



Роль ингибиторов дипептидилпептидазы 4 типа в достижении гликемического контроля и влияние на процессы старения у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Скуридина Д.В., Демидова Т.Ю., Измайлова М.Я.

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

Сахарный диабет 2 типа (СД2) характеризуется ежегодно прогрессирующей заболеваемостью, развитием поздних инвалидизирующих микро- и макрососудистых осложнений, повышением частоты развития хронической сердечной недостаточности. Одновременно с этим развитие медицины закономерно привело к увеличению средней продолжительности жизни населения в развитых странах и возрастанию числа людей пожилого и старческого возраста. Все это оказывает колоссальную нагрузку на систему здравоохранения и усложняет задачу улучшения качества жизни пациентов с СД2. Известно, что СД2 у пожилых людей в разы повышает риск инвалидизирующих осложнений и смертности. Ингибиторы дипептидилпептидазы 4 типа (иДПП-4) заняли одно из ключевых мест в стратегии терапии СД2 у пожилых пациентов и отмечены в Алгоритмах специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом как предпочтительные противодиабетические препараты для пожилых пациентов. Однако, согласно данным Федерального регистра больных сахарным диабетом, доля пациентов, принимающих иДПП-4, падает с увеличением длительности заболевания. У пожилых пациентов этому способствует ряд причин. Вероятно, это отсутствие льготного покрытия глиптинами в ряде регионов России, опасения специалистов о недостаточной сахароснижающей эффективности иДПП-4 при снижении функции β -клеток с увеличением стажа СД2 и зачастую необоснованный перевод пациентов на базис-болюсную инсулинотерапию, диктующий необходимость отмены иДПП-4. В данном обзоре представлены особенности течения и тактики лечения СД2 у пожилых людей и подробно рассмотрены эффективность, безопасность и потенциальные плейотропные эффекты иДПП-4 у этой категории пациентов. Отдельное внимание уделено первому зарегистрированному в мире иДПП-4 – ситаглиптину.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, ингибиторы дипептидилпептидазы 4 типа, ситаглиптин, пожилой возраст, длительный стаж диабета.

Для цитирования: Скуридина Д.В., Демидова Т.Ю., Измайлова М.Я. Роль ингибиторов дипептидилпептидазы 4 типа в достижении гликемического контроля и влияние на процессы старения у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. FOCUS Эндокринология. 2024; 5(4): 96–105. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-4-24



The role of DPP-4 inhibitors in achieving glycemic control and the effect on aging processes in patients with type 2 diabetes mellitus

Skuridina D.V., Demidova T.Yu., Izmaylova M.Y.

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is characterized by annually progressive morbidity, the development of late disabling micro- and macrovascular complications, and an increased incidence of chronic heart failure. At the same time, the development of medicine has naturally led to an increase in the average life expectancy of the population in developed countries and an increase in the number of elderly and senile people. All this puts a tremendous burden on the healthcare system and complicates the task of improving the quality of life of patients with T2DM. As is known, T2DM in the elderly significantly increases the risk of disabling complications and mortality. Dipeptidyl peptidase type 4 inhibitors (iDPP-4) have occupied one of the key places in the strategy of T2DM therapy in elderly patients, and in the Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus they are noted as preferred for residential patients. However, according to the Federal Register of Patients with Diabetes Mellitus, the proportion of patients taking iDPP-4 decreases with increasing duration of the disease. In elderly patients, a number of reasons contribute to this. Probably, this is the lack of preferential gliptin coverage in a number of regions of Russia, experts' concerns about the insufficient hypoglycemic effectiveness of iDPP-4 with a decrease in beta cell function with an increase in the length of service of T2DM, and often unjustified transfer of patients to basic insulin therapy, which dictates the need to cancel iDPP-4. This review will present the features of the course and tactics of treatment of T2DM in the elderly and consider in detail the efficacy, safety and potential pleiotropic effects of iDPP-4 in this category of patients. Special attention will be paid to the first iDPP-4 registered in the world, sitagliptin.

Key words: type 2 diabetes mellitus, dipeptidyl peptidase type 4 inhibitors, sitagliptin, older age, long-term diabetes.

For citation: Skuridina D.V., Demidova T.Yu., Izmaylova M.Y. The role of DPP-4 inhibitors in achieving glycemic control and the effect on aging processes in patients with type 2 diabetes mellitus. FOCUS Endocrinology. 2024; 5(4): 96–105. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-4-24

Сахарный диабет 2 типа (СД2) характеризуется ежегодно прогрессирующей заболеваемостью, развитием поздних инвалидизирующих микро- и макрососудистых осложнений, повышением частоты развития хронической сердечной недостаточности. Ожидается, что к 2045 г. число людей с диабетом превысит 783 млн человек, у подавляющего большинства из которых будет именно СД2 [2]. Одновременно с этим результатом развития медицины стало увеличение средней продолжительности жизни населения в развитых странах и возрастания числа людей пожилого и старческого возраста. Например, только за последнее десятилетие доля взрослых старше 65 лет в США увеличилась на 18%, и к 2030 г. эта возрастная группа составит 1/5 часть всех жителей этой страны. При этом самым быстрорастущим сегментом населения являются люди старше 85 лет, доля которых в настоящее время равняется 1,5% населения США, а к 2050 г. данный показатель достигнет ≈5%. Такой демографический сдвиг оказывает дополнительную нагрузку на социальную и экономическую сферы государства. Более 80% людей старше 65 лет страдают множественными хроническими заболеваниями, включая СД2, на долю которых приходится более 95% общих расходов на здравоохранение [3]. Как известно, СД2 у пожилых людей в разы повышает риск инвалидизирующих осложнений и смертности [4].

У пожилых больных с СД2 есть некоторые дополнительные особенности, такие как риск формирования функциональной зависимости, развития деменции, депрессивных расстройств, остеопороза и других сопутствующих заболеваний и осложнений диабета, что, в свою очередь зачастую приводит к полипрагмазии, риску перекрестных лекарственных взаимодействий, снижению приверженности пациента к лечению. И се-

годня перед здравоохранением стоит задача разработки терапевтических стратегий для контроля СД2 у пожилых пациентов, улучшения качества их жизни, снижения риска прогрессирования осложнений диабета, инвалидизации и смертности.

Существует множество потенциальных этиологических факторов увеличения распространенности СД2 с возрастом. К ним относятся образ жизни и культурные факторы (ожирение и малоподвижный образ жизни), потенциальные возрастные изменения в действии и секреции инсулина, воспалительная и гормональная дисрегуляция, генетические предпосылки, изменения в режиме сна, повышенный окислительный стресс, более частое использование лекарств, способствующих росту гликемии [3]. Таким образом, в процессе старения происходят возрастные изменения в различных органах и тканях, что оказывает существенное влияние на риск развития диабета (рис. 1).

