состояния больного, наличия осложнения, риска развития гипогликемии и уровня гликированного гемоглобина

Безопасность ингибиторов ДПП-4 для сердечно-сосудистой системы оценивали в пяти исследованиях, в которых приняли участие почти 50 000 пациентов. Все пять испытаний достигли основной цели исключения повышенного риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов,

получавших ингибиторы ДПП-4, однако ни одно из них не было связано с какой-либо пользой для сердечно-сосудистой системы (73–75). Исследование SAVOR-TIMI 53 (оценка саксаглиптином сосудистых исходов, зарегистрированных у пациентов с сахарным диабетом и тромбозом при инфаркте миокарда) показало повышенный риск развития сердечной недостаточности (73). Это открытие в сочетании с тенденцией к увеличению частоты сердечной недостаточности, отмеченной в исследовании EXAMINE (Исследование сердечно-сосудистых исходов с алоглиптином по сравнению со стандартом лечения) с алоглиптином, побудило FDA выпустить предупреждение относительно риска сердечной недостаточности, особенно у пациентов с ранее диагностированными сердечно-сосудистыми и почечными заболеваниями (76). Однако в целом класс препаратов ингибиторов ДПП-4 показал безопасность для сердечно-сосудистой системы.

Агонисты рецепторов GLP-1

Сердечно-сосудистая безопасность GLP-1RA оценивалась в семи клинических испытаниях с участием 60 090 пациентов (77–80). В исследовании ELIXA были включены пациенты с недавним острым коронарным синдромом в анамнезе. Результаты были подтверждены как «нейтральные в отношении сердечно-сосудистой системы», что подтвердило неполноценность ликсисенатида по четырехбалльной шкале MACE (серьезные неблагоприятные сердечно-сосудистые события), но не показало положительного влияния на сердечно-сосудистые исходы (77). Вторым опубликованным исследованием было исследование LEADER, которое не только продемонстрировало отсутствие меньшей эффективности со стороны сердечно-сосудистой системы, но и продемонстрировало статистическое превосходство лечения лираглутидом

один раз в сутки. Снижение и оценка MACE по 3 баллам при применении лираглутида были обусловлены значительным снижением смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Смертность от всех причин также была значительно снижена при применении лираглутида (78). В исследовании LEADER не было отмечено снижения частоты госпитализаций по поводу сердечной недостаточности. SUSTAIN-6 подтвердил не меньшую эффективность еженедельного лечения 0,5 или 1 мг семаглутида GLP-1RA один раз в неделю. Положительный эффект на 3-балльную шкалу MACE был обусловлен значительным снижением частоты нефатальных инсультов. Тенденции смертности от сердечно-сосудистых заболеваний или смертности от всех причин не наблюдалось (79). Четвертое исследование EXSCEL проводилось у пациентов с СД2 с наличием или отсутствием сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе. Испытание подтвердило не меньшую эффективность, но не преимущество еженедельного лечения 2 мг эксенатида пролонгированного действия пролонгированного действия (80). Пятое исследование, REWIND, показало, что еженедельная инъекция 1,5 мг дулаглутида снижает риск сердечно-сосудистых исходов по сравнению с плацебо, при этом положительный эффект наступает в течение первого года лечения (81). Шестое исследование, PIONEER 6, было опубликовано в 2019 году и представляло собой предварительное регистрационное исследование сердечно-сосудистой безопасности перорального семаглутида. Пациенты были случайным образом распределены либо на пероральный прием семаглутида в дозе 14 мг один раз в день, либо на плацебо, и были стратифицированы в зависимости от установленного сердечно-сосудистого заболевания или хронического заболевания почек или наличия только сердечно-сосудистых факторов риска. Первичный комбинированный исход наблюдался у 3,8% пациентов, получавших семаглутид перорально, по сравнению с 4,8% пациентов, получавших плацебо, что не было

значимым (HR 0,79, 0,57–1,11) (82).

Различия в сердечно-сосудистых исходах между различными GLP-1RA, доступными в настоящее время для лечения пациентов с СД2, могут быть результатом различий в дизайне исследований или популяциях пациентов. Результаты могут отражать различия в фармакокинетических и фармакодинамических свойствах, дизайне испытаний или отличиях препаратов. Одно из возможных объяснений включает степень структурного сходства с человеческим GLP-1 (76).

Ингибиторы ДПП-4 хорошо переносились как в краткосрочных, так и в долгосрочных исследованиях. Отсутствует влияние на вес или повышенный риск гипогликемии (при отсутствии сопутствующего лечения инсулином или препаратами сульфонилмочевины) (83). К наиболее частым нежелательным явлениям, о которых сообщалось, относятся головная боль, назальный фарингит и инфекции верхних дыхательных путей (таблица 2) (24, 84, 85). В некоторых исследованиях сообщалось о минимальном повышении риска желудочно-кишечных побочных эффектов при приеме ситаглиптина (66, 86–89). В трех непосредственных исследованиях не было выявлено клинически значимых различий в нежелательных явлениях между ингибиторами ДПП-4 (90). В популяционном исследовании с использованием данных Linked Kingdom Clinical Practice Research Datalink использование ингибиторов ДПП-4 было связано с повышенным риском воспаления кишечника (91). В постмаркетинговых отчетах ситаглиптин, саксаглиптин, линаглиптин и алоглиптин ассоциировались с реакциями гиперчувствительности, включая анафилаксию, ангионевротический отек и более тяжелые кожные волдыри, включая синдром Стивенса-Джонсона (85). Противопоказания для лечения ингибитором ДПП-4 включают серьезную гиперчувствительность (например, анафилаксию, ангионевротический

отек) к конкретному ингибитору ДПП-4 или любому компоненту препарата. Некоторые, но не все, ингибиторы ДПП-4 вызывают сильную боль в суставах (92, 93). Другие зарегистрированные побочные эффекты со стороны опорно-двигательного аппарата включают миалгии, мышечную слабость и мышечные спазмы. У большинства пациентов симптомы исчезали в течение месяца после отмены препарата.

Нежелательные явления, связанные с GLP-1RA, связаны преимущественно с желудочно-кишечным трактом, особенно с тошнотой, рвотой и диареей, и встречаются у 10–50% пациентов в клинических исследованиях (таблица 2) (32). Риск гипогликемии невелик. Однако могут возникать гипогликемические явления, когда GLP-1RA назначают в сочетании с лекарствами от диабета, которые, как известно, вызывают гипогликемию, такими как базальный инсулин или препараты сульфонилмочевины. В метаанализе 17 рандомизированных исследований, сравнивающих GLP-1RA (эксенатид, лираглутид, альбиглутид, таспоглутид, ликсисенатид) с плацебо или активным препаратом сравнения у пациентов с СД2, у пациентов, получавших GLP-1RA, чаще наблюдались тошнота, диарея и потеря веса. по сравнению с плацебо или пациентами, получающими активный препарат сравнения (32). Тошнота уменьшалась с увеличением продолжительности терапии и уменьшалась при титровании дозы (94). GLP-1RA связаны со снижением желудочного транзита и должны использоваться с осторожностью у пациентов с гастропарезом. В исследованиях, сравнивающих введение инсулина с приемом ГПП-1РА один раз в неделю, включая албиглутид и эксенатид, местные реакции чаще встречались при приеме ГПП-1РА (~10%) по сравнению с 1–5% при приеме инсулина (95). Антитела к GLP-1RA могут образовываться, но было показано, что они уменьшаются со временем без клинического влияния на гликемический контроль. Применение GLP-1RA противопоказано пациентам с медуллярной карциномой щитовидной

железы в личном или семейном анамнезе или пациентам с синдромом множественных эндокринных новообразований II типа (МЭН-2) (90).

Почечная недостаточность является частым микрососудистым осложнением у пациентов с СД2. Хотя частота развития острой почечной недостаточности при применении GLP-1RA невелика, в литературе описано несколько случаев (97–100). Случаи острой почечной недостаточности после лечения ингибиторами ДПП-4 редки (101). Несколько ингибиторов ДПП-4 выводятся почками, включая алоглиптин, ситаглиптин, саксаглиптин и вилдаглиптин (90). Поэтому у пациентов с почечной недостаточностью средней и тяжелой степени требуется коррекция дозы. Линаглиптин выводится через печень и может применяться без коррекции дозы у пациентов на всех стадиях почечной недостаточности (90). Эксенатид (два раза в день и один раз в неделю) и ликсисенатид выводятся почками и не рекомендуются пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (СКФ <30 мл/мин) (90). Лираглутид не выводится почками и одобрен в США для применения с осторожностью у пациентов на всех стадиях почечной недостаточности. Дулаглутид следует применять с осторожностью у пациентов с почечной недостаточностью.

Выводы по главе. Существует ряд факторов, которые следует учитывать при выборе из многих вариантов лечения, доступных для пациентов с СД2, включая несколько методов лечения на основе инкретинов. Клиницисты должны учитывать механизмы действия, уровень снижения HbA1c, влияние на уровень глюкозы в плазме натощак и/или уровень глюкозы после приема пищи, безопасность и переносимость, влияние на вес, способ введения и, наконец, стоимость. Ингибиторы GLP-1RA и DPP-4 полезны при лечении пациентов с СД 2 в диапазоне уровней HbA1c, включая пациентов, ранее не принимавших лекарственные

препараты, а также пациентов, получавших другие виды терапии, снижающие уровень глюкозы. Как правило, GLP-1RA предпочтительнее ингибиторов DPP-4 из-за большего снижения HbA1c и клинически значимой потери веса, наблюдаемой в клинических испытаниях. Ингибиторы DPP-4 лишь незначительно влияют на уровни эндогенного ГПП-1, вызывая тем самым меньшее снижение гликемии с минимальным влиянием на снижение веса. Учитывая низкий риск гипогликемии, ингибиторы GLP-1RA и DPP-4 могут быть предпочтительнее у пациентов с отсутствием чувства гипогликемии или у пожилых людей. Кроме того, в крупных рандомизированных исследованиях сердечно-сосудистых исходов было показано, что несколько GLP-1RA снижают комбинированный 3-балльный исход MACE. Хотя результаты испытаний ингибиторов DPP-4 на сердечно-сосудистые исходы не показали повышенного риска сердечно-сосудистых заболеваний, они не показали положительного влияния на сердечно-сосудистую систему. Следовательно, для пациентов с СД2 и сердечно-сосудистыми заболеваниями в рекомендациях предпочтение отдается AP ГПП-1 с доказанной сердечно-сосудистой пользой. Для лиц с ожирением и СД2 снижение массы тела на 5–10% является клинически значимым и связано с уменьшением факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (102). Во многих клинических испытаниях, сравнивающих рецепторы GLP-1 с ситаглиптином, более 50% участников, получавших рецепторы GLP-1, достигли этого контрольного показателя снижения веса (102). Хотя некоторые клиницисты считают, что пациенты могут быть менее восприимчивы к GLP-1RA, поскольку им требуются подкожные инъекции, клинические испытания показали, что пациенты не связывают инъекционную терапию с «негативным эффектом», пока существует клиническая эффективность (103, 104). Кроме того, доступность перорального семаглутида может быть потенциальным вариантом для пациентов, которые хотят избежать инъекционной терапии.

