

# Преимущества агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 в лечении пациентов с сахарным диабетом 2-го типа

Т.Ю. Демидова, В.В. Титова<sup>✉</sup>, М.Я. Измайлова

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

## Аннотация

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) являются эффективным средством лечения пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД 2), в основном благодаря увеличению секреции инсулина и подавлению высвобождения глюкагона за счет стимуляции соответствующих рецепторов. Принимая во внимание их положительное влияние на основные сердечно-сосудистые события, препараты данной группы с доказанными кардиопротективными эффектами рекомендованы для пациентов с СД 2 и клиническими сердечно-сосудистыми заболеваниями и их множественными факторами риска. В данной статье мы представляем обзор текущих клинических исследований, касающихся клинической эффективности и безопасности применения арГПП-1, и обсуждаем текущие перспективы применения арГПП-1 для лечения пациентов с СД 2.

**Ключевые слова:** агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, сахарный диабет 2-го типа, сердечно-сосудистые исходы

**Для цитирования:** Демидова Т.Ю., Титова В.В., Измайлова М.Я. Преимущества агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 в лечении пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Терапевтический архив. 2023;95(10):876–880. DOI: 10.26442/00403660.2023.10.202425 © ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

## Advantages of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus: A review

Tatiana Yu. Demidova, Victoria V. Titova<sup>✉</sup>, Maryam Ya. Izmaylova

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

## Abstract

Glucagon-like peptide-1 receptor agonists (arGLP1) are an effective treatment for patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM), mainly due to increasing insulin secretion and suppressing glucagon release by stimulating the respective receptors. Taking into account their positive effect on major cardiovascular events, drugs in this group with proven cardioprotective effects are recommended for patients with T2DM and clinical cardiovascular diseases or multiple cardiovascular risk factors. In this paper, we present an overview of current clinical studies on the clinical efficacy and safety of arGLP1 and discuss current prospects for arGLP1 as a therapy for patients with T2DM.

**Keywords:** glucagon-like peptide-1 receptor agonists, type 2 diabetes mellitus, cardiovascular outcomes

**For citation:** Demidova TYu, Titova VV, Izmaylova MYa. Advantages of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus: A review. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2023;95(10):876–880. DOI: 10.26442/00403660.2023.10.202425

## Введение

За последние два десятилетия разработаны и успешно внедрены новые сахароснижающие препараты, включая лекарственные препараты на основе инкретиннов, состоящие из двух различных классов: ингибиторов дипептидилпептидазы-4 и агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1).

Глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) представляет собой пептидный гормон, продуцируемый энтероэндокринными L-клетками в терминальном отделе подвздошной и толстой кишки в ответ на прием пищи, а также популяцией нейронов в солитарном ядре ствола головного мозга [1, 2]. ГПП-1 совместно с другим инкретиновым гормоном – глюкозозависимым инсулиноподобным поли-

пептидом (ГИП) стимулирует глюкозозависимую секрецию инсулина. Около 50–70% секреции инсулина после перорального поступления глюкозы связано с действием секретируемых кишечником ГИП и ГПП-1 на эндокринные клетки поджелудочной железы, что определяет «инкретиновый эффект». ГИП и ГПП-1 улучшают гомеостаз глюкозы благодаря увеличению секреции инсулина, кроме того, ГПП-1 вызывает дополнительное снижение уровня глюкозы за счет задержки опорожнения желудка и ингибирования секреции глюкагона глюкозозависимым образом.