По сравнению с другими возрастными группами, пожилые люди ведут более сидячий образ жизни: в среднем они проводят более 80% своего времени бодрствования, занимаясь сидячей деятельностью [3]. Систематический обзор 24 исследований свидетельствует по крайней мере об умеренной степени доказательств прямой связи между сидячим образом жизни, индексом массы тела (ИМТ) и развитием метаболического синдрома у взрослых >60 лет [5].

Несмотря на повышенную распространенность СД2 у пожилых людей, фундаментальное влияние самого процесса старения на чувствительность к инсулину остается относительно неизученным. Хотя в некоторых исследованиях сообщалось, что у пожилых пациентов повышена резистентность к инсулину [6], в других работах было обнаружено, что старение само по себе

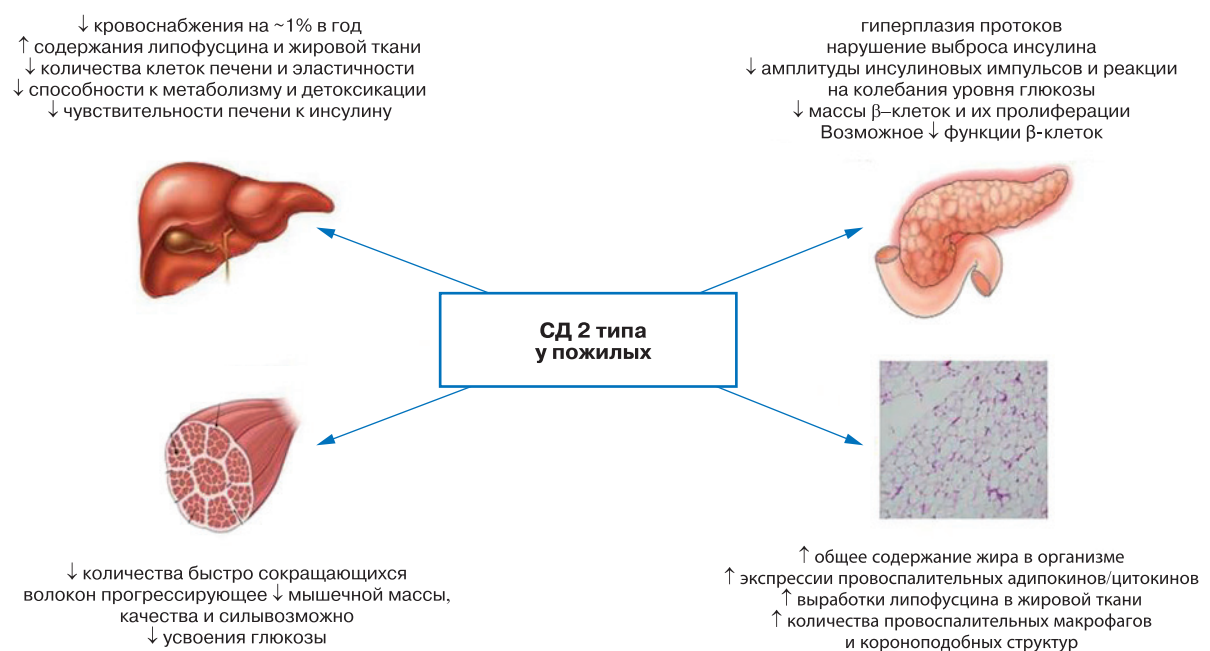


Рисунок 1. Возрастные изменения в органах и тканях при развитии СД2 у пожилых людей [3]

не вызывает значительной резистентности к этому гормону [7]. Такие противоречивые результаты могут быть связаны с различиями в уровне физической активности и составе тела среди исследуемых популяций [8]. На сегодняшний день также активно изучается роль саркопении и снижения активности печени с возрастом в развитии СД2 у пожилых.

Безусловно, в патогенез СД2 включено и клеточное старение β -клеток поджелудочной железы. Известно, что у пожилых людей снижена пролиферация β -клеток. Приводит ли это к снижению их функции, является спорным. В одном из исследований у пожилых людей (в возрасте 64–66 лет) по сравнению с молодыми (23–25 лет) наблюдались бо́льшие дефекты секреции инсулина только при наличии нарушенной толерантности к глюкозе или выраженного СД2. Это говорит о том, что с возрастом снижение функции β -клеток может проявляться исключительно у пациентов с уже существующей дисрегуляцией гомеостаза глюкозы [3].

Согласно свободнорадикальной теории старения, активные формы кислорода (АФК) могут вызывать повреждение клеточных белков, нуклеиновых кислот и липидов и в конечном итоге вызывать возрастную дисфункцию органов. Кроме того, АФК могут напрямую влиять на системное воспаление и экспрессию противовоспалительного фактора адипонектина, так как плазменные маркеры окислительного стресса отрицательно коррелируют с уровнями циркулирующего адипонектина [3]. Старение является наиболее значимым фактором риска для множества хронических заболеваний, связанных с ожирением, включая СД2, болезнь Альцгеймера, саркопению, сердечно-сосудистые заболевания, жировую дистрофию печени и стеатогепатит, а также некоторые формы рака. Общая черта, которая объединяет эти возрастные состояния, — хроническое воспаление. У лиц старше 65 лет повышены сывороточные уровни множественных провоспалительных факторов, включая интерлейкин 6 (ИЛ-6), ИЛ-1 β и ИЛ-18 и фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- α). Активация воспалительного пути наблюдается во всех тканях/органах-мишенях инсулина, включая жировую ткань, печень, мозг, почки, кишечника, поджелудочной железы и скелетных мышц, что подчеркивает глобальную роль воспаления в формировании патогенеза СД2 у пожилых [3].

Инсулинорезистентность и деменция

Наличие инсулинорезистентности (ИР) само по себе ассоциировано с повышенным риском легких когнитивных нарушений, а степень ИР отрицательно коррелирует с результатами тестов на когнитивные функции и сохранением мозга при визуализации. Инсулин оказывает непосредственное воздействие на мозг, он влияет на производство, деградацию и выведение β -амилоида, приводящего к отложению

бляшек, и играет ключевую роль в образовании нейрофибриллярных клубков, которые участвуют в развитии деменции, связанной с болезнью Альцгеймера. Кроме того, инсулин и гипергликемия оказывают непосредственное воздействие на сосудистую систему, увеличивая риск сосудистых когнитивных нарушений и сосудистой деменции [3, 9].

Ингибиторы дипептидилпептидазы 4 типа

В настоящее время уже хорошо известно, что дипептидилпептидаза 4 типа (ДПП-4) экспрессируется во всех клетках организма и циркулирует в кровотоке как каталитический белок-фермент [10]. Субстратом для ДПП-4 служит множество соединений организма (факторы роста, нейропептиды, цитокины) во всех органах и тканях. ДПП-4 представлена в клетках эндотелия сосудов, в жировой и печеночной ткани, выступает участником паракринной системы, включающей местную выработку глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) в островках поджелудочной железы.