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

§2.1. Общая характеристика клинического материала

Исследование проведено в Республиканском специализированном научно- практическом медицинском центре эндокринологии им. Академика Е.Х. Туракулова.

Объектом исследования явились ретроспективные данные пациентов обследованных и пролеченных в РСНПМЦ Эндокринологии МЗ РУз с 2020 года по 2021 год.

За период от 2020 года по 2021 год на базе РСНПМЦ эндокринологии было проведено ретроспективное исследование: было проанализировано 90 историй болезни за период май 2020 г. по январь 2021,находившихся на стационарном лечении в РСНПМЦЭ.

Объектом исследования будут мужчины и женщины в возрасте от 40 до 70 лет, страдающие Сахарным диабетом второго типа.

К примененным методам исследования относятся клинический осмотр, расспрос жалоб и анамнеза, клинико-демографические данные, показатели гемодинамики по лабораторным данным параметры углеводного и липидного обмена, глюкозы в крови,ИМТ

Клинический осмотр включает в себя оценку общего физического состояния, роста и массы тела.

При осмотре у пациентов с СД2 типа часто можно отметить гипертензию и ожирение.

В нашем исследовании пациенты были разделены две группы

согласно выявлению сахарного диабета: выявлено больных с СД2 de novo, СД2 со стажем >5лет.

В свою очередь пациенты страдающие СД 2 типа были распределены на 3 группы:

- Пациенты, принимающие иSGLT2
- Пациенты принимающие иДПП4
- Пациенты, принимающие, аГПП1
-

Было обследовано 90 пациентов, средний возраст от 40 до 75 лет.

Критерии включения:

- Возраст от 40 до 75 лет

Критерии исключения:

- Возраст младше 18
- Наличие проблем с фильтрационной способностью почек, проблем с патологией печени.

§2.2. Методы исследования

Общее клиническое исследование

Исследование включало в себя сбор жалоб, анамнеза (наследственность, сопутствующие заболевания, сопутствующая терапия), объективный статус.

Оценивали антропометрические показатели: рост, вес, рассчитывали индекс массы тела (ИМТ) по формуле: $ИМТ(кг/м^2) = \text{масса (кг)}/\text{рост}^2 (м^2)$.

Ожирение классифицируется по степени тяжести заболевания (ВОЗ 1997г):

I степей легкая (ИМТ 30-34,9кг/м²),

II степень средней тяжести (ИМТ 35-39,9кг/м²),

III степень тяжелая (ИМТ 30-34,9кг/м²).

Был собран анамнез по общему анализу крови, биохимическому анализу крови, по липидному спектру.

Биохимические исследования

Углеводный обмен. Содержание глюкозы в крови определяли

Глюкозооксидазным методом в капиллярной крови натощак и через 2 часа после.

-нарушение тощаковой глюкозы (НГН >5,6 -<6,1 ммоль/л)

-нарушение толерантности к глюкозе (НТГ - <6,1 ммоль/л, но >7,8 - <11,1 ммоль/л),

- СД натощак >6,1 ммоль/л или в любое время суток >11,1 ммоль/л (ВОЗ, 1999г).

АЛТ, или аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза (АСТ) фермент — это эндогенный фермент, который вырабатывается клетками печени — гепатоцитами.

АЛТ определяется методом кинетического теста в венозной крови натощак.

В соответствии с целью исследования и для решения поставленных задач проведено лабораторное обследование 90 пациентов с сахарным диабетом 2 типа принимающих препараты нового класса: «иSGLT2, иДПП-4, аГПП-1».

У всех обследованных в исследование пациентов определяли вес, рассчитывался индекс массы тела (ИМТ) по формуле Кетле:

$$\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост}$$

Лабораторные анализы

Всем пациентам проводились стандартные лабораторные исследования клинического и биохимического анализов крови.

В данное исследование вошли пациенты:

- с избыточной массой тела,
- дислипидемией
- пациенты, не достигшие целевых уровней гликированного гемоглобина.

Гликированный гемоглобин (HbA1c) является самым важным показателем оценки компенсации сахарного диабета (СД) и верификации риска развития микро- и макрососудистых осложнений.

Повышение уровня HbA1c ассоциировано с повышением риска развития поздних осложнений у больных СД2 [1,2,3]

Средние значения HbA1c у больных СД2 не различались в зависимости от пола. В начале пациенты получали стандартную комбинированную терапию (инсулин + пероральный сахароснижающий препарат).

Далее в лечение был добавлен Эмпаглифлозин в дозировке 10-25 мг. До и после назначения данного препарата оценивали:

- уровень гликированного гемоглобина,
- индекс массы тела (ИМТ)
- липидный спектр,
- массу тела,

-уровень глюкозы в крови натощак и через 2 часа после еды

Всем исследуемым пациентам, страдающим сахарным диабетом 2-го типа получали исходное антигипертензивное лечение с достижением целевого уровня АД. Данной группе пациентов был назначен эмпаглифлозин в дозе 10 мг.

На фоне терапии эмпаглифлозином наблюдалось статистически значимое снижение уровня глюкозы натощак, пострандиальной глюкозы, триглицеридов, ХСЛПНП, АД.

Критерии сравнения	Ингибиторы SGLT2
Механизма действия в нефроне	Проксимальный каналец
Мочегонный эффект	Средний
Основные показания	СД2
Мочевая кислота крови	Уменьшается
Липидный спектр	Снижается
Гематокрит	Увеличивается

Методы статистической обработки полученных данных

Результаты всех исследований подвергнуты статистической обработке с использованием методических приёмов и критериев, используемых в медицинских исследованиях. Статистический анализ проведён с использованием Microsoft Excel 2014, статистического пакета Statistica StatSoft 6.0, а также IBM SPSSv.20. Данные представляли в виде средних

значений и стандартных отклонений для непрерывных нормально распределённых переменных, в виде медианы и межквартильного диапазона для непрерывных данных, не распределённых нормально, а также в виде абсолютных значений и процентов для категориальных данных. Для сравнения непрерывных переменных, имеющих нормальное распределение, использовался t-критерий Стьюдента для независимых выборок. Данные описательной статистики представлены в виде абсолютных значений и процента к общему числу больных, который указывался в скобках. Различия между группами считались статистически значимыми при значении $p < 0,05$.

Корреляционный анализ проведён на IBM, для чего составлена стандартная программа.

В исследование были включены 90 пациентов, страдающих СД 2 типа в возрасте от 40 лет и старше.

	Общее количество больных	До лечения ИМТ	После лечения ИМТ
Общий ИМТ	90	29,6 ± 3,2 Минимум-Максимум [23–41]	27,4 ± 3,5 Минимум-Максимум [20-37]
иДПП4	41	29,4 ± 3,08 Минимум-Максимум [23,00 - 20,00]	27,5 ± 3,4 Минимум-Максимум [38,00 - 35,00]

иSGLT2	39	29,79 ± 3,45 Минимум-Максимум [23,00 – 41,00]	27,25 ± 3,70 Минимум-Максимум [20,00 -37,00]
аГПП1	10	30,80 ± 2,58 Минимум-Максимум [28-35]	27,80 ± 4,81 Минимум-Максимум [21 – 34]

Возраст общий	58,54 ±8,811
Минимум	34
Максимум	81

	Количество больных	Возраст
иДПП4	41	60,15 ±8,175 Минимум-Максимум [35-75]
иSGLT2	39	57,82 ± 8,813 Минимум-Максимум [34-81]
аГПП1	10	51,00 ± 11,023 Минимум-Максимум [34-61]

Препараты группы аГПП1

	До начала терапии аГПП-1	Через 12 месяцев терапии аГПП-1	
Масса тела, кг	112,4 [105,9;147]	108,2 [99; 129,3]	,000
ИМТ, кг/м2	40,6 [36,7;50,7]	37,4 [34,9; 46,6]	,003
Гликемия натощак, ммоль/л	9,1 [7,4;10,5]	6,4 [6,0;8,4]	,011
HbA1c, %	8,6 [8,2;10,3]	7,5 [6,0; 8,5]	,001
ОХС, ммоль/л	4,6 [3,9;5,9]	4,4 [4,0; 4,8]	,156
ЛПВП, ммоль/л	1,0 [0,8;1,3]	1,1 [0,9; 1,4]	,173
ЛПНП, ммоль/л	2,5 [2,0;3,8]	2,4 [1,8; 2,9]	,256
ТГ, ммоль/л	2,2 [1,5;3,8]	1,7 [1,4; 3,5]	,006
ГПП-1 натощак, нг/мл	0,13 [0,08;0,18]	0,12 [0,06; 0,19]	,838

САД, рт.ст.	мм	135 [<u>120,2;150</u>]	130 [<u>120; 135</u>]	,036
ДАД, рт.ст.	мм	80 [<u>78;95,8</u>]	80 [<u>76;80</u>]	,037

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

§ 3.1. Результаты изучения клинической эффективности применения сахароснижающих препаратов нового класса для лечения сахарного диабета 2-го типа

За период от 2020 года по 2021 год на базе РСНПМЦ эндокринологии было проведено ретроспективное исследование: было проанализировано 90 историй болезни за период май 2020 г. по январь 2021, находившихся на стационарном лечении в РСНПМЦЭ.

В исследование были включены 90 пациентов, страдающих СД 2 типа в возрасте от 40 лет и старше.

-уровнем HbA1c от 6,5 до 14%,

-с артериальной гипертензией 130/80 и выше



Всех этих пациентов разделили на три группы, в зависимости от принимаемых препаратов

1)и-SGLT-2 - 39 пациентов

2)иДПП-4 - 41 пациентов

3)а-ГПП1 - 10 пациентов

Средняя продолжительность наблюдения составила 12 месяцев

Были проанализированы:

- антропометрические показатели (масса тела, расчет ИМТ)

- АД,

-уровень гликированного гемоглобина (HbA1c)

-липидный спектр (ЛПНП, ЛПВП, ХСЛПОНП, триглицериды, холестерина)

-биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ)

-общий анализ крови.