АрГПП-1 улучшают гликемический контроль подобно эндогенному ГПП-1, стимулируя глюкозозависимую секрецию инсулина, подавляя секрецию глюкагона, замедляя опорожнение желудка и снижая потребление пищи за счет

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Титова Виктория Викторовна – ассистент каф. эндокринологии лечебного фак-та. E-mail: meteora-vica@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8684-6095

<sup>✉</sup>Victoria V. Titova. E-mail: meteora-vica@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8684-6095

Демидова Татьяна Юльевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. эндокринологии лечебного фак-та. ORCID: 0000-0001-6385-540X

Tatiana Yu. Demidova. ORCID: 0000-0001-6385-540X

Измайлова Мария Ярагиевна – ассистент каф. эндокринологии лечебного фак-та. ORCID: 0000-0002-1385-0245

Maryam Ya. Izmaylova. ORCID: 0000-0002-1385-0245

прямого действия на центры насыщения и голода в гипоталамусе, что приводит к снижению массы тела [3].

Проведенные исследования по изучению сердечно-сосудистой безопасности [4–8], а также выполненные метаанализы показали положительное влияние арГПП-1 на сердечно-сосудистые и почечные исходы [9, 10]. В свете этих данных рекомендации по лечению пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД 2) и установленным атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием (ССЗ), а также пациентов с высоким риском развития атеросклеротических ССЗ или больших хронической болезни почек предлагают рассмотреть возможность назначения арГПП-1 [11]. Однако однородность эффективности или безопасности для пациентов с СД 2 среди арГПП-1 остается не до конца определенной.

### Клиническая эффективность

Клинические испытания показали, что арГПП-1 эффективно снижает уровень глюкозы и гликированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ) в крови при СД 2 по сравнению с плацебо. Лечение дулаглутидом связано с большим снижением  $HbA_{1c}$  и глюкозы плазмы натощак (0,51% и 1,04 ммоль/л) по сравнению с эксенатидом короткого действия, за ним следовали лираглутид (0,45%, 0,93 ммоль/л) и эксенатид 1 раз в неделю (0,38% и 0,85 ммоль/л); аналогичное снижение обнаружено при сравнении этих трех препаратов с ликсисенатидом [12]. Терапия арГПП-1 способствует снижению массы тела у пациентов с ожирением и СД 2 [13–15]. Метаанализ 25 исследований пациентов с избыточной массой тела или ожирением, с СД 2 или без него, получавших эксенатид или лираглутид в высокой дозе, показал среднее значение снижения массы тела на 2,7% от исходной массы тела по сравнению с контролем [16]. Семаглутид подкожно, пероральный семаглутид, эксенатид короткого действия и лираглутид оказались наиболее эффективными в снижении массы тела и систолического артериального давления (САД) [17]. Эксенатид совместно с изменением образа жизни (дефицит 600 ккал в день и физическая активность не менее 2,5 ч в неделю) приводил к большей потере массы тела, чем программа изменения образа жизни и плацебо (-6,2±0,5 кг против -4,0±0,5 кг) [18]. У пациентов с СД 2, плохо контролируемым на фоне монотерапии метформином или препаратами сульфаниламочевин, при назначении эксенатида наблюдается прогрессивная дозозависимая потеря массы тела (-2,8 и -1,6±0,3 кг соответственно) по сравнению с плацебо [19, 20].

### Влияние на сердечно-сосудистую систему

Сердечно-сосудистая безопасность арГПП-1 оценивалась в нескольких рандомизированных клинических исследованиях. В исследовании применения ликсисенатида ELIXA с участием 6068 пациентов, недавно госпитализированных по поводу острого коронарного синдрома, изменения риска сердечно-сосудистых событий не произошло [21]. Исследование по влиянию эксенатида на сердечно-сосудистые исходы у пациентов с СД 2 (EXSCEL) включало 14 752 пациента, 73% из которых имели ССЗ, в результате статистической значимости комбинированного показателя MACE по сравнению с плацебо не достигнуто (относительный риск – ОР 0,91; 95% доверительный интервал – ДИ 0,83–1,00;  $p=0,06$ ) [22].