Любопытные данные по инкретиновому ответу у пожилых людей были получены в работе de Jesus Garduno-Garcia J. et al. при сравнении двух групп пациентов с нормальным ИМТ. Первую группу составили 40 молодых здоровых людей в возрасте 25 ± 3 лет, вторую группу — 53 пожилых пациента 74 ± 7 лет. Среди последних 21 участник имел нарушенную толерантность к глюкозе (НТГ), а 32 были без нарушений углеводного обмена. На фоне проведения перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) концентрации ГПП-1 оказались повышены в обеих подгруппах пожилых пациентов (площадь ГПП-1 под кривой (AUC) 0–120 составила $2,8 \pm 0,1$ у молодых, $3,8 \pm 0,5$ — у пожилых без НТГ и $3,7 \pm 0,4$ нмоль/л — у пожилых с НТГ; $p < 0,05$), тогда как секреция глюкозозависимого инсулиотропного пептида (ГИП) была выше у пожилых без НТГ, чем у молодых (ГИП AUC 0–120 составил $4,7 \pm 0,3$ у молодых, $6,0 \pm 0,4$ у пожилых без НТГ и $4,8 \pm 0,3$ нмоль/л у пожилых с НТГ; $p < 0,05$). При этом индекс Мацуды (ранняя фаза секреции инсулина от 0 до 30 мин.) и параметры функции β -клеток у пожилых с НТГ были закономерно ниже, чем у молодых, но сопоставимы с показателями пожилых без НТГ (рис. 2) [11]. Авторы сделали вывод, что старение может быть связано с преувеличенным секреторным ответом ГПП-1, однако этого оказывается недостаточно для увеличения первой фазы высвобождения инсулина при наличии НТГ и преодоления резистентности к инсулину. Вероятно, именно устойчивость β -клетки к эффекту инкретинов может способствовать развитию НТГ, наблюдаемой с возрастом. Полученные данные позволяют предположить, что выработка собственных инкретинов в пожилом возрасте сохранена, и при развитии СД2 у пожилых людей преобладает именно устойчивость β -клеток. Поэтому возможно, что инициация терапии ингибиторами ДПП-4 (иДПП-4) еще на этапе предиабета в пожилом возрасте позволит добиться макси-

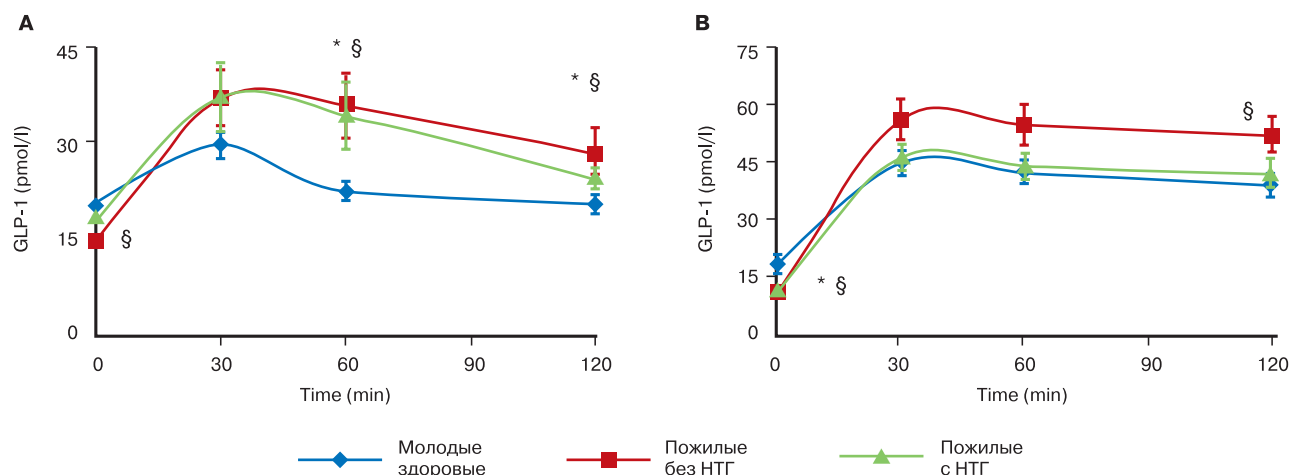


Рисунок 2. Концентрации глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1, ммоль/л) и глюкозозависимого инсулиотропного пептида (GIP, ммоль/л) на фоне перорального глюкозотолерантного теста в исследовании de Jesus Garduno-Garcia J. et al. [11]. НТГ – нарушенная толерантность к глюкозе.

мального физиологического инкретинового эффекта и преодолеть устойчивость β -клетки, снизив тем самым риск развития СД2 у пожилых.

На сегодняшний день в клиническую практику вошли уже более 10 препаратов группы ИДПП-4 по всему миру. В России зарегистрированы 8 представителей этого класса – ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин, линаглиптин, алоглиптин, эвоглиптин, го-зоглиптин, гемиглиптин [1]. Они выпускаются в таблетированной форме и назначаются с частотой 1–2 раза/сут. Самый первый представитель ИДПП-4, ситаглиптин, был одобрен для лечения СД2 еще в 2006 г., а в 2008 г. стал доступен для пациентов на территории РФ. Первые дженерики ситаглиптина появились в России в 2022 г. под торговыми наименованиями Асиглия® (монопрепарат) и Асиглия® Мет (фиксированная комбинация ситаглиптина и метформина).

Сахароснижающая терапия у пожилых групп пациентов: целевые значения и основные приоритеты

К клиническим особенностям СД2 у пожилых относятся бессимптомное течение, наличие микро- и макроангиопатий и множественной коморбидной пато-

логии уже в дебюте заболевания. При лабораторном обследовании пожилые пациенты характеризуются преимущественно отсутствием гипергликемии натощак, частым преобладанием изолированной постпрандиальной гипергликемии и повышением почечного порога для глюкозы. В пожилом возрасте человек может быть социально изолирован, недостаточно материально обеспечен и иметь нарушение когнитивных функций. Поэтому у пожилых пациентов с СД2 необходим регулярный скрининг когнитивных нарушений, депрессии и основных гериатрических синдромов [1]. Цели лечения пожилых больных СД2 зависят от ожидаемой продолжительности жизни пациента, коморбидной патологии, преимущественно со стороны сердечно-сосудистой системы, риска гипогликемических состояний, сохранности когнитивных функций (наличия старческой астении, деменции), категории функциональной активности [1]. В таблице 1 представлен алгоритм индивидуализированного выбора целей терапии при СД в пожилом возрасте по уровню гликированного гемоглобина (HbA1c).