-глюкоза плазмы натощак и через 2 часа после еды оценивалась исходно до назначения препаратов нового класса и через 12 месяцев после назначения.

§ 3.2. Влияние препаратов группы нового класса на гемодинамические показатели

Лучше всего снизилось АД у пациентов,принимавших препараты группы ингибиторов SGLT2

Во время исследования у пациентов, получавших иSGLT-2, наблюдалось значительное снижение систолического артериального давления. Во время исследования у пациентов, получавших иSGLT-2, наблюдалось значительное снижение систолического артериального давления.

Влияние препаратов нового класса на артериальное давление

	Артериальное давление До лечения	Артериальное давление После лечения
иДПП4	2,85 ± 0,422 Минимум-Максимум [2-3]	2,83 ± 0,381 Минимум-Максимум [2-3]
аГПП1	2,80 ± 0,477 Минимум-Максимум [2-3]	3,00 ± 0,000 Минимум-Максимум [3-3]
иSGLT2	2,72 ± 0,759 Минимум-Максимум [1-3]	2,46 ± 0,822 Минимум-Максимум [1-3]

Снижение АД у пациентов, получающих лечение ингибиторами SGLT2, – это еще один эффект, который, помимо контроля глюкозы и снижения массы тела, демонстрирует Эмпаглифлозин

АД в большей степени снижался за счет систолического (-4–5 мм рт. ст.), нежели диастолического АД и более выражено было у лиц с высокими показателями АД свыше 130/80 мм.рт.ст.

Снижение АД происходит за счет как систолического, так и диастолического давления, без компенсаторной рефлекторной активации симпатической нервной системы

Гипотензивное действие иSGLT-2 связано с ингибированием SGLT2 в проксимальных канальцах почек. Это приводит к диуретическому и слабому натрийуретическому эффектам

Среди преимуществ иНГЛТ-2 выделяют эффективное снижение

артериального давления за счет глюкозурии и натрийурии.

Влияние препаратов группы аГПП1

на артериальное давление

В результате 12 месячного наблюдения у больных СД2-го типа наблюдалось существенное снижение систолического АД

Снижение систолического АД в среднем на 5 мм рт.ст. считается клинически значимым, т.к. снижается риск развития сосудистых осложнений сахарного диабета второго типа.

Лираглутид оказывал не только сахароснижающий эффект, но и кардиопротективный эффект.

После назначения Лираглутида наблюдалось значительное снижение уровня систолического АД.

Исходя из вышеизложенного можно с уверенностью судить о том, что применение аналогов ГПП-1 для лечения больных с СД 2-го типа значимо снижает уровень систолического АД

В результате исследования было выявлено, что у пациентов, принимающих препараты группы **аГПП-1**, а именно Лираглутид снижалось систолическое АД на 2,1–6,7 мм рт.ст.

У пациентов, применяющих а-ГПП-1, а именно Лираглутида (Виктозу) удалось достигнуть снижения уровня систолического и диастолического АД.

Артериальное давление снижалось чаще всего у пациентов с исходно высоким уровнем артериального давления.

В ходе исследования было установлено, что пациенты, принимающие аГПП-1, а именно Лираглутид оказывал не только сахароснижающий эффект, но и кардиопротективные свойства.

В результате лабораторного анализа было отмечено достоверное снижение уровня артериального давления, чаще систолического.

Вероятнее всего, антигипертензивное свойство Лираглутида связано с сосудорасширяющим влиянием за счёт повышения экспрессии эндотелиального синтеза оксида азота, а также за счет диуретического и натрийуретического действия препарата. Чаще всего снижению уровня артериального давления предшествовало снижение массы тела

Влияние препаратов группы иДПП-4 на артериальное давление

У пациентов, получавших ИДПП-4 отмечалось незначительное снижение систолического и диастолического АД у пациентов с артериальной гипертензией (снижение на 2–4 мм рт.ст.)

§ 3.3. Влияние препаратов группы нового класса на липидный обмен

Показатели липидного спектра крови у больных, принимающих препараты группы иДПП4

Назначение пациентам препаратов группы иДПП-4 пациентам, страдающим Сахарным диабетом второго типа оказывал благоприятное влияние на липидный спектр.

Показатели липидного спектра крови у больных, принимающих препараты группы иДПП4



Лечение ингибиторами ДПП-4 приводило к улучшению липидного спектра.

Наблюдалось улучшение показателей липидного спектра крови на фоне проводимой терапии ингибиторами ДПП-4.

После 12 месячного статистического анализа наблюдалось достоверное $p < 0,05$ уменьшение:

- холестерина на 0,2 ммоль/л
- триглицеридов на 0,18 ммоль/л
- ЛПВП на 0,04 ммоль/л
- ЛПОНП на 0,42 ммоль/л
- ЛПНП на 0,07 ммоль/л

Показатели липидного спектра крови у больных, принимающих препараты группы аГПП1



После назначения препаратов группы аГПП-1 наблюдалось значительное снижение уровня холестерина низкой и очень низкой плотности, триглицеридов в сыворотке крови.

У всех обследованных наблюдалась атерогенная дислипидемии

Через 12 месяцев статистического наблюдения липидный спектр в динамике показал:

Общий холестерина за 1 год снизился с 6,6 до 5,8 ммоль/л,

триглицеридов-с 5,8 до 4,6 ммоль/л,

ЛПВП с 2,8 до 3,9 ммоль/л,

ЛПОНП с 2,7 до 2,2 ммоль/л,

ЛПНП с 3,5 до 3,09 ммоль/л ($p < 0,05$)

Результаты исследования оценивали через 2-6 месяцев и через год от начала применения препаратов группы аГПП1, а именно Лираглутида.

У обследованных пациентов отмечалось значительное снижение уровня триглицеридов, ЛПНП, ЛПОНП через 12 месяцев от начала лечения.

Исходя из вышеизложенного можно с уверенностью судить о том, что применение аналогов ГПП-1 для лечения больных с СД 2-го типа нормализует липидный спектр крови

Показатели липидного спектра крови у больных, принимающих препараты группы иSGLT2

Через 12 месяцев статистического наблюдения липидный спектр в динамике показал улучшению.

На фоне лечения препаратами группы отмечается значительное снижение объема жировой ткани у лиц с метаболическим синдромом.



После 12 месячного статистического анализа наблюдалось достоверное $p < 0,05$ уменьшение:

- холестерина 4,9 на 4,7 ммоль/л
- триглицеридов 2,2 на 2,1 ммоль/л
- ЛПВП 1,95 на 2,38 ммоль/л
- ЛПОНП 1,17 на 1,04 ммоль/л
- ЛПНП 3,29 на 2,89 ммоль/л

После назначения препаратов нового класса у обследованных пациентов отмечалось значительное увеличение уровня ЛПВП.

Нам известно то, что высокий уровень ЛПВП уменьшают риск развития атеросклеротических бляшек, так как способствуют ликвидации избыточного холестерина из организма человека.

ЛПВП способствуют обратному транспорту холестерина из тканей организма в печень. Поэтому, чем больше уровень ЛПВП, тем лучше происходит перевозка холестерина из периферических тканей, включая стенки сосудов, в печень, где он включается в состав желчных кислот, а далее секретируется в кишечник.

А также под влиянием ЛПВП уменьшается сцепление тромбоцитов к эндотелию и тем самым предотвращается их миграция в стенку сосудов.

Препараты группы и-SGLT благоприятно влияли на жировой обмен

- У всех обследованных пациентов до лечения препаратами нового класса наблюдалась диабетическая дислипидемия.
- Дислипидемия приводит к повышению резистентности тканей к инсулину и ухудшают инсулиноопосредованное потребление глюкозы, т.к. она способствует образованию дефектов на клеточном уровне.
- Гиперлипидемия, проявляющаяся увеличением содержания общего холестерина наблюдалась у 46% больных.

Высокое содержание атерогенных липидов (липопротеиды низкой и очень низкой плотности) у больных с сахарным диабетом 2-го типа - составило 55%.

После назначения препаратов нового класса у обследованных пациентов отмечалось значительное увеличением уровня ЛПВП.

Нам известно то, что высокий уровень ЛПВП уменьшают риск развития атеросклеротических бляшек, так как способствуют ликвидации избыточного холестерина из организма человека.

ЛПВП способствуют обратному транспорту холестерина из тканей организма в печень.

Поэтому, чем больше уровень ЛПВП, тем лучше происходит перевозка холестерина из периферических тканей, включая стенки сосудов, в печень, где он включается в состав желчных кислот, а далее секретировается в кишечник.

А также под влиянием ЛПВП уменьшается сцепление тромбоцитов к эндотелию и тем самым предотвращается их миграция в стенку сосудов.

Увеличение концентрации триглицеридов на 1 ммоль/л повышает риск развития ИБС у женщин на 37% и у мужчин на 14%.

Поэтому больным с СД 2 типа следует начать антиатерогенное лечение при лабораторно подтвержденной длительной гипертриглицеридемии.

Гипертриглицеридемия при сахарном диабете является основным компонентом диабетической дислипидемии.

Дислипидемия включает повышенный уровень липопротеидов низкой плотности ЛПНП и низкий уровень липопротеидов высокой плотности (ЛПВП).

Повышенный синтез ЛПОНП печенью (как следствие поступления свободных жирных кислот в портальную вену при увеличении

абдоминальных жировых накоплений) и вследствие снижения активности Липопротеидлипазы при синдроме инсулинорезистентности, которая приводит к тому что нарушается удаление ЛПОНП из крови.

Это приводит к повышению уровня ЛПОНП и триглицеридов в плазме крови.

В нескольких исследованиях было установлено то, что повышение уровня атерогенных ЛПОНП в крови на 1% способствует увеличению риска возникновения ИБС на 2%.