В рандомизированном исследовании LEADER на 9340 пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых событий (81% с установленным ССЗ) лираглутид снижал риск комбинированного первичного исхода – сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда или инсульта –

на 13% (13,0% против 14,9%; ОР 0,87; 95% ДИ 0,78–0,97). Отмечено направленное последовательное влияние на смертность от ССЗ (4,7% против 6,0%; ОР 0,78; 95% ДИ 0,66–0,93), инфаркт миокарда (ОР 0,86; 95% ДИ 0,73–1,00;  $p=0,046$ ) и инсульт (ОР 0,86; 95% ДИ 0,71–1,06). Не наблюдалось существенной разницы в частоте госпитализаций по поводу сердечной недостаточности при применении лираглутида по сравнению с плацебо (4,7% против 5,3%; ОР 0,87; 95% ДИ 0,73–1,05).

В исследовании SUSTAIN-6 на 3297 пациентов с СД 2 с высоким риском ССЗ (61% с установленным заболеванием коронарных артерий) лечение семаглутидом снижало комбинированный первичный исход времени до смерти от ССЗ, нефатального инфаркта миокарда или нефатального инсульта (6,6% против 8,9%; ОР 0,74; 95% ДИ 0,58–0,95). Не выявлено различий в смертности от ССЗ (2,7% против 2,8%; ОР 0,98; 95% ДИ 0,65–1,48), а снижение первичной конечной точки обусловлено различиями в частоте инфаркта миокарда (2,9% против 3,9%; ОР 0,74; 95% ДИ 0,51–1,08) и инсульта (1,6% против 2,7%; ОР 0,61; 95% ДИ 0,38–0,99). Статистически значимых различий в частоте госпитализаций по поводу сердечной недостаточности при лечении семаглутидом не наблюдалось (3,6% против 3,3%; частота сердечных сокращений 1,11; 95% ДИ 0,77–1,61) [5].

В долгосрочном исследовании REWIND проводилось изучение влияния дулаглутидом на сердечно-сосудистые исходы, результатом которого стало значительное снижение риска развития серьезных сердечно-сосудистых осложнений на терапии дулаглутидом по сравнению с плацебо. В группах пациентов, получавших дулаглутид, как имеющих ССЗ, так и с наличием факторов риска, но без диагностированного ССЗ, частота развития серьезных сердечно-сосудистых осложнений (смерть по причине сердечно-сосудистой патологии, инфаркт миокарда без смертельного исхода, инсульт без смертельного исхода) не различалась и оказалась значимо ниже, чем у пациентов в группе плацебо (ОР 0,88, 95% ДИ 0,79–0,99;  $p=0,026$ ) [7].

Возможно, разные результаты исследований сердечно-сосудистой безопасности связаны с различием в фармакологии соответствующих препаратов. Так, ликсисенатид и эксенатид имеют более короткую продолжительность действия, чем лираглутид и семаглутид [25]. С другой стороны, различия в дизайне и продолжительности исследования, профиле риска для пациентов и размере исследования также могут влиять на результаты. Исследование REWIND имело ряд отличий от таковых в классе арГПП-1, а именно: соотношение мужчин и женщин являлось практически равным (46,3% составили женщины), 69% пациентов, включенных в исследование REWIND, имели множественные факторы риска ССЗ, и лишь у 31% пациентов диагностированы ССЗ, среднее исходное значение  $HbA_{1c}$  соответствовало 7,3%, а также это – самое длительное исследование, медиана продолжительности которого составила 5,4 года. Данные характеристики пациентов наиболее близко отражают популяцию пациентов с СД 2 в реальной клинической практике и позволяющая оценивать эффективность препарата дулаглутид в первичной и вторичной профилактике макрососудистых осложнений при СД 2. С другой стороны, значительное снижение частоты сердечно-сосудистых событий происходило при тех видах лечения, которые индуцировали наибольшее снижение уровня  $HbA_{1c}$ , массы тела и САД. Возможно, более низкий риск гипогликемических эпизодов, в том числе тяжелых, также мог влиять на исходы, например, при применении лираглутида наблюдалось снижение риска гипогликемии и положительное влияние на MACE [4].