Стоит помнить, что даже в пожилом возрасте ожидаемая продолжительность жизни может быть достаточно высокой и в этих случаях не следует до-

Таблица 1. Алгоритм индивидуализированного выбора целей терапии при сахарном диабете в пожилом возрасте по уровню гликированного гемоглобина (HbA1c)

Клинические характеристики/ риски	Категории пациентов			
	Пожилой/старческий возраст			
	Функционально независимые	Функционально зависимые		
		Без старческой астении и/или деменции	Старческая астения и/или деменция	Завершающий этап жизни
Нет АССЗ и/или риска тяжелой гипогликемии	7,5%	<8,0%	<8,5%	Избегать гипогликемий и симптомов гипергликемии
Есть АССЗ и/или риск тяжелой гипогликемии	<8,0%			
При низкой ожидаемой продолжительности жизни (<5 лет) цели лечения могут быть менее строгими				

Примечание: АССЗ – атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания.

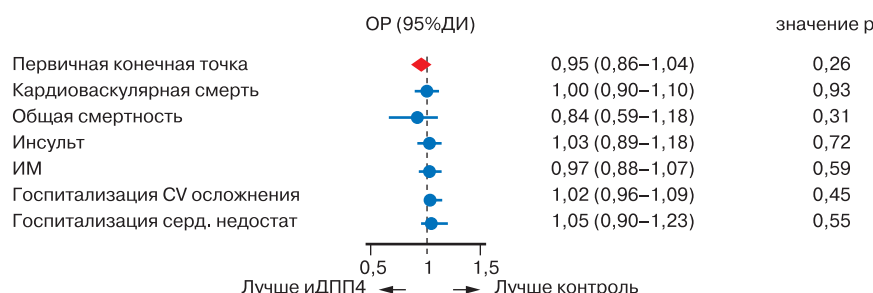


Рисунок 3. Безопасность иДПП-4 в отношении кардиоваскулярных событий [19]. ИМ – инфаркт миокарда.

пускать завышения индивидуальных целей лечения. При хорошем общем состоянии здоровья у некоторых пожилых пациентов с СД2 могут быть избраны более низкие индивидуальные целевые уровни HbA1c. Кроме того, необходимо учитывать, что в пожилом возрасте значимо чаще встречаются состояния, при которых уровень HbA1c может быть искажен (например, анемия и хроническая болезнь почек). Также пожилых людей с СД2 можно также разделить на две преобладающие категории: те, кто приобретает это заболевание в среднем возрасте, и те, кто заболевают СД2 в более позднем возрасте (т.е. диабет среднего возраста и диабет пожилого возраста) [3]. У подавляющего большинства пожилых пациентов СД2 дебютирует именно в среднем возрасте. Эти пациенты страдают от большего бремени микрососудистых заболеваний и имеют более высокий риск гипогликемических реакций.

Доказательная база применения иДПП-4, включая пожилых пациентов

На сегодняшний день можно уверенно утверждать, что иДПП-4 заняли одно из ключевых мест в стратегии терапии СД2 у пожилых больных. Хорошая переносимость, сердечно-сосудистая безопасность, низкий риск гипогликемии (даже в сочетании с базальным инсулином) и возможность назначения при тяжелой почечной недостаточности сделали эту группу лекарственных средств особенно привлекательной для пожилых пациентов, особенно по сравнению с группой препаратов сульфонилмочевины (ПСМ) [12–14]. Неспоримы такие преимущества иДПП-4 перед ПСМ, как отсутствие набора веса, низкий риск гипогликемии, отсутствие необходимости в титровании дозы, допустимость приема у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, более длительное сохранение гипогликемического эффекта и преимущественная безопасность при назначении пожилым людям. В отличие от агонистов рецепторов ГПП-1 (арГПП-1) иДПП-4 характеризуются нейтральным влиянием на массу тела, что является преимуществом для хрупких, астеничных пожилых пациентов, а также применяются перорально [14]. Кроме того, дженерические препараты ситаглиптина (Асиглия®) и его фиксированная комбинация с метформином (Асиглия® Мет) значительно снизили

стоимость терапии группой иДПП-4, что особенно актуально для пожилых пациентов [15].

В отношении кардиоваскулярных событий безопасность терапии иДПП-4 подтверждена в метаанализе Liu D. et al., объединившем 157 478 пациентов с СД2. Более 76 тыс. пациентов получали иДПП-4, тогда как 81 тыс. человек была отнесена к контрольной группе. Было установлено, что в течение среднего периода наблюдения от 52 до 152 нед. первичная конечная точка (MACE, Major Adverse Cardiac Events – смерть от сердечно-сосудистых заболеваний / нефатальный инфаркт миокарда (ИМ) / нефатальный инсульт) при лечении пациентов с СД2, получающих иДПП-4, существенно не отличалась от таковой в контроле. Также в обеих группах не различались смертность от всех причин, частота госпитализации по поводу сердечно-сосудистых осложнений и сердечной недостаточности (рис. 3) [16].

Длительная эффективность в отношении сохранения гликемического контроля и нефропротективное действие ситаглиптина были продемонстрированы в 10-летнем исследовании, проведенном в Японии. В него были включены 60 пациентов с СД2 в возрасте от 20 до 75 лет со средним уровнем HbA1c 6,5–8,0%, средним уровнем креатинина <1,2 мг/дл. Все пациенты были рандомизированы в две группы терапии: 1-я группа получала ситаглиптин в составе моно- или комбинированной терапии, 2-я группа – моно- или комбинированную терапию другими сахароснижающими препаратами (контроль). В группе ситаглиптина не наблюдалось статистически достоверных отличий в динамике массы тела, ИМТ, окружности талии от исходного состояния к 5-му и 10-му годам терапии. Применение этого препарата приводило к статистически достоверному снижению уровней гликемии натощак, HbA1c, систолического артериального давления через 6 мес. терапии, далее этот эффект сохранялся на протяжении всего периода наблюдения. В группе ситаглиптина не было выявлено статистически значимых изменений в отношении показателей липидного спектра крови (триглицеридов, липопротеидов низкой и высокой плотности, общего холестерина). Также было зарегистрировано статистически достоверное снижение уровня высокочувствительного С-реактивного белка через 6 мес. терапии, которое продолжалось на протяжении всего периода

наблюдения, что свидетельствует о снижении воспаления на фоне использования препарата. Аналогичные изменения в группе контроля не отмечались. В группе лечения ситаглиптином, в отличие от контроля, наблюдалось уменьшение отношения альбумин/креатинин мочи через 6 мес. после начала приема препарата, причем этот эффект возрастал в течение всего последующего периода наблюдения. Следует также отметить, что при этом не было выявлено изменения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [17, 18].

Эффективность и безопасность комбинированной терапии ситаглиптин + метформин у пациентов с впервые выявленным СД2 изучалась в 2-летнем исследовании. В нем участники получали различные варианты стартовой терапии. Наиболее эффективной оказалась комбинированная терапия 100 мг ситаглиптина + 2000 мг метформина в сутки. Через 1 год терапии у пациентов среднее снижение уровня HbA1c от исходного составило 1,8%, к концу 2-го года (исходный уровень HbA1c – 8,6%) – 1,7%. Необходимо упомянуть и результаты программы ДИА-ДА, в которой прием фиксированной комбинации ситаглиптин + метформин вызывал выраженное снижение HbA1c (на 4,1% при исходном показателе $\geq 10,0\%$), уменьшение массы тела на 3,6 кг к 6-му месяцу терапии; кроме того, отмечалась высокая удовлетворенность такой терапией как со стороны врачей, так и пациентов с СД [17, 19–20].