§ 3.4. Влияние препаратов группы нового класса на показатели ИМТ

Показатели индекса массы тела до и после приема препаратов нового класса иДПП4,иSGLT2 аГПП

Проанализированы лабораторные данные 90 пациентов, страдающих СД 2 типа в возрасте от 40 лет и старше, с индексом массы тела $29,6 \pm 3,2$ кг/м² до назначения препаратов нового класса и ИМТ после назначения препаратов нового класса $27,4 \pm 3,5$ кг/м²

Показатели индекса массы тела до и после приема препаратов нового класса			
	Общее количество больных	До лечения ИМТ	После лечения ИМТ
Общий ИМТ	90	$29,6 \pm 3,2$ Минимум-Максимум [23 - 41]	$27,4 \pm 3,5$ Минимум-Максимум [20 - 37]
иДПП4	41	$29,4 \pm 3,08$ Минимум-Максимум [23,00 - 20,00]	$27,5 \pm 3,4$ Минимум-Максимум [38,00 - 35,00]
иSGLT2	39	$29,79 \pm 3,45$ Минимум-Максимум [23,00 - 41,00]	$27,25 \pm 3,70$ Минимум-Максимум [20,00 - 37,00]
аГПП1	10	$30,80 \pm 2,58$ Минимум-Максимум [28 - 35]	$27,80 \pm 4,81$ Минимум-Максимум [21 - 34]

Показатели ИМТ у больных до и после назначения препаратов иДПП-4

Проанализированы лабораторные данные 44 пациентов, страдающих СД 2 типа в возрасте от 40 лет и старше, с индексом массы тела до назначения препаратов данной группы $29,4 \pm 3,08$

кг/м², после назначения $27,5 \pm 3,4$ кг/м².

Назначение пациентам, страдающим Сахарным диабетом второго типа препаратов группы иДПП-4 оказывал благоприятное влияние на массу тела.

На фоне данной схемы лечения не наблюдался набор веса. У больных с избыточной массой тела или ожирением прием ингибиторов ДПП-4 в виде монотерапии не привёл к увеличению массы тела.

Назначение иДПП-4 привело к снижению ИМТ - с $29,4 \pm 3,08$

кг/м² до $27,5 \pm 3,4$ кг/м².

Индекс массы тела рассчитали по формуле: масса тела (кг) / рост (м²).

Таким образом, вес больных СД 2 типа в этой группе снижался.

Ингибиторы ДПП-4 безопасны и хорошо переносятся пациентами.

В результате статистического анализа было установлено, что ингибиторы ДПП-4 не вызывают увеличение массы тела как другие группы ПССП.

Такая особенность препаратов группы иДПП-4 позволило назначать их пациентам с избыточной массой тела и ожирением.

Показатели ИМТ у больных до и после назначения препаратов группы иSGLT2

Проанализированы лабораторные данные 39 пациентов, страдающих СД 2 типа в возрасте от 40 лет и старше, с индексом массы тела $29,79 \pm 3,45$ до назначения препаратов новой группы и после назначения $27,25 \pm 3,70$ кг/м²

В результате исследования было обнаружено, что после применения препаратов группы и-SGLT у пациентов, страдающих СД 2-го типа происходило достоверное снижение массы тела

Лечение эмпаглифлозином приводит к статистически значимому снижению инсулинорезистентности

У пациентов, получавших иSGLT-2, снижалась масса тела на 3,3 кг у женщин и 3,4 кг у мужчин. Длительный прием указанных препаратов привёл к уменьшению массы тела на 3,3–3,4 кг вследствие утилизации жиров в качестве источника энергии.

Показатели ИМТ у больных до и после назначения препаратов группы аГПП1

В исследование были включены 10 пациентов с СД 2 типа в возрасте 40 лет и старше, с индексом массы тела до лечения $30,80 \pm 2,58$ после назначения препаратов группы аГПП1 ИМТ составил $27,80 \pm 4,81$

Наблюдаемое при назначении Лираглутида снижение массы тела связано с активацией центра насыщения гипоталамуса, это приводит к снижению объема потребляемой пищи, а также её калорийности.

Лираглутид эффективно снизил избыточную массу тела

Снижение веса составило в среднем на 1-1,2 кг.

Наибольшее снижение веса наблюдалось у пациентов с раннее выраженной степенью избытка веса.

Препарат данной группы-Лираглутид назначался как в условиях стационара, так и амбулаторно.

Лираглутид назначался пациентам с избыточной массой тела, а также из-за отсутствия эффекта от других сахароснижающих препаратов.

Динамика антропометрических, метаболических параметров до начала лечения аГПП-1 и через 12 месяцев после назначения препаратов данной группы.

В ходе исследования установлено, что у пациентов, достигших снижения массы тела $\geq 5\%$, исходно были выше ИМТ ($p=0,028$)

Через 12 месяцев от начала лечения препаратом Лираглутид у пациентов наблюдалось:

- снижение ИМТ на $3,2 \text{ кг/м}^2$, $p=0,003$,

В результате статистического анализа установлено снижение массы тела у пациентов с более высоким уровнем индекса массы тела.

Таким образом препараты данной группы с достаточно высокой эффективностью снижают не только уровень гликемии, но и массу тела у пациентов с СД2.

За период лечения препаратом Лираглутид в течение 12 месяцев в виде монотерапии, в результате статистического анализа было установлено снижение массы тела на $2,8-3 \text{ кг}$.

Значимое снижение массы тела наблюдалось у пациентов с исходно высоким уровнем индекса массы тела, ещё до назначения препаратов группы аГПП-1.

аГПП-1 снижают вес за счет подавления моторики желудка. Это приводит к снижению скорости поступления постпрандиальной глюкозы в кровь. В результате чего уменьшается чувство голода и снижается расход энергии.

Исходя из вышеизложенного можно с уверенностью судить о том, что применение аналогов ГПП-1 для лечения больных с СД 2-го типа способствует раннему и устойчивому снижению избыточной массы тела.

Динамические наблюдения за лабораторными данными пациентов проводились через месяц, четыре и спустя год с начала приема препаратов.

Во всех трех группах пациентов после 12-месячного наблюдения, параметры ИМТ достоверно снижались

3.5. Влияние препаратов группы нового класса: иДПП4, иSGLT2, аППП на углеводный обмен

Гликемический профиль пациентов СД2-го типа, принимающих препараты группы иДПП4



Проанализированы лабораторные данные 44 пациентов, страдающих СД 2 типа в возрасте от 40 лет и старше

Назначение пациентам препаратов группы иДПП-4 пациентам, страдающим Сахарным диабетом второго типа оказывал благоприятное влияние на уровень глюкозы крови натощак и через 2 ч после еды.

Назначение препаратов группы иДПП-4 продемонстрировала:

- положительный профиль безопасности
- высокую эффективность,
- низкий риск развития гипогликемии.

На фоне данной схемы лечения отсутствовали эпизоды тяжелой гипогликемии.

Спустя 12 месяцев сахароснижающего лечения у больных наблюдалось достоверное улучшение гликемических показателей по сравнению с исходными уровнями.

Ингибиторы ДПП-4 хорошо переносились пациентами. На фоне их приема у пациентов не наблюдалось состояния гипогликемий.

В результате исследования было установлено то, что ингибиторы ДПП-4 эффективно снизили гликемию как натощак, так и после еды.

На фоне лечения ингибиторами ДПП-4 в виде монотерапии отсутствовали эпизоды гипогликемии, в частности клинически тяжелой.

У пациентов, принимающих терапию ИДПП-4 тощаковый уровень гликемии снизился с 8,6 до лечения и 8,8ммоль/л после лечения($p < 0,001$).

А постпрандиальный уровень гликемию снизился с 8,6 ммоль/л до 8,04 ммоль/л, в среднем на 0,56ммоль/л ($p < 0,001$).

Глюкоза венозная до назначения препаратов группы иДПП4 в среднем составляла 11,36 ммоль/л после назначения препаратов нового

класса 8,8 ммоль/л

Гликированный гемоглобин до назначения препаратов группы иДПП4 составлял 9,4 % после назначения иДПП4 составил 8,8%

Таким образом назначение вилдаглиптина в качестве начальной терапии пациентов с сахарным диабетом 2 типа в течение 12 месяцев отмечалось дозозависимое снижение показателей HbA_{1c} .

Гликемический профиль пациентов СД2-го типа, принимающих препараты группы аГПП1

Был проанализирован уровень глюкозы крови натощак и через 2 часа после еды, HbA_{1c}

До назначения препаратов нового класса а-ГПП-1 показатели



гликемии у исследуемых больных были достаточно высокими:

глюкоза в плазме натощак до приема препаратов аГПП1 составлял $11,52 \pm 0,7$ ммоль/л, после приема 8,7 ммоль/л

постпрандиальная гликемия —до приема $11,5 \pm 1,8$ ммоль/л после приема 9,12

глюкоза венозная до приема препаратов нового класса составлял 8,7 после 7,9

После назначения препаратов группы аГПП-1 у пациентов было достигнуто снижение уровня HbA1c в среднем на 0,9%

В результате статистического исследования не отмечалось ни одного эпизода гипогликемии. Наиболее выраженное снижение уровня глюкозы отмечалось у пациентов, имевших более высокий уровень глюкозы плазмы натощак при включении

Назначение Лираглутида в виде монотерапии приводило к снижению уровня глюкозы в плазме крови натощак на 2,8 ммоль/л.

Уровень глюкозы венозной после назначения препаратов данной группы уменьшилась на 0,8 ммоль/л.

Постпрандиальное снижение уровня глюкозы в плазме крови после приёма Лираглутид составило 2,38 ммоль/л.

аГПП-1 начинают действовать только в условия гипергликемии.

Это происходит из-за глюкозозависимой секреции инсулина и подавления синтеза глюкагона.

Поэтому риск возникновения гипогликемии при данном типе лечения ничтожно мал.

После назначения Лираглутида улучшилось состояние углеводного обмена. У пациентов отмечалось появление тошноты, однако она носила кратковременный (2-3 дня) транзиторный характер.

На фоне приёма Лираглутида:

-улучшился гликемический профиль

-снизился уровень гликированного гемоглобина.

Препараты группы аГПП-1, а именно Лираглутид стимулирует высвобождение β -клетками поджелудочной железы инсулина только когда уровень глюкозы крови высокий.

Именно благодаря такому глюкозозависимому эффекту после применения препарата данной группы наблюдается низкая частота развития гипогликемических состояний.

На снижение уровня глюкозы крови также оказывает влияние замедленное опорожнение желудка при применении препаратов группы аГПП-1.

Гликемический профиль пациентов СД2-го типа, принимающих препараты группы иSGLT-2



У обследованных пациентов все показатели гликемии были достаточно высокими:

- глюкоза в плазме натощак — до $11,9 \pm 3,54$
ммоль/л после $8,7 \pm 2,20$ ммоль/л ($p=0,011$)

постпрандиальная гликемия — до лечения $9,5 \pm 2,5$
ммоль/л ,после $9,4 \pm 1,1$ ммоль/л

Глюкоза Венозная до $11,8 \pm 1,12$, глюкозы венозной
 $8,7 \pm 2,20$ после назначения

У обследованных пациентов отмечалось значительное снижение уровня
HbA_{1c} на 1,7%, $p=0,001$

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера эффективно
снизили уровень гликированного гемоглобина HbA_{1c}. Хроническая
глюкозурия, которая вызывается приемом ингибиторов натрий-глюкозного
котранспортера является основой снижения уровня HbA_{1c}.