По данным крупного метаанализа исследований арГПП-1 у пациентов с СД 2, арГПП-1 снижают МАСЕ на 14% (ОР 0,86; 95% ДИ 0,80–0,93;  $p < 0,0001$ ) и каждый из его отдельных компонентов – риск сердечно-сосудистой смерти (ОР 0,87; 95% ДИ 0,80–0,94;  $p = 0,0010$ ), фатального или нефатального инфаркта миокарда (ОР 0,90; 95% ДИ 0,83–0,98;  $p = 0,020$ ), инсульта (ОР 0,83; 0,76–0,92;  $p = 0,0002$ ) по сравнению с плацебо [26]. В данном метаанализе убедительно демонстрируется, что преимущества МАСЕ не зависят от структурной основы арГПП-1 [26]. Также применение арГПП-1 снижает риск смерти от любой причины на 12% (ОР 0,88; 95% ДИ 0,82–0,94;  $p = 0,0001$ ), риск госпитализации по поводу сердечной недостаточности – на 11% (ОР 0,89; 0,82–0,98;  $p = 0,013$ ) по сравнению с плацебо [27]. В зависимости от наличия ССЗ на исходном уровне лечение арГПП-1 ассоциировалось со снижением риска МАСЕ на 16 и 6% у пациентов с предшествующим ССЗ или без него соответственно, но без статистически значимого различия между подгруппами [28].

Кардиопротективные преимущества арГПП-1 могут быть частично опосредованы их влиянием на уровень  $HbA_{1c}$ , артериальное давление и другие общепринятые факторы сердечно-сосудистого риска [3, 29]; метарегрессионный анализ показал линейную зависимость между степенью снижения уровня  $HbA_{1c}$  и риском МАСЕ или инсульта при лечении арГПП-1 [30]. Другие возможные механизмы включают противовоспалительные, антифибротические, антиатеросклеротические, сосудорасширяющие и иные гемодинамические эффекты [31, 32].

### Влияние арГПП-1 на почечные исходы

В исследовании AWARD-7 эффективность дулаглутида протестирована на 577 пациентах с СД 2 и хроническим заболеванием почек средней и тяжелой степени (средняя расчетная скорость клубочковой фильтрации – рСКФ – 38 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>); 29% пациентов имели микроальбуминурию ( $\geq 30$  мг/г и  $< 300$  мг/г) и 46% – макроальбуминурию ( $\geq 300$  мг/г) [33]. Исследование показало, что дулаглутид более эффективен, чем инсулин гларгин, в замедлении снижения функции почек (-0,7 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> против -3,3 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), особенно у пациентов с макроальбуминурией (-5,5 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в группе, получавшей инсулин гларгин, по сравнению с -0,7 мл/мин/1,73 и -0,5 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в группах дулаглутида 0,75 и 1,5 мг). Обнаружено, что высокие дозы дулаглутида имеют меньший риск достижения комбинированной конечной точки почечной недостаточности или снижения рСКФ  $> 40\%$  по сравнению с инсулином гларгином (5,2% против 10,8%;  $p = 0,038$ ), особенно у участников с макроальбуминурией (ОР 0,25; 95% ДИ 0,10–0,68;  $p = 0,006$ ). Исследование REWIND показало, что дулаглутид оказывает защитное действие на почки у пациентов без диабетического заболевания почек или с ранней стадией диабетической болезни почек (17% против 20%;  $p = 0,0004$ ) [34]. ОР для снижения рСКФ на 40 или 50% составили 0,70 (95% ДИ 0,57–0,85;  $p = 0,0004$ ) и 0,56 (95% ДИ 0,41–0,76;  $p = 0,0002$ ) в группе дулаглутида по сравнению с плацебо соответственно.

Исследование LEADER показало, что лечение лираглутидом связано с уменьшением частоты исходов заболеваний почек у пациентов с СД 2 и высоким сердечно-сосудистым риском [4], в то время как небольшое исследование показало, что лираглутид сохраняет функцию почек и снижает альбуминурию [35], но исследование LIRA-RENAL не подтвердило положительного эффекта в замедлении снижения функции почек [36].