Венгерские исследователи Suto G. et al. провели ретроспективное исследование, в ходе которого продемонстрировали, что добавление ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2) к иДПП-4 приводит к значительно более низким показателям общей смертности и уменьшению рисков ампутаций нижних конечностей в сравнении с заменой иДПП-4 на иНГЛТ-2 [21].

Эффективность и безопасность лечения ситаглиптином у пожилых людей с умеренно контролируемым СД2 продемонстрировало исследование STREAM [22]. В него были набраны амбулаторные пациенты с СД2 в возрасте 65–80 лет с умеренно контролируемым уровнем гликемии (HbA1c 7,4–10,4%) соблюдавшие меры по изменению образа жизни без или с одновременным приемом пероральных антидиабетических препаратов, за исключением иДПП-4 и арГПП-1 (n=176). Участники были рандомизированы в группу ситаглиптина (n=88), которая применяла это лекарственное средство в качестве начального или второго антидиабетического препарата, и контрольную группу (n=88), которая этого не делала. Целью лечения было достижение уровня HbA1c <7,4%. В исследовании изучались эффективность и безопасность терапии в течение 12-месячного периода лечения. Средний возраст участников ($\pm$ SD) составил 70,6 $\pm$ 3,9 и 71,9 $\pm$ 4,4 года в группе ситаглиптина и в контроле соответственно. Согласно анализу модели смешанных эффектов, за период лечения в группе ситаглиптина среднее снижение относительно исходного уровня глюкозы плазмы нато-

щак (ГПН) составило 27,2 мг/дл, HbA1c – 0,61%, гликированного альбумина (ГА) – 2,39% против 0,50 мг/дл (p < 0,0001), 0,29% (p < 0,01) и 0,93% (p < 0,0001) соответственно в контрольной группе. Таким образом, на фоне ситаглиптина уменьшение указанных показателей оказалось значительно более выраженным (p < 0,0001, p < 0,01 и p < 0,0001 соответственно). Использование ситаглиптина эффективно улучшало гликемический профиль без каких-либо серьезных побочных эффектов у пожилых пациентов с СД2. Кроме того, настоящее исследование показало, что лечение ситаглиптином улучшает альбуминурию у пожилых пациентов с СД2.

В другом, более раннем исследовании STRATEGY оценивались эффективность и безопасность двойной/тройной терапии на основе метформина/ситаглиптина у пожилых китайских пациентов с СД2 [23]. Это двухэтапное исследование, в котором больные СД2 с неудовлетворительным гликемическим контролем на фоне приема метформина сначала получали двойную комбинацию метформина и ситаглиптина в течение 16 нед. (n=681), а затем, если гликемический контроль не был достигнут, использовали лечение третьим дополнительным пероральным препаратом в течение еще 24 нед. (n=291). Конечной точкой эффективности служило изменение уровня HbA1c на каждой стадии, а конечной точкой безопасности – нежелательные явления с акцентом на гипогликемию. На 16-й неделе на фоне двойной комбинации сахароснижающей терапии изменение HbA1c составило -0,81% от исходного уровня, а доля пациентов, достигших целевых показателей HbA1c в <7% и <7,5%, достигла 44,9 и 67,2% соответственно. Через 24 нед. при добавлении третьего препарата наблюдалось дальнейшее среднее снижение HbA1c: на -0,6%; на 0,7% при приеме глимепирида, на 0,63% – гликлазида, на 0,51% – репаглинида и на 0,45% – акарбозы. Доля пациентов, достигших целевых значений HbA1c в <7% и <7,5%, составила 65,4 и 81,3% соответственно на протяжении всего исследования. Частота нежелательных явлений, связанных с приемом метформина/ситаглиптина, и гипогликемии составила соответственно 4,1 и 4,3% на стадии двойной терапии и 5,2% и 7,1% на этапе тройной терапии, без возникновения тяжелой гипогликемии. Таким образом, у пожилых китайских пациентов с СД2 двойная и тройная пероральная терапия на основе метформина/ситаглиптина может обеспечить клинически значимый гликемический контроль и, как правило, хорошо переносится с низкой частотой гипогликемии.

Потенциальные механизмы действия иДПП-4 на процессы сосудистого старения на клеточном уровне на примере ситаглиптина

Изменения в физиологической целостности и функциональности стенки кровеносных сосудов способствуют старению сосудистой системы, что в конечном итоге приводит к заболеваниям, связанным со старением сосудов. ИДПП-4 способны оказывать плеiotропное

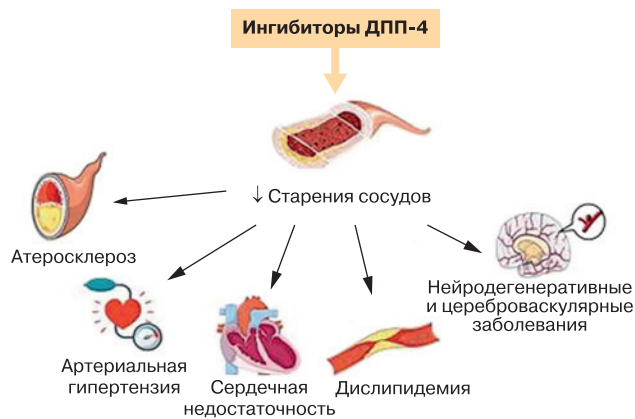


Рисунок 4. Потенциальные направления воздействия иДПП-4 на процессы сосудистого старения



Рисунок 5. Точки воздействия на клетки и ткани иДПП-4 [23]

воздействие, задерживая старение сосудов за пределами гликемического контроля (рис. 4) [24]. Основные механизмы этого класса лекарств на примере ситаглиптина приведены в таблице 2. Точки воздействия иДПП-4 на клетки и ткани представлены на рисунке 5.

Применение иДПП-4 при снижении функции β-клеток

На основании исследований с использованием гомеостатической модели оценки функции β-клеток (НОМА-β) и соотношения проинсулин/инсулин к инсулину (PI/IR) предполагается, что иДПП-4 обладают эффектом, сохраняющим β-клетки поджелудочной железы. По данным Lu J. et al., сочетание метформина и ситаглиптина (40,23%; 95% доверительный интервал (ДИ) 32,30–48,16%) оказалось более эффективным, чем прием ситаглиптина+ пиоглитазона (11,82%; 95% ДИ: 6,61–17,04; p=0,000) и пиоглитазона +метформина (9,81%; 95% ДИ: 1,67–17,95; p = 0,022) в улучшении НОМА-β и снижении PI/IR (-0,177; 95% ДИ: от -0,118 до -0,237; -0,080; 95% ДИ: от -0,045 до -0,114; p=0,007; -0,038; 95% ДИ: от -0,005 до 0,071; p = 0,023 соответственно). Таким образом, метформин и ситаглиптин улучшали НОМА-β и PI/IR в большей степени, чем другие комбинации лекарственных средств [25].