Добавление пациентам к стандартной сахароснижающей терапии
препаратов группы ингибиторов натрий-глюкозного привело

к статистически значимому снижению уровня HbA_{1c}

в среднем на 1,7%,

глюкозы плазмы натощак – на 3 ммоль/л.

Постпрандиальной глюкозы-на 0,1 ммоль/л.

Глюкозы венозной на 3,1 ммоль/л.

и-SGLT-2 эффективно снижают гликемию без участия инсулина и
чувствительности к нему периферических тканей.

Из-за такого механизма действия прием иSGLT2 не сопровождается снижением эффективности.

В ходе исследования было установлено то, что препараты группы иSGLT2 снижают уровень глюкозы крови как натощак, так и через 2 часа после приёма еды.

А также при использовании препаратов группы иНГЛТ-2 в комбинации с другими сахароснижающими препаратами, иSGLT-2 оказывают аддитивный эффект в отношении снижения уровня глюкозы в крови, не сопровождающийся увеличением числа выраженных нежелательных последствий.

Частота развития гипогликемии у пациентов, принимающих ингибиторы SGLT2 минимальна, поскольку при концентрации глюкозы в крови менее 5,0 ммоль/л экскреции практически не происходит.

§ 3.6. Влияние препаратов группы нового класса биохимический анализ крови

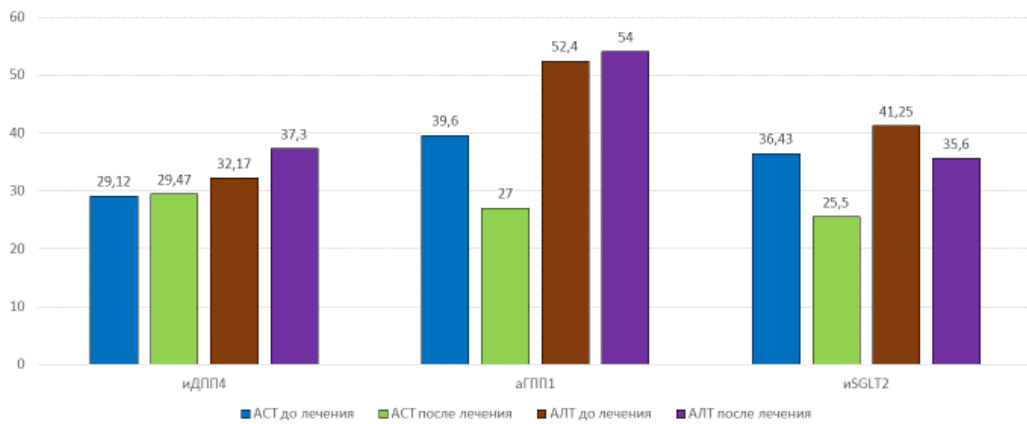
В результате статистического анализа уровень билирубина достоверно снизился лишь у пациентов, принимающих препараты группы аГПП1.

Уровень билирубина общего до назначения препаратов группы аГППП составлял 18,08, а после назначения препаратов данной группы 14,84 т.е. наблюдалось снижение уровня общего билирубина на 3,24 мкмоль.л.



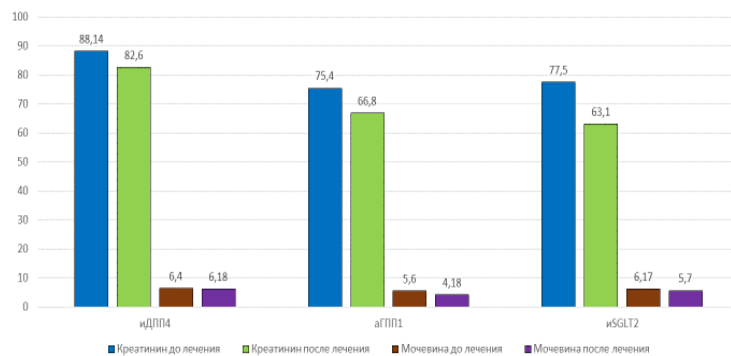
Терапия препаратами группы нового класса привело к значительному липидного спектра, это в свою очередь сопровождалось снижением уровня АЛТ, АСТ.

Уровни АСТ и АЛТ до и после назначения препаратов групп: иДПП4, аГПП1, иSGLT2



Из обследовавших пациентов лишь у немногих наблюдалось повышение уровня печеночных ферментов, и они были в основном

Уровни креатинина и мочевины до и после назначения препаратов групп: иДПП4, аГПП1, иSGLT2



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Динамические наблюдения за лабораторными данными пациентов проводились через месяц, четыре и спустя год с начала приема препаратов.

Во всех трех группах пациентов после 12-месячного наблюдения, параметры углеводного обмена достоверно снижались.

Во всех трех группах общий холестерин крови, ХС ЛПНП, триглицериды крови эффективно снижались.

А также наблюдалось снижение АД, чаще систолического.

Сочетание препаратов группы Бигуанидов, стимулирующих секрецию инсулина, в том числе инкретинов – ингибиторов дипептидилпептидазы-4.

(иДПП-4), агонистов рецептора глюкагонподобного пептида-1 (аГПП-1) и натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2) оказывают положительный эффект независимо от секреции инсулина. В результате наблюдения за динамикой лабораторных данных и общего состояния пациентов, применяющих иSGLT-2, было установлено положительное влияние препаратов данной группы на обменные процессы в организме человека.

С появлением иSGLT2-2 в арсенале эндокринологов и кардиологов снизилась общая смертность и частота развития сердечно-сосудистых осложнений, а также осложнений сахарного диабета второго типа.

Препараты группы иSGLT2 оказывают длительным периодом полувыведения (от 10 до 19 часов).

Принимают препараты данной группы вне зависимости от приёма пищи, т.к. приём пищи не влияет на фармакокинетику.

Возможность однократного приёма препаратов данной группы в дозе 25 мг или 10 мг вне зависимости от приёма пищи.

иSGLT2 можно комбинировать с любыми сахароснижающими препаратами, кроме аГПП-1. Снижение массы тела, артериального давления, чаще систолического, а также низкий риск развития гипогликемии свидетельствует о положительном влиянии аГПП-1 в отношении сердечно-сосудистых заболеваний.

Назначение больным с сахарным диабетом 2-го типа аГПП1 привёл к наиболее эффективному целевому достижению конечного комплекса, объединяющего в себе три важнейших параметра обменного контроля:

- 1)Артериального давления
- 2)Гликированного гемоглобина
- 3)Массы тела.

Лечение препаратом Лираглутид хорошо переносился пациентами в дозах 1,2-1,8 мг/день.

Из обследованных пациентов лишь у немногих наблюдались диспепсические расстройства в виде тошноты и рвоты, но она была транзиторного характера.

На фоне начала приёма препарата Лираглутид у пациентов наблюдалось чувство более быстрого, чем раньше насыщения желудка обычным количеством пищи.

Исходя из вышеизложенного статистического анализа у пациентов с СД2 было установлено то, что Лираглутид является безопасным и эффективным препаратом как для достижения хорошего контроля гликемии, так и в плане контроля сахарного диабета второго типа.

Данные, полученные в результате статистического анализа, позволяют рекомендовать более широкое использование препарата

Лираглутид как в виде монотерапии на ранних этапах заболевания, так и в комплексном лечении Сахарного диабета 2-го типа.

Лираглутид кроме антигипергликемического действия эффективно снизил избыточную массу тела, улучшил показатели артериального давления, а также липидного спектра крови.

Препараты группы аГПП-1:

- не вызвали увеличения массы тела
- не оказали отрицательного влияния на артериальное давление (АД)
- а также показатели липидного спектра крови.

Через 12 месяцев лечения препаратом Лираглутид уровень HbA1c пришёл в норму и составил 6,6%.

Концентрация глюкозы в плазме крови до еды (тощаковая) и через 2 часа после еды (постпрандиальная гликемия) через 12 месяцев также достигла целевых значений.

При этом случаи тяжелой гипогликемии в течение 12 месяцев лечения ни у одного пациента не наблюдалось.

При сахарном диабете 2-го типа снижается инкретиновый эффект.

а-ГПП-1 являются сахароснижающими препаратами нового класса, основанных на воспроизведении инкретинового эффекта.

Лираглутид улучшает не только гликемический контроль, но также улучшают сердечно-сосудистые исходы и приводит к снижению массы тела.

Однако сахароснижающее действие а-ГПП-1 снижается при большом стаже Сахарного диабета 2-го типа.

Это происходит вследствие снижения количества и функции β -клеток поджелудочной железы.

Подводя итоги статистического анализа, можно с уверенностью сказать то, что назначение инкретиномиметиков больным с сахарным диабетом 2-го типа улучшил лабораторные данные.

В результате статистического исследования был сделан вывод о том, что аГПП-1, а именно Лираглутид лучше снижал уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) и глюкозы плазмы натощак, чем препараты группы ингибиторов иSGLT2, однако масса тела одинаково снижалась.

аГПП-1 эффективнее контролируют гликемию, чем ингибиторы иSGLT2, но при менее выраженном снижении массы тела.

Не смотря на то, что а-ГПП1 и иДПП-4 относятся к инкретиномиметикам, а-ГПП1 отличаются от иДПП-4 тем, что они а-ГПП-1 эффективнее снижают уровень гликированного гемоглобина

Однако у пациентов, принимающих препараты группы аГПП-1, частота нежелательных реакций со стороны ЖКТ было выше, чем при применении иДПП-4.

ингибиторы ДПП-4 в виде монотерапии

продемонстрировали:

- высокую эффективность
- хороший профиль безопасности
- низкий риск гипогликемии

Подводя итог, можно с полной уверенностью сказать, что препараты нового класса, такие как:

- иДПП-4,
- аГПП-1,
- иSGLT-2

представляют собой одну из самых перспективных фармакотерапевтических групп ПССП.

Благодаря их появления в клинической практике, лечение Сахарного диабета 2-го типа стало более эффективным, патофизиологически обоснованным, а также безопасным.

К среднесрочным (6 месяцев) задачам относили: улучшение липидного спектра, улучшение углеводного обмена, стабилизацию АД на нормальном уровне, снижение веса, улучшение биохимических показателей.

Долгосрочные (12 месяцев терапии) задачи: стабильность достигнутых ранее состояний; отсутствие прогрессирования патологии органов-мишеней; улучшение качества жизни пациентов.