Исследование ELIXA показало, что применение ликсисенатида связано со снижением риска макроальбуминурии и прогрессирования альбуминурии у пациентов с макроальбуминурией [21].

Частота возникновения или прогрессирования нефропатии при терапии семаглутидом, по данным исследования SUSTAIN, оказалась ниже, чем в группе, получавшей плацебо (ОР 0,64, 95% ДИ 0,46–0,88;  $p = 0,005$ ). Это открытие в значительной степени обусловлено снижением частоты впервые выявленной макроальбуминурии в группе семаглутида. Ретроспективный анализ клинических испытаний показал, что семаглутид последовательно снижает уровень альбуминурии по сравнению с плацебо, причем наибольшее снижение наблюдалось в подгруппах с микроальбуминурией и макроальбуминурией [37].

В скорректированном анализе применение эксенатида длительного действия приводило к значительному снижению почечных осложнений, таких как снижение рСКФ на 40%, почечная смерть, терминальная почечная недостаточность и риск развития новых случаев макроальбуминурии (ОР 0,85, 95% ДИ 0,73–0,98;  $p = 0,027$ ) [38]. В *posthoc*-анализе исследования EXSCEL лечение эксенатидом пролонгированного действия снижало экскрецию альбумина с мочой, приводило к замедлению темпа снижения рСКФ у пациентов с повышенным исходно уровнем альбумина в моче по сравнению с плацебо, что свидетельствует о том, что эксенатид снижает уровень альбумина в моче и стабилизирует темп снижения рСКФ, особенно у пациентов с повышенным исходно соотношением альбумин/креатинин в моче [39].

Защитное действие инкретиновой терапии на почки может включать несколько основных путей – преимущественно улучшение гликемического контроля и ингибирование иммунных и воспалительных реакций. Кроме того, арГПП-1 модулируют натрийурез и диурез, тем самым влияя на гомеостаз натрия в почках.

### АрГПП-1 и ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа

Сахароснижающие препараты из группы ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2) наряду с арГПП-1 демонстрируют снижение массы тела, улучшение уровня липидов в крови, нефропротекцию и снижение риска ССЗ [40, 41]. В метаанализе, сравнивавшем терапию иНГЛТ-2 и арГПП-1, риск МАСЕ на фоне приема иНГЛТ-2 составил 0,82 (0,73; 0,92), арГПП-1 – 0,93 (0,81; 1,06), а при комбинации иНГЛТ-2 с арГПП-1 – 0,70 (0,50; 0,98). Соответствующие данные для сердечной недостаточности: иНГЛТ-2 – 0,49 (0,42; 0,58), арГПП-1 – 0,82 (0,71; 0,95) и комбинация иНГЛТ-2 и арГПП-1 – 0,43 (0,28; 0,64) [42].

По сравнению с монотерапией комбинированная терапия арГПП-1 и иНГЛТ-2 приводила к большему снижению  $HbA_{1c}$ , массы тела, уровня глюкозы плазмы натощак, уровня глюкозы через 2 ч после приема пищи, САД, индекса массы тела и холестерина липопротеинов низкой плотности. Снижение  $HbA_{1c}$ , массы тела и глюкозы плазмы натощак сохранялось более 1 года, но со временем постепенно регрессировало [43].

### АрГПП-1 и инсулин

Метаанализ исследований по сравнению эффективности и безопасности арГПП-1 с терапией базальным или двухфазным инсулином у 2782 пациентов с СД 2, недостаточно контролируемым метформином и/или препаратами