Согласно метаанализу Takahashi M. et al., который включал исследования за период с 1966 по 2020 гг., иДПП-4 превосходят ИНГЛТ-2, но уступают метформину по влиянию на функции β-клеток, оцениваемой только по PI/IR [26]. В исследовании Hattori S. индекс НОМА-β улучшился в группе ситаглиптина через 24 мес. и продолжал увеличиваться на протяжении всего периода наблюдения, при этом данный показатель оставался в пределах референсного диапазона в течение всего исследования. Таким образом, можно заключить, что раннее назначение ситаглиптина пациентам с СД2 способно оказывать длительное протективное воздействие на β-клетки [27].

Таблица 2. Механизмы потенциального влияния ситаглиптина на процессы сосудистого старения

Механизмы старения сосудов	Влияние ситаглиптина	Путь влияния
Эндотелиальная дисфункция	Предотвращает и устраняет	Ингибирование ФНО-α, активация β-адренергического рецептора
Пролиферация и миграция клеток эндотелия	Усиление пролиферации эндотелиальных клеток аорты	Усиливают экспрессию VEGF
Апоптоз эндотелиальных клеток	Ослабление процессов апоптоза	Сигнальные пути SDF-1α/CXCR4/Stat3
Пролиферация и миграция гладкомышечных клеток	Усиление	Предотвращение сигнального пути Akt/MAPK за счет повышения регуляции PTEN
Старение эндотелиальных клеток-предшественников	Содействие мобилизации эндотелиальных клеток-предшественников	Повышение уровня SDF-1 и ГПП-1 в плазме крови
	Увеличение количества эндотелиальных клеток-предшественников	Ось SDF-1α/CXCR4
Мононуклярное и макрофагальное старение	Рекрутинг циркулирующих моноцитов	Повышение уровня MCP-1 в сыворотке крови

Примечания: ФНО-α – фактор некроза опухоли альфа; VEGF – фактор роста эндотелия сосудов; SDF-1α – фактор, производный из стромальных клеток-1α; CXCR4 – С-Х-С хемокиновый рецептор 4 типа; Stat3 – преобразователь сигнала и активатор транскрипции 3; Akt, v-akt – гомолог вирусного онкогена тимомы мыши; MAPK – митоген-активируемая протеинкиназа; PTEN – фосфатаза и гомолог тензина удалены на десятой хромосоме; ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид-1; MCP-1 – моноцитарный хемоаттрактантный белок-1.

Место иДПП-4 в противодиабетической терапии у пожилых

Хорошо известно, что у лиц пожилого возраста предпочтение следует отдавать использованию сахароснижающих препаратов со следующими характеристиками: низкий риск гипогликемии, отсутствие нефро-, гепато- и кардиотоксичности, отсутствие опасного взаимодействия с другими препаратами, удобство применения. Препараты из группы иДПП-4 как раз соответствуют всем этим требованиям, характеризуются благоприятным профилем безопасности, в том числе в отношении развития гипогликемии, возможностью применения на любой стадии ХБП, не увеличивают массу тела, не повышают риск сердечно-сосудистых событий [1]. При интенсификации терапии с назначением базальной инсулинотерапии продолжение приема ситаглиптина, по сравнению с прекращением, вызвало клинически значимо большее снижение HbA1c без увеличения гипогликемии, что особенно важно для пожилой категории пациентов [28].

Важно подчеркнуть, что достаточно часто у пожилых пациентов сахароснижающая терапия может быть избыточной, что повышает вероятность гипогликемий. В этом случае возможен депрескрайбинг лечения, особенно у пациентов с достигнутым в рамках индивидуальной цели уровнем HbA1c. Депрескрайбинг может быть осуществлен посредством трех сце-

нариев: уменьшением дозы получаемых препаратов, переводом на препарат с низким риском гипогликемий или отменой медикаментозной терапии. Ввиду своей эффективности, безопасности и потенциальных плейотропных эффектов иДПП-4 оптимальны в качестве замены инъекциям болюсного инсулина и/или ПСМ у пожилых. Разные дозировки иДПП-4 позволяют скорректировать (уменьшить) суточную дозу этих лекарств. Например, ситаглиптин представлен в 3 дозах — 25, 50 и 100 мг.

иДПП-4 пока остаются препаратами резервного/второго выбора при назначении первоначальной монотерапии СД2 [1]. Чаще всего они применяются в сочетании с модификацией образа жизни и в комбинации с другими классами сахароснижающих средств. Однако в случае наличия непереносимости или противопоказаний к приему метформина (например, при ХБП) иДПП-4 могут быть отличным вариантом как в монотерапии, так и в комбинациях. Кроме того, иДПП-4 входят в состав готовых комбинированных препаратов в сочетаниях с метформином, пиоглитазоном и ИНГЛТ-2, что значительно повышает приверженность к терапии, особенно у пожилых пациентов в условиях полипрагмазии. Европейские ученые отмечают, что в реальной клинической практике продолжает преобладать назначение комбинации инсулина и ПСМ пожилым пациентам, тогда как стратегическая цель



Асиглия® ситаглиптин 100 мг

Асиглия® Мет

метформин + ситаглиптин 1000 мг + 50 мг

Показания к применению:

Препарат Асиглия® показан к применению у взрослых пациентов (от 18 лет) с сахарным диабетом 2 типа в качестве монотерапии и в комбинированной терапии с метформином/с производными сульфонилмочевины/с агонистами PPAR-γ (тиазолидиндиоами)/с инсулином¹.

Препарат Асиглия® Мет показан к применению у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2 типа от 18 лет и старше в качестве монотерапии и в комбинированной терапии с производными сульфонилмочевины/с тиазолидиндиоами/с инсулином².



* Под простотой понимается рекомендованный режим приема ситаглиптина: 1 таблетка 100 мг 1 раз в сутки, независимо от приема пищи (согласно инструкции по медицинскому применению препарата Асиглия®).

Источники информации: 1. Инструкция по медицинскому применению препарата Асиглия®. 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Асиглия® Мет.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников
Заказчик размещения рекламы ООО «КРКА ФАРМА»
125212, г. Москва, Головинское шоссе, дом 5, корпус 1
Тел.: (495) 981-10-95, факс: (495) 981-10-91
E-mail: info.ru@krka.biz, www.krka.ru

www.krka.ru

KRKA

в лечении этой категории лиц — поддержание целевого уровня глюкозы крови с минимизацией риска гипогликемий и за счет этого сохранение высокого качества жизни. Согласно их данным, выбор в пользу ИДПП-4 за период наблюдения в течение 4 лет не только улучшал гликемический контроль у пожилых пациентов, но и позволял достичь этой цели безопасно и с повышением качества жизни (по оценке самих больных и их родственников) [29].