Фактическая часть работы базируется на данных клинико-биохимических анализов (исследование уровней гликемии, гликированного гемоглобина, липидного спектра артериального давления АЛТ АСТ билирубин).

ВЫВОДЫ

1. Лечение Сахарного диабета 2-го типа препаратами нового класса: иДПП-4, аГПП-1, иSGLT-2 привел к лучшему контролю АД, липидного спектра, биохимического анализов крови, общего анализа крови, веса, ИМТ.

2. Обсуждаемые схемы лечения способствуют снижению риска развития поздних осложнений сахарного диабета второго типа, сердечно-сосудистых осложнений, существенно улучшают прогноз и качество жизни наблюдаемых больных.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа особое внимание следует уделять коррекции факторов риска: необходимо достичь снижения массы тела за счет увеличения двигательной активности и адекватной диеты, рекомендуется жесткий контроль гликемии, гликированного гемоглобина, биохимического, общего анализа крови, липидного спектра.

2. Использование комбинированного лечения улучшает органо-протективный эффект, стабилизирует артериальное давление, нормализует липидный спектр, гликемический профиль, предотвращает развитие сердечно-сосудистых осложнений, а также снижает риск развития поздних осложнений сахарного диабета второго типа.

Литература

1. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой (7-й выпуск). // Сахарный Диабет. - 2015.
2. Аметов А.С., Демидова Т. Ю., Доскина Е. В., Черникова Н. А. Алгоритм диагностики и управления сахарным диабетом 2 типа. Клинические рекомендации для практикующих врачей. Москва, 2018
3. Вопросы эндокринологии. -М.: Научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского, 2016.
4. Халими С., Комбинированное лечение сахарного диабета 2 типа. Сосудистое здоровье и управление рисками, 2008 г
5. Б.Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом.
6. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой (7-й выпуск). // Сахарный Диабет. - 2015.Шестакова М. В Сахарный диабет. 2015; 18
7. Дедов И.И., Шестакова М.В., Аметов А.С., и др. Консенсус совета Экспертов Российской ассоциации эндокринологов по инициации Интенсификации сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2 типа. // Сахарный диабет. - 2011. - №4. - С. Dedov И,
8. Шестакова М. В, Аметов А.С Российская ассоциация эндокринологов. Согласованный документ о начале и усилении антигипергликемии. Терапия СД 2 типа.2011
9. Э.Дедов И.И., Шестакова М.В., Александров А.А, И.И. Дедова, М.В. Шестаковой Сахарный Диабет. - 2013 ,Галстян Г.Р,Григорьян О. Р
10. Специализированная помощь при диабете. Под редакцией Дедова И.И., Шестаковой М.В. (6-е изд.). Сахарный диабет. 2013
11. Обновленная информация о разработках с ингибиторами

SGLT2 в лечении Сахарного диабета 2 типа. Дизайн, разработка и терапия лекарств 2014

12. Американская ассоциация диабета. Подходы к лечению гликемии. Уход за диабетом

13. Дедов И.И., Шестакова М.В., Абусуев С.А., и др. Интенсификация инсулинотерапии при сахарном диабете 2 типа (клинические рекомендации). // Сахарный диабет. - 2010.

14. Дедов, Шестакова М. В., Абусуев Фалеева Ф. В, Вербовой А, Ф, Галстян С. Р . Оптимизация и интенсификация инсулинотерапии! при Сахарном диабете 2-го типа (клинические рекомендации)

15. Diabetes Atlas. 5th ed. International Diabetes Federation. 2011. Available from: <http://www.diabetesatlas.org>.

16. Anderson JE, Buse J, Funnell M, Gabbay R, Inzucchi S, Kadohiro J, Lorber D, Magee M, Mudaliar S, O'Connor P, Reaven P, Braithwaite S, Umpierrez G, Weinzimer S, Wysham C, Youssef G, Fradkin J, Dunbar S, Kirkman S. Clinical Practice Recommendations. Diabetes Care. 2011; 34(10 Suppl. 1):1-99.

17. Kahn R, Weir G, King G, Jacobson A, Smith R, Moses A. Joslin's diabetes mellitus. 14th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. 1209 p.

18. Дедов ИИ, Шестакова МВ. Сахарный диабет и артериальная гипертензия. М: МИА; 2006. 343 с.

19. Эндокринология: национальное руководство. Под ред. Дедова ИИ, Мельниченко Г.А. М: «ГЭОТАР-Медиа»; 2008. 1072 с.

20 Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. Дедова ИИ, Шестаковой МВ. М: Медиа сфера; 2009. 103 с.

21. Kronenberg HM, Melmed Sh, Polonsky KS, Larsen PR. Williams Textbook of Endocrinology. 11th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008.1936 p.
22. Аметов АС, Смирнова ОМ, Шестакова МВ, Залевская АГ. Бета-клетка: секреция инсулина в норме и патологии. М; 2005.121 с.
23. Diabetes Atlas. 5th ed. International Diabetes Federation. 2011. Available from: <http://www.diabetesatlas.org>.
24. Anderson JE, Buse J, Funnell M, Gabbay R, Inzucchi S, Kadohiro J, Lorber D, Magee M, Mudaliar S, O'Connor P, Reaven P, Braithwaite S, Umpierrez G, Weinzimer S, Wysham C, Youssef G, Fradkin J, Dunbar S, Kirkman S. Clinical Practice Recommendations. Diabetes Care. 2011; 34(10 Suppl. 1):1-99.
25. Diabetes Prevention Program Research Group "Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin" N Engl J Med 2002, 346:393-403
26. IDF Global Guideline for Type 2 Diabetes, 20056 www.idf.org
27. Kahn R, Weir G, King G, Jacobson A, Smith R, Moses A. Joslin's diabetes mellitus. 14th ed. Philadelphia: Lippincott Williams &Wilkins; 2005.1209 p.
28. Дедов ИИ, Шестакова МВ. Сахарный диабет и артериальная гипертензия. М: МИА; 2006. 343 с.
29. Эндокринология: национальное руководство. Под ред. Дедова ИИ, Мельниченко ГА. М: «ГЭОТАР-Медиа»; 2008.1072 с.
30. Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B., Diamant M. et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: A patient-centered approach: Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes // Diabetes Care. 2015.

Vol. 38, N 1. P. 140-149.

31. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой (7-й выпуск) // Сахарный диабет. 2015. Т. 18, № 1S.

32. Plosker G.L. Dapagliflozin: A Review of Its Use in Patients with Type 2 Diabetes // Drugs. 2014. Vol. 74. P. 2191-2209.

33. European Medicines Agency. Forxiga 5 and 10 mg film-coated tablets: summary of product characteristics.2012. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002322/WC500136026.pdf. Accessed 22 Oct.2014.

34. DECODE (Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe)

35. Национальный статистический отчет по сахарному диабету, 2014 // www.cdc.gov/cUabetes/pubs/statsreport14/national-diabetes-report-web.pdf.

36. Аметов, А. С. Избранные лекции по эндокринологии / А.С. Аметов. - М.: Медицинское информационное агентство, 2016. - 496 с.

37. Балаболкин, М. И. Клиника и терапия критических состояний в эндокринологии / М.И. Балаболкин, В.С. Лукьянчиков. - М.: Здоров'я, 2012. - 150

38. Введение в эндокринологию: монография. . - М.: СПб: СПбГМУ им. И.П. Павлова, 2013. - 187 с.

39. Вопросы эндокринологии. -М.: Научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского, 2016. - 224 с.

40. Гарднер, Д. Базисная и клиническая эндокринология. Книга 1 /

Д. Гарднер. - М.: Бином. Лаборатория знаний, 2016. - 301 с.

41. Гарднер, Дэвид Базисная и клиническая эндокринология. Книга 2 / Дэвид Гарднер , Долорес Шобек. - М.: Бином, 2014. - 696 с.

42. Каменский, А.А. Гормоны правят миром. Популярная эндокринология / А.А. Каменский. - М.: АСТ-Пресс, 2016.- 132 с.

43. Кеннеди, Ли Диагностика и лечение в эндокринологии. Проблемный подход / Ли Кеннеди , Ансу Басу. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. - 304 с.

44. Клиническая эндокринология. - М.: Медицина, 2013. - 512 с.

45. Астамирова Х., Ахманов М. Большая энциклопедия диабетика; Эксмо - М., 2013.-416 с.

46. Балаболкин М. И. Диабетология: моногр.; Медицина - М., 2011. - 672 с.

47. Виталий Каджарян und Наталья Капшитарь 2 тип сахарного диабета: современные подходы к лечению; LAP Lambert Academic Publishing - М., 2015.-104 с.

48. Владислав Владимирович Привольнев, Валерий Степанович Забросаев und Николай Васильевич Даниленков Диабетическая стопа; LAP Lambert Academic Publishing - М., 2013. - 92 с.

49. Гарднер Дэвид , Шобек Долорес Базисная и клиническая эндокринология. Книга 2; Бином - М., 2011. - 696 с.

50. Гитун Т. В. Диагностический справочник эндокринолога; АСТ - М., 2015. -608 с.

51. Гурвич Михаил Лечебное питание при сахарном диабете; Терра - М., 2013. -288 с.

52. Давиденкова Е. Ф., Либерман И. С. Генетика сахарного диабета; Медицина - М., 2012.- 160 с.
53. Дедов И. И., Шестакова М. В. Сахарный диабет и артериальная гипертензия; Медицинское информационное агентство — М., 2012. — 346 с.
54. Джон Ф. Лейкок, Питер Г. Вайс Основы эндокринологии; Медицина - М., 2012.-516 с.
55. Диабет; Медицина - М., 2016. - 603 с.
56. Диететическая поваренная книга; Универсальное научное издательство УНИЗДАТ - М., 2015. - 366 с.
57. Древаль А. В. Эндокринные синдромы. Диагностика и лечение; ГЭОТАР- Медиа - М., 2014.-416 с.
58. Древаль А. В., Мисникова И. В., Ковалева Ю. А. Профилактика поздних макрососудистых осложнений сахарного диабета; ГЭОТАР-Медиа - М., 2014-80 с.
59. Евсюкова И. И., Кошелева Н. Г. Сахарный диабет. Беременные и новорожденные; Миклош - М., 2013. - 272 с.
61. Елена Юрьевна Лунина Кардиальная автономная нейропатия при сахарном диабете 2-го типа; LAP Lambert Academic Publishing - М., 2012. - 176 с.
62. Ефимов А. С., Боднар П. Н., Зелинский Б. А. Эндокринология; Вища школа-М., 2014. - 328 с.
63. Ивашкин В.Т., Драпкина О. М., Корнеева О. Н. Клинические варианты метаболического синдрома; Медицинское информационное агентство - М., 2011.-220 с.
64. Карпова Е. В. Управление сахарным диабетом. Новые

возможности; Кворум - М., 2011.- 208 с.