сульфонилмочевины, показал снижение  $HbA_{1c}$  на  $-0,14\%$  ( $-2$  ммоль/моль) ( $95\%$  ДИ  $-0,27--0,02$ ;  $p=003$ ), потерю массы тела на  $4,40$  кг ( $95\%$  ДИ  $-5,23--3,56$ ;  $p<0,01$ ) и более высокую глюкозу плазмы натощак  $-1,18$  ммоль/л ( $95\%$  ДИ  $0,43--1,93$ ;  $p<0,01$ ) у пациентов, получавших арГПП-1, по сравнению с инсулином. Группа арГПП-1 связана с большим снижением постпрандиальной глюкозы, чем группа инсулина. О гипогликемии сообщалось меньше в группе, получавшей арГПП-1 [ОР  $0,45$  ( $0,27$ ;  $0,76$ );  $p<0,01$ ], значимой разницы в частоте возникновения тяжелой гипогликемии не отмечено [ОР  $0,65$  ( $0,29$ ;  $1,45$ );  $p=0,29$ ] [44].

При интенсификации сахароснижающей терапии у пациентов, получающих базальный инсулин, арГПП-1 могут представлять собой более предпочтительный вариант в сравнении с прандиальным инсулином с более выраженным снижением  $HbA_{1c}$ , потерей массы тела и меньшим риском гипогликемии, что позволяет достичь большего соблюдения пациентом режима лечения с меньшим количеством ежедневных инъекций [45].

### Заключение

В клинических исследованиях применение арГПП-1 ассоциировалось с хорошим гликемическим контролем и потерей массы тела у пациентов с СД 2. Препараты этой группы эффективны в качестве монотерапии или в сочетании с различными сахароснижающими средствами. Применение арГПП-1 в сравнении с базальным инсулином имело такие преимущества, как снижение массы тела и меньший риск гипогликемии.

Лечение арГПП-1 показало клиническую эффективность и безопасность, демонстрирует снижение риска

развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД 2. Кроме того, арГПП-1, применяемые 1 раз в неделю, более удобны в использовании, и поэтому они могут являться предпочтительными для пациентов, так как с большей вероятностью будут стимулировать приверженность лечению.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

### Список сокращений

арГПП-1 – агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1  
ГИП – глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид  
ПП-1 – глюкагоноподобный пептид-1  
ДИ – доверительный интервал  
иНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа  
ОР – относительный риск

рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации  
САД – систолическое артериальное давление  
СД 2 – сахарный диабет 2-го типа  
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания  
 $HbA_{1c}$  – гликированный гемоглобин

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Moberly SP, Mather KJ, Berwick ZC, et al. Impaired cardiometabolic responses to glucagon-like peptide 1 in obesity and type 2 diabetes mellitus. *Basic Res Cardiol.* 2013;108(4):365. DOI:10.1007/s00395-013-0365-x
- Panjwani N, Mulvihill EE, Longuet C, et al. GLP-1 receptor activation indirectly reduces hepatic lipid accumulation but does not attenuate development of atherosclerosis in diabetic male ApoE(-/-) mice. *Endocrinology.* 2013;154(1):127-39. DOI:10.1210/en.2012-1937
- Nauck MA, Meier JJ, Cavender MA, et al. Cardiovascular actions and clinical outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Circulation.* 2017;136:849-70. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028136
- Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(4):311-22. DOI:10.1056/NEJMoa1603827
- Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1834-44. DOI:10.1056/NEJMoa1607141
- Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2018;392(10157):1519-29. DOI:10.1016/S0140-6736(18)32261-X
- Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2019;394(10193):121-30. DOI:10.1016/S0140-6736(19)31149-3
- Gerstein HC, Sattar N, Rosenstock J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with efglenatide in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2021;385(10):896-907. DOI:10.1056/NEJMoa2108269
- Bethel MA, Patel RA, Merrill P, et al. Cardiovascular outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(2):105-13. DOI:10.1016/S2213-8587(17)30412-6
- Sattar N, Lee MMY, Kristensen SL, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(10):653-62. DOI:10.1016/S2213-8587(21)00203-5
- American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2023;46(suppl. 1):S1-298.
- Htike ZZ, Zaccardi F, Papamargaritis D, et al. Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: A systematic review and mixed-treatment comparison analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19(4):524-36. DOI:10.1111/dom.12849
- Verdich C, Flint A, Gutzwiller JP, et al. A meta-analysis of the effect of glucagon-like peptide-1 (7-36) amide on ad libitum energy intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(9):4382-9. DOI:10.1210/jcem.86.9.7877