Комбинация ИДПП-4 + метформин на старте терапии СД2 имеет преимущества в плане долгосрочного гликемического контроля (сохранение инсулиносекретирующей функции) [1]. Известно, что раннее назначение комбинированной терапии ситаглиптин + метформин является патогенетически обоснованным, воздействующим на несколько звеньев патогенеза СД2 — дисфункцию β -клеток, гиперпродукцию глюкогена α -клетками, инсулинорезистентность. Помимо этого, терапия, включающая ситаглиптин, способна оказывать длительное (в течение 10 лет) нефропротективное и протективное воздействие на β -клетки. Таким образом, ИДПП-4 могут быть назначены в самом дебюте СД2 вне зависимости от возраста пациента и сохранять свою эффективность и безопасность при достижении больным пожилого возраста на всех этапах лечения как при интенсификации противодиабетической терапии, так и при необходимости депрескрайбинга.

Как показывает практика, во всем мире ПСМ продолжают занимать одну из ведущих позиций по частоте назначения. Однако 18-летний опыт использования ИДПП-4 демонстрирует их эталонную безопасность и удовлетворительную гипогликемическую способность, что особенно важно для коморбидных пациентов, в том числе пожилого возраста. В отличие от ПСМ, ИДПП-4 имеют нейтральное влияние на массу тела и значительно меньший риск гипогликемии. Кроме того, несколько клинических испытаний показали снижение уровня HbA1c без повышения риска гипогликемии при добавлении ИДПП-4 к базальной инсулинотерапии [28]. По данным метаанализа K.Chen et al. с включением результатов долгосрочных клинических испытаний, влияние ИДПП-4 на уровни HbA1c у пациентов с СД2 может ослабевать в течение второго года лечения. Однако прямое сравнение «гликемической долговечности» с ПСМ достоверно продемонстрировало, что в период с 24-й по 104-й неделю терапии на фоне приема ИДПП-4 наблюдался менее выраженный рост уровня HbA1c — в среднем на 0,16% ($p < 0,001$). Полученные данные позволяют говорить о более долговечном гликемическом ответе на ИДПП-4 по сравнению с ПСМ при терапии продолжительностью более 2 лет [14]. Одним из главных преимуществ ИДПП-4 является возможность их назначения даже пациентам с терминальной почечной недостаточностью, что немаловажно и для пожилых больных с прогрессирующим снижением СКФ [1].

Также менее строгий целевой гликемический контроль у пожилых пациентов позволяет интенсифицировать лечение путем перехода с двойной на тройную комбинацию сахароснижающих препаратов без инициации инсулинотерапии (когда до достижения цели необходимо снизить HbA1c менее чем на 2,5%). Таким образом, даже если пациент изначально получал комбинацию метформина с любым другим препаратом (кроме инкретиновых), на этапе интенсификации добавление ИДПП-4 позволит улучшить гликемический контроль, но с минимальным риском гипогликемии, что крайне существенно для пожилых лиц.

Заключение

За последнее десятилетие стратегия терапии СД2 полностью переориентировалась от глюкозоцентричного принципа к целостному подходу, который, помимо прочего, учитывает контроль веса и органопroteкцию. ИДПП-4 — это пероральные средства, которые используются для лечения СД2 в течение более 15 лет. Они характеризуются превосходным профилем безопасности, в том числе низким риском гипогликемии и хорошей переносимостью. Доступная стоимость, пероральный путь введения, множество потенциальных плейотропных эффектов при оптимальном сочетании эффективности и безопасности позволяет рассматривать ИДПП-4 как сахароснижающие препараты первой линии наряду с метформином у пожилых пациентов. Исследование STREAM убедительно продемонстрировало, что лечение ситаглиптином эффективно улучшало гликемический профиль без каких-либо серьезных побочных эффектов, включая развитие гипогликемии у пожилых пациентов с СД2. Таким образом, ситаглиптин можно рассматривать как идеального кандидата для достижения лучшего гликемического контроля у пожилых людей с СД2, которые имеют стойкую гипергликемию, несмотря на проводимую противодиабетическую терапию без препаратов на основе ГПП-1.

Подводя итог, стоит обратить внимание на тот факт, что интенсивное лечение СД2 на ранних стадиях заболевания оказывает существенное влияние на предотвращение долгосрочных осложнений заболевания, даже если гликемический контроль со временем ухудшается. ИДПП-4 являются отличным выбором для пожилых лиц с дебютом СД2 в качестве ранней комбинированной терапии. Также они хорошо подходят и для пациентов с длительным стажем диабета, в том числе пожилого возраста. Препараты этого класса могут служить эффективной альтернативой монотерапии метформином при его непереносимости или в качестве дополнительных средств второй линии в случае, когда уровень глюкозы в крови неоптимален. Если пациент изначально получал комбинацию метформина с любым другим препаратом (кроме инкретиновых), на этапе

интенсификации добавление иДПП-4 позволит улучшить гликемический контроль, но с минимальным риском гипогликемии, что крайне важно для пожилых больных. Немаловажно и то, что с каждым годом появляется все больше данных о благоприятном влиянии иДПП-4 на патогенетические процессы сосудистого старения.

Таким образом, иДПП-4 могут рассматриваться как группа противодиабетических средств, которая в отсутствие противопоказаний может эффективно и безопасно сопровождать пациента с СД2 с момента дебюта заболевания (либо первого этапа интенсификации терапии) и всю его жизнь или до появления потребности в добавлении болюсной инсулинотерапии.