65. Картелишев А. В., Румянцев А. Г., Смирнова Н. С. Актуальные проблемы ожирения у детей и подростков; Медпрактика-М - М., 2014. - 280 с.

66. Касаткина Э. П. Сахарный диабет у детей: моногр. ; Медицина - М., 2011. - 272 с.

67. Кеннеди Ли , Басу Ансу Диагностика и лечение в эндокринологии. Проблемный подход; ГЭОТАР-Медиа - М., 2015. - 304 с.

68. Клиническая эндокринология (основы медицинской эндокринологии для врачей и студентов); КУБУЧ - М., 2012. - 540 с.

69. Клиническая эндокринология; Медицина - М., 2016. - 512 с.

70. Коган-Ясный В. М. Сахарная болезнь; Государственное издательство медицинской литературы - М., 2011. - 302 с.

71. Buse J. et al. Switching from exenatide to liraglutide increases the proportion of patients achieving A1C target. Presented at American Diabetes Association (ADA) June 2011.

72. Pratley R. et al. Switching from the DDP-4 inhibitor sitagliptin to the human GLP-1 analog liraglutide further improves glycemic control and weight loss in patients with type 2 diabetes. Presented at American Diabetes Association (ADA) June 2011.

73. Rosenstock J. et al. New Type 2 Diabetes Treatment Paradigm: Sequential Addition of Liraglutide to Metformin and then Basal Insulin Detemir. Presented at American Diabetes Association (ADA) June 2011.

74. Garber A. Glucagon-like peptide-1 — based therapies: new developments and emerging data. Journal Compilation 2008 Blackwell Publishing Ltd Diabetes // Obesity and Metabolism. — 2008. — 10 (Suppl. 3). — P. 22-35.

75. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом, 5-е изд. Сахарный диабет, 2015, 18(1S): 1-112.
76. Bloomgarden ZT. Cardiovascular disease in diabetes. *Diabetes Care*, 2008, 31(6): 1260-66.
77. Boucher JL, Hurrell DG. Cardiovascular Disease and Diabetes. *Diabetes Spectrum*, 2008, 21(3): 154-55.
78. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.*, 2003, 348(5): 383-93.
79. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and metaanalysis. *JAMA*, 2015, 313: 603.
80. Zoungas S, Chalmers J, Neal B et al. Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.*, 2014, 371: 1392.
81. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*, 2009, 338.
82. Gerich JE. Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus: Therapeutic implications. *Diabetic Medicine*, 2010, 27(2): 136-42.
83. Wright EM, Loo DD, Hirayama BA. Biology of human sodium glucose transporters. *Physiol. Rev.*, 2011, 91(2): 733–94.
84. Hummel CS, Lu C, Loo DDF, Hirayama BA, Voss AA, Wright EM. Glucose transport by human renal Na⁺/D-glucose cotransporters SGLT1

and SGLT2. *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.*, 2011, 300(1): 14-21.

85. Grempler R, Thomas L, Eckhardt M, Himmelsbach F, Sauer A, Sharp DE et al. Empagliflozin, a novel selective sodium glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitor: characterisation and comparison with other SGLT2 inhibitors. *Diabetes Obes. Metab.*, 2012, 14(1): 650-57.

86. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Джардинс. Регистрационное удостоверение ЛП-002735 от 2015.

87. Chilton R, Tikkanen I, Cannon CP, Crowe S, Woerle HJ, Broedl UC, Johansen OE. Effects of empagliflozin on blood pressure and markers of arterial stiffness and vascular resistance in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes. Metab.*, 2015, 17: 1180-93.

88. Bailey CJ. The challenge of managing coexistent type 2 diabetes and obesity. *BMJ*, 2011, 342: d1996.

89. Aronne LJ, Segal RK. Adiposity and fat distribution outcome measures: assessment and clinical implications. *Obes. Res.*, 2002, 10(1): 14-21.

90. Kovacs CS, Seshiah V, Swallow R, Jones R, Rattunde H, Woerle HJ, Broedl UC. Empagliflozin improves glycaemic and weight control as add-on therapy to pioglitazone or pioglitazone plus metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes. Metab.*, 2014, (2): 147-58.

91. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N. Engl. J. Med.*, 2015, 373(22): 2117-28.

92. Handelsman Y, DeFronzo RA, Grunberger G, Umpierrez GE. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology position statement on the association of SGLT-2 inhibitors and

diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care*, 2017 January, 40(Supplement 1).

93. Trial Investigators ORIGIN, Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Díaz R, Jung H, Maggioni AP, Pogue J, Probstfield J, Ramachandran A, Riddle MC, Rydén LE, Yusuf S. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N. Engl. J. Med.*, 2012, 367: 319-28.

94. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.*, 2013, 369: 1317-26.

95. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.*, 2013, 369: 1327-35.

96. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.*, 2015, 373: 232-42.

97. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV, et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 2015, 373: 2247-57.

98. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*, 2016, 37(27): 2129-200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128. 1499–2671 © 2016 Canadian Diabetes

99. Аметов А.С.Регуляция секреции инсулина в норме и при сахарном диабете 2 типа: роль инкретинов/ А.С. Аметов// Сахарный диабет.- 2007.- Том 4.-С. 11-16.

100. Аметов А.С. Гипергликемия и глюкозотоксичность - ключевые факторы прогрессирования сахарного диабета 2-го типа / А.С. Аметов, Л.Н. Богданова // Русский медицинский журнал. - 2010. - Том 18, № 23. - С. 1416-1418.
101. Аметов А.С. Влияние лептина на регуляцию массы тела / А.С. Аметов, Т.Ю. Демидова, А.Л. Целиковская // Consilium medicum: Журнал доказательной медицины для практикующих врачей. - 2001. - Том 2, № 3. - С. 309 - 316.
102. Аметов А.С. Эффективность ранней комбинированной терапии производными сульфонилолечевины и бигуанидом у пациентов с сахарным диабетом 2 типа / А.С. Аметов, Я.В. Зинкова, Л.Н. Богданова // Клиническая фармакология и терапия. - 2008. - Том 17, № 2. - С. 82-84.
103. Аметов А.С. Фармакологические эффекты и результаты клинических исследований первого представителя класса инкретиномиметиков эксенатида / А.С. Аметов, Л.Л. Камынина // Diabetes Mellitus. - 2011. № 3. - С. 63-68.
104. Аметов А.С. Р-клетка: секреция инсулина в норме и патологии / А.С. Аметов, О.М. Смирнова, М.В. Шестакова, А.Г. Залевская, А.М., Мкртумян, С.А. Догадин, И.А. Бондарь // Москва, 2006. - 17 с.
105. Анциферов М.Б. Глюкагоноподобный пептид-1: от физиологии к эффективному управлению сахарным диабетом 2 типа / М.Б. Анциферов // Фарматека. - 2012. - Том 157, № 3. - С. 9-15.
106. Анциферов М.Б. Инкретиномиметики в терапии сахарного диабета 2 -го типа / М.Б. Анциферов, Л.Г. Дорофеева // Лечащий врач. - 2009. - № 3. - С. 12-17.
107. Анциферов М.Б. Новые подходы к лечению сахарного диабета типа 2: глюкагоноподобный пептид-1 и эксенатид (баета) /

М.Б.Анциферов, Л.Г. Дорофеева // Фарматека.-2007.-Том 145, №11.-С.14-19.

108. Вербовой А.Ф. Гормонально-метаболические показатели у юношей с ожирением, манифестирующем в пубертатном периоде / А.Ф., Вербовой, Ю.А. Долгих//Фарматека.- 2011.- Том 229, № 16.-С. 92-94.

109. Викулова О.К. Новые показания к терапии эксенатидом у больных сахарным диабетом 2 типа с ожирением/ О.К.Викулова, М.В. Шестакова //Diabetes Mellitus. - 2010.- № 3.- С.98-104.

110. Викулова О.К. Клиническая эффективность миметика инкретинов экзенатида: результаты исследований и показания к применению у больных сахарным диабетом типа 2/О.К.Викулова, М.В. Шестакова // Consilium Medicum. - 2008.-Том 10, № 9.- С. 12-18.

111. Гончаренко О.Н. Оценка эффективности и безопасности терапии сахарного диабета 2-го типа с использованием комбинации производных сульфонилмочевины и сенситайзеров инсулина/О.Н. Гончаренко, А.С. Аметов, М.Р. Исакова // TERAPEVTICHESKII ARKHIV. - 2012.-Том 84, № 8.- С. 67-71.

112. Дедов И.И. Инсулиновая резистентность и роль гормонов жировой ткани в развитии сахарного диабета / И.И. Дедов, М.И. Балаболкин, Г.Г. Мамаева, Е.М. Клебанова, В.М. Креминская // Пособие для врачей. Москва. - 2005.- С.18-20.

113. Дедов И.И. Инновации в лечении сахарного диабета 2-го типа: применение инкретинов/И.И.Дедов, М.В.Шестакова, О.Ю. Сухарева // TERAPEVTICHESKII ARKHIV. - 2010. -Том 82, № 10.- С. 5-10.

114. Дедов И.И. « Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом»/И.И. Дедов, М.В.Шестакова// Сахарный диабет.- 2015. -№18(1S).- С.1-112.

115. Древаль А.В. Лептин у женщин, больных сахарным диабетом 2 типа, не получающих лекарственную сахароснижающую терапию /А.В. Древаль, И.В. Мисникова, И.В. Триголосова // Ожирение и метаболизм. - 2010.- № 1.- С. 41-45.
116. Зилов А.В. Безопасность и клиническая эффективность тиазолидиндионов. Есть ли отличия внутри класса препаратов?/ А.В. Зилов // Врач. - 2009. - № 6. - С. 21-24.
117. Мкртумян А.М. Все ли нам известно о тиазолидиндионах, или чем отличается пиоглитазон от росиглитазона/А.М. Мкртумян // Фарматека. -2009. - № 3.- С. 6064.
118. Мкртумян А.М.Тиазолидиндионы: насколько обоснованы нападки?/ А.М. Мкртумян//Фарматека. - 2008. - № 20.- С.85-89.
119. Мкртумян А.М. Глитазоны: что назначать пациентам с инсулинорезистентностью?/А.М. Мкртумян//Эффективная фармакотерапия. -2011.- № 47.- С. 32-37.
120. Петунина Н.А. Росиглитазон: безопасность, эффективность и влияние на сердечно-сосудистые исходы у пациентов с сахарным диабетом типа 2/ Н.А. Петунина, М.Б. Анциферов// Фарматека. - 2009. - № 17 (191). - С. 16-21.
121. Петунина Н.А.Глюкагон и альфа-клетки - новая терапевтическая мишень в лечении сахарного диабета/ Н.А.Петунина, Л.В.Трухина, Е.И. Сеницына, М.В.Шестакова //Сахарный диабет. - 2013.- Том 16,№ 3.- С.35-40.
122. Родина А.В.Роль адипонектина в патогенезе метаболического синдрома и подходы к терапии /А.В. Родина,С.Е. Северин// Патологическая физиология и экспериментальная терапия.- 2013.-№1.- С.15-27.

123. Сухарева О.Ю. Система инкретинов при сахарном диабете 2-го типа: сердечнососудистые эффекты/ О.Ю.Сухарева,И.А. Шмушкович,Е.А. Шестакова, М.В. Шестакова // Problemy Endokrinologii. - 2012.-Том
124. Аметов, А.С. (а) Кардиопротективные эффекты агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 / А.С. Аметов, Л.Л. Камынина, З.Г. Ахмедова // Кардиология. - Т.54, №7 - 2014. - С.92-96.
125. Аметов, А.С. (б) Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания / А.С.Аметов, И.О. Курочкин, А.А. Зубков // Русский медицинский журнал. -2014. - Т.22, №13. - С.958-943.
126. Аметов, А.С. «Инкретины» в терапии больных сахарным диабетом 2 типа: фокус на сердечно-сосудистую безопасность / А.С. Аметов, Н.К. Кулиджаян // Эффективная фармакотерапия. - 2013. - №5. - С.26-31.
127. Аметов, А.С. Клиническая эффективность фенофибрата в коррекции оксидативного стресса у пациентов с диабетическом нейропатией и сахарным диабетом типа 2 / А.С. Аметов, Ю.А. Владимиров, Е.В. Проскурнина, М.А. Прудникова // Эндокринология: новости, мнения, обучение. - 2016. - Т.14, №1. - С.65-72.
128. Бакулин, Д.А. Окклюзия средней мозговой артерии у крыс линии Wistar с экспериментальным сахарным диабетом: выбор оптимальной продолжительности ишемии / Д.А. Бакулин// Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. - 2016. - № 11-6. - С. 10401043.
129. Балаболкин, М.И. Инсулинорезистентность и ее значение в патогенезе нарушений углеводного обмена и сахарного диабета типа 2 / М.И. Балаболкин // Сахарный диабет. - 2002. - №1. - С.12-20.

130. Баркаган, З.С. Основы диагностики нарушений гемостаза / З.С. Баркаган, А.П. Момот. - М.: Ньюдиамед, 2001. - 285 с.
131. Булаева, Н.И. Эндотелиальная дисфункция и оксидативный стресс: роль в развитии кардиоваскулярной патологии / Н.И. Булаева, Е.З. Голухова // Креативная кардиология. - 2013. - №1. - С.14-22.
132. Власов, Т.Д. Механизмы нейропротективного действия инкретиномиметиков / Т.Д. Власов, А.В. Симаненкова, С.В. Дора, Е.В. Шляхто // Сахарный диабет. - 2016. - Т. 19, №1 - С. 16-23.
133. Воронина, Т.А. Методические рекомендации по доклиническому изучению лекарственных средств с ноотропным типом действия / Т.А. Воронина, Р.У. Островская, Т.Л. Гарибова // В кн.: Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч.1. М.: Гриф и К, 2012. - 944 с.
134. Воронина, Т.А. Методические указания по изучению ноотропной активности фармакологических веществ / Т.А. Воронина, Р.У. Островская // Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М.: ИИА «Ремедиум», 2000. - С.153-161.
135. Воронков А.В. Эндотелиальная дисфункция и пути ее фармакологической коррекции: дис. ... д-ра мед. наук: 14.03.06 / Воронков Андрей Владиславович. - Волгоград, 2011. - 237 с.
136. Воронков, А.В. Изучение " L-аргининового парадокса" для оценки эндотелиальной функции в норме и патологии / А.В. Воронков, А.И. Робертус, И.Н. Тюренков // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. - 2008. - Т.7, №3. - С.54-57.
137. Габбасов, З.А. Новый методический подход к исследованию агрегации тромбоцитов *in vitro* / З.А. Габбасов, Е.Г. Попов, И.Ю. Гаврилов

// Бюлл.экспер.биол.и мед. - 1989. - №10. - С.437-439.

138. Галстян, К.О. Первый отечественный ингибитор ДПП-4 глосглиптин в сравнении с вилдаглиптином при лечении пациентов с сахарным диабетом 2 типа / К.О. Галстян, Л.В. Недосугова, Н.А. Петунина [и др.] // Сахарный диабет. - 2016. - Т. 19. - №1 - С. 89-96.

139. Ганнушкина, И.В Патофизиологические механизмы нарушений мозгового кровообращения и новые направления в их профилактике и лечении / И.В Ганнушкина // Журн. невропатол. и психиатр. - 1996. - Т.96, №1. - С.14.

140. Гланц, С. Медико-биологическая статистика: [пер. с англ.] / С. Гланц -М.: Практика. - 1999. - 459 С.

141. ГОСТ Р 51849-2001. Продукция комбикормовая. Информация для приобретателя. Общие требования (с Изменениями N 1, 2). - Введ. 2004-0101. - М.: ИПК Издательство стандартов, 2002.

142. ГОСТ Р 53434-2009. Принципы надлежащей лабораторной практики. -Введ. 2010-03-01. - М.: Стандартинформ, 2010.

143. Грицай, Н.Н. Система гемостаза при нарушении мозгового кровообращения / Н.Н. Грицай, В.П. Мищенко, В.А. Пинчук // Международный неврологический журнал. - 2006. - № 5. - С. 8-8.

144. Гудкова, В.В. Инсульт у больных сахарным диабетом как мультидисциплинарная проблема / В.В. Гудкова, Л.В. Стаховская, К.С. Мешкова, Т.В. Шанина // Consilium Medicum. - 2015. - Т.17, №9. - С.27-31.

145. Гусев, Е.И. Церебральный инсульт / Е.И. Гусев, М.Ю. Мартынов, П.Р. Камчатнов [и др.] // Consilium Medicum. - 2014. - №12. - С.13-17.

146. Дайнеко, А.С. Методы оценки неврологического дефицита у крыс после 30-минутной фокальной ишемии мозга на ранних и поздних

сроках постишемического периода / А.С. Дайнеко, А.А. Шмонин, А.В. Шумеева // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. - 2014. - Т.13, №1. - С.68-78.

147. Данные ВОЗ по заболеваемости диабетом, 2016 "<http://www.who.int/diabetes/country-profiles/ru/>" (дата обращения 19.02.2018).

148. Дегтярь, Н.И. Эндотелий и системное воспаление: роль ядерных транскрипционных факторов и терапевтические возможности (обзор литературы) / Н.И. Дегтярь, Н.Д. Герасименко, М.С. Расин // Артериальная гипертензия. - 2016. - № 4 (48).

149. Yang, R. Leptin signaling and obesity: cardiovascular consequences / R. Yang, L.A. Barouch // *Circ Res.* - 2007. - Vol.101, №6. - P.545-559.

150. Yoshida, S. The role of small molecule GPR119 agonist, AS1535907, in glucose-stimulated insulin secretion and pancreatic β -cell function / S. Yoshida, T. Ohishi, T. Matsui [et al.] // *Diabetes Obes Metab.* - 2011. - Vol.13, №1. - P.34-41.

151. Zeng, Y. The glucagon like peptide 1 analogue, exendin-4, attenuates oxidative stress-induced retinal cell death in early diabetic rats through promoting

152. Sirt1 and Sirt3 expression / Y. Zeng, K. Yang, F. Wang [et al.] // *Exp Eye Res.* -2016. - Vol.151. - P.203-211.

153. Zhan, Y. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) protects vascular endothelial cells against advanced glycation end products (AGEs) - induced apoptosis / Y. Zhan, H.L. Sun, H. Chen [et al.] // *Med Sci Monit.* - 2012. - Vol.18, №7. - P.286-291.

154. Zhang, D. Potential roles of GPR120 and its agonists in the

management of diabetes / D. Zhang, P.S. Leung // Drug Des Devel Ther. - 2014. -Vol.8. - P.1013-1027.

155. Zhang, M. High-throughput screening for GPR119 modulators identifies a novel compound with anti-diabetic efficacy in db/db mice / M. Zhang, Y. Feng, J. Wang // PLoS One. - 2013. - Vol. 8, № 5. - P. e63861.

156. Zhang, X.D. Pharmacological inhibition of diacylglycerol acyltransferase 1 reduces body weight gain, hyperlipidemia, and hepatic steatosis in db/db mice / X.D. Zhang, J.W. Yan, G.R. Yan [et al.] // Acta Pharmacol Sin. -2010. - Vol.31, №11. - P.1470-1477.

157. Zhao, L. Exendin-4 alleviates angiotensin II-induced senescence in vascular smooth muscle cells by inhibiting Rac1 activation via a cAMP/PKA-dependent pathway / L. Zhao, A.Q. Li, T.F. Zhou [et al.] // Am J Physiol Cell Physiol. - 2014. - Vol.307, №12. - P. 1130-1141.

158. Zhao, T. Direct effects of glucagon-like peptide-1 on myocardial contractility and glucose uptake in normal and postischemic isolated rat hearts / T. Zhao, P. Parikh, S. Bhashyam [et al.] // J Pharmacol Exp Ther. - 2006. - Vol.317, №3. - P.1106-1113.

159. Zhao, X. Liraglutide inhibits autophagy and apoptosis induced by high glucose through GLP-1R in renal tubular epithelial cells / X. Zhao, G. Liu, H. Shen [et al.] // Int J Mol Med. - 2015. - Vol. 35, № 3. - P. 684-692.

160. Zhu, H. The Neuroprotection of Liraglutide Against Ischaemia-induced Apoptosis through the Activation of the PI3K/AKT and MAPK Pathways / H. Zhu, Y. Zhang, Z. Shi [et al.] // Sci Rep. - 2016. - Vol.6. - P.26859.

161. Внутренние болезни по Тинсли Р. Харрисону. В 7 томах. Книга

162. Эндокринные болезни и нарушения обмена веществ; Практика, McGraw-Hill Companies, Inc. -М., 2016. -416 с.