Литература/References

- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. с соавт. (2023). Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й выпуск. Сахарный диабет. 2023; 26(2S): 1–157. doi: 10.14341/DM13042.
- International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation. 2021. Available from: <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/> (date of access – 01.11.2024).
- Bradley D, Hsueh W. Type 2 diabetes in the elderly: Challenges in a unique patient population. *J Geriatr Med Gerontol*. 2016; 2(2): 14. doi: 10.23937/2469-5858/1510014.
- Gray N, Picone G, Sloan F, Yashkin A. Relation between BMI and diabetes mellitus and its complications among US older adults. *South Med J*. 2015; 108(1): 29–36. doi: 10.14423/SMJ.0000000000000214.
- de Rezende LF, Rey-Lopez JP, Matsudo VK, do Carmo Luiz O. Sedentary behavior and health outcomes among older adults: a systematic review. *BMC Public Health*. 2014; 14: 333. doi: 10.1186/1471-2458-14-333.
- Ryan AS. Insulin resistance with aging: effects of diet and exercise. *Sports Med*. 2000; 30(5): 327–46. doi: 10.2165/00007256-200030050-00002.
- Imbeault P, Prins JB, Stolic M et al. Aging per se does not influence glucose homeostasis: In vivo and in vitro evidence. *Diabetes Care*. 2003; 26(2): 480–84. doi: 10.2337/diacare.26.2.480.
- Scheen AJ. Diabetes mellitus in the elderly: insulin resistance and/or impaired insulin secretion? *Diabetes Metab*. 2005; 31 Spec No 2: 5S27–34. doi: 10.1016/s1262-3636(05)73649-1.
- Benedict C, Brooks SJ, Kullberg J et al. Impaired insulin sensitivity as indexed by the HOMA score is associated with deficits in verbal fluency and temporal lobe gray matter volume in the elderly. *Diabetes Care*. 2012; 35(3): 488–94. doi: 10.2337/dc11-2075.
- Deacon CF. Physiology and pharmacology of DPP-4 in glucose homeostasis and the treatment of type 2 diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019; 10: 80. doi: 10.3389/fendo.2019.00080.
- de Jesus Garduno-Garcia J, Gastaldelli A, DeFronzo RA et al. Older subjects with β -cell dysfunction have an accentuated incretin release. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018; 103(7): 2613–19. doi: 10.1210/clinem.2018-00260.
- Liatis S, Dafoulas GE, Kani C et al. The prevalence and treatment patterns of diabetes in the Greek population based on real-world data from the nation-wide prescription database. *Diabetes Res. Clin. Pract*. 2016; 118: 162–67. doi: 10.1016/j.diabres.2016.06.018.
- Schott G, Martinez YV, Ediriweera de Silva RE et al. Effectiveness and safety of di-peptidyl peptidase 4 inhibitors in the management of type 2 diabetes in older adults: A systematic review and development of recommendations to reduce inappropriate prescribing. *BMC Geriatr*. 2017; 17(Suppl 1): 226. doi: 10.1186/s12877-017-0571-8.
- Демидова Т.Ю., Скуридина, Д.В. (2021). Роль ингибиторов дипептидилпептидазы-4 в управлении сахарным диабетом 2 типа. *РМЖ*. 2021; 29(2): 31–36.
- Шестакова М.В., Варапова Г.Р., Викулова О.К. с соавт. Национальный Совет Экспертов: место ингибиторов ДПП-4 в лечении пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *Сахарный диабет*. 2023; 26(6): 619–625. doi: 10.14341/DM13110.
- Liu D, Jin B, Chen W et al. Dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitors and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM): A systematic review and meta-analysis. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2019; 20(1): 15. doi: 10.1186/s40360-019-0293-y.
- Терехова А.Л. Ситаглиптин с позиции современной клинической практики. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2023; 12(3): 54–57. doi: 10.33029/2304-9529-2023-12-3-54-57.
- Hattori S. Ten-year follow-up of sitagliptin treatment in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr*. 2021; 13(1): 117. doi: 10.1186/s13098-021-00735-3.
- Williams-Herman D, Johnson J, Teng R et al. Efficacy and safety of sitagliptin and metformin as initial combination therapy and as monotherapy over 2 years in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2010; 12(5): 442–51. doi: 10.1111/j.1463-1326.2010.01204.x.
- Шестакова М.В. Опыт применения ситаглиптина (первого ингибитора ДПП-4) в лечении сахарного диабета 2-го типа в Российской Федерации: результаты наблюдательной программы «Диа-Да». *Сахарный диабет*. 2010; (3): 57–60.
- Suto G, Molnar GA, Roksztin G et al. Risk of morbidity and mortality in patients with type 2 diabetes treated with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor and/or dipeptidyl peptidase-4 inhibitor: A nationwide study. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2021; 9(1): e001765. doi: 10.1136/bmjdr-2020-001765.
- Nagao M, Sasaki J, Sugihara H et al.; STREAM Study Investigators. Efficacy and safety of sitagliptin treatment in older adults with moderately controlled type 2 diabetes: The STREAM study. *Sci Rep*. 2023; 13(1): 134. doi: 10.1038/s41598-022-27301-9.
- Liu X, Wang L, Xing Y et al. Efficacy and safety of metformin and sitagliptin-based dual and triple therapy in elderly Chinese patients with type 2 diabetes: Sub-group analysis of STRATEGY study. *J Diabetes Investig*. 2020; 11(6): 1532–41. doi: 10.1111/jdi.13277.
- Cao F, Wu K, Zhu YZ, Bao ZW. Roles and mechanisms of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in vascular aging. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021; 12: 731273. doi: 10.3389/fendo.2021.731273.
- Lu J, Zang J, Li H. Impact of three oral antidiabetic drugs on markers of β -cell function in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis. *PLoS One*. 2013; 8(10): e76713. doi: 10.1371/journal.pone.0076713.
- Takahashi M, Shibasaki M, Echizen H, Kushiya A. Comparisons between dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and other classes of hypoglycemic drugs using two distinct biomarkers of pancreatic beta-cell function: A meta-analysis. *PLoS One*. 2020; 15(7): e0236603. doi: 10.1371/journal.pone.0236603.
- Hattori S. Ten-year follow-up of sitagliptin treatment in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr*. 2021; 13(1): 117. doi: 10.1186/s13098-021-00735-3.
- Roussel R, Duran-Garcia S, Zhang Y et al. Double-blind, randomized clinical trial comparing the efficacy and safety of continuing or discontinuing the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin when initiating insulin glargine therapy in patients with type 2 diabetes: The CompoSIT-I study. *Diabetes Obes Metab*. 2019; 21(4): 781–90. doi: 10.1111/dom.13574.
- Boccardi V, Mecocci P. DPP-4 inhibitors: meeting the needs of the very old population. *Acta Diabetol*. 2019; 56(7): 819. doi: 10.1007/s00592-019-01329-2.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

*Скуридина Дарья Викторовна – ассистент кафедры эндокринологии ИКМ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. ORCID: 0000-0002-6899-4457; e-mail: shurpesha@mail.ru. Демидова Татьяна Юльевна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии ИКМ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. ORCID: 0000-0001-6385-540X; e-mail: t.y.demidova@gmail.com

Измайлова Марьям Ярагиевна – ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России. ORCID: 0000-0002-1385-0245; e-mail: maremizm@gmail.com

*Автор, ответственный за переписку: shurpesha@mail.ru

Рукопись получена 29.08.2024. Рецензия получена 21.09.2024. Принята к публикации 27.09.2024.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

*Daria V. Skuridina – Assistant, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0002-6899-4457; e-mail: shurpesha@mail.ru

Tatyana Yu. Demidova – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0001-6385-540X; e-mail: t.y.demidova@gmail.com
Maryam Y. Izmailova – assistant at the Department of Endocrinology of the Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow Russia. ORCID: 0000-0002-1385-0245; e-mail: maremizm@gmail.com

*Corresponding author: shurpesha@mail.ru

Received: 29.08.2024. Revision Received: 21.09.2024. Accepted: 27.09.2024.