14. Raun K, von Voss P, Knudsen LB. Liraglutide, a once-daily human glucagon-like peptide-1 analog, minimizes food intake in severely obese minipigs. *Obesity (Silver Spring)*. 2007;15(7):1710-6. DOI:10.1038/oby.2007.204
15. Rowlands J, Heng J, Newsholme P, Carlessi R. Pleiotropic Effects of GLP-1 and Analogs on Cell Signaling, Metabolism, and Function. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:672. DOI:10.3389/fendo.2018.00672
16. Vilsbøll T, Christensen M, Junker AE, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ*. 2012;344:d7771. DOI:10.1136/bmj.d7771
17. Tsapas A, Karagiannis T, Kakotrichi P, et al. Comparative efficacy of glucose-lowering medications on body weight and blood pressure in patients with type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2021;23(9):2116-24. DOI:10.1111/dom.14451
18. Apovian CM, Bergenstal RM, Cuddihy RM, et al. Effects of exenatide combined with lifestyle modification in patients with type 2 diabetes. *Am J Med*. 2010;123(5):468.e9-e4.68E17. DOI:10.1016/j.amjmed.2009.11.019
19. DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28(5):1092-100. DOI:10.2337/diacare.28.5.1092
20. Buse JB, Henry RR, Han J, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(11):2628-35. DOI:10.2337/diacare.27.11.2628
21. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2015;373(23):2247-57. DOI:10.1056/NEJMoa1509225
22. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(13):1228-39. DOI:10.1056/NEJMoa1612917
23. Margulies KB, Hernandez AF, Redfield MM, et al. Effects of Liraglutide on Clinical Stability Among Patients With Advanced Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;316(5):500-8. DOI:10.1001/jama.2016.10260
24. Margulies KB, Anstrom KJ, Hernandez AF, et al. GLP-1 agonist therapy for advanced heart failure with reduced ejection fraction: design and rationale for the functional impact of GLP-1 for heart failure treatment study. *Circ Heart Fail*. 2014;7(4):673-9. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.000346
25. Meier JJ, Rosenstock J, Hincelin-Méry A, et al. Contrasting Effects of Lixisenatide and Liraglutide on Postprandial Glycemic Control, Gastric Emptying, and Safety Parameters in Patients With Type 2 Diabetes on Optimized Insulin Glargine With or Without Metformin: A Randomized, Open-Label Trial. *Diabetes Care*. 2015;38(7):1263-73. DOI:10.2337/dc14-1984
26. Sattar N, Lee MMY, Kristensen SL, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(10):653-62. DOI:10.1016/S2213-8587(21)00203-5
27. Giugliano D, Maiorino MI, Bellastella G, et al. GLP-1 receptor agonists for prevention of cardiorenal outcomes in type 2 diabetes: An updated meta-analysis including the REWIND and PIONEER 6 trials. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(11):2576-80. DOI:10.1111/dom.13847
28. Giugliano D, Scappaticcio L, Longo M, et al. GLP-1 receptor agonists and cardiorenal outcomes in type 2 diabetes: an updated meta-analysis of eight CVOts. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20(1):189. DOI:10.1186/s12933-021-01366-8
29. Giugliano D, Ceriello A, De Nicola L, et al. Primary versus secondary cardiorenal prevention in type 2 diabetes: which newer antihyperglycaemic drug matters? *Diabetes Obes Metab*. 2020;22:149-57. DOI:10.1111/dom.13881
30. Giugliano D, Chiodini P, Maiorino MI, et al. Cardiovascular outcome trials and major cardiovascular events: does glucose matter? A systematic review with meta-analysis. *J Endocrinol Invest*. 2019;42:1165-9. DOI:10.1007/s40618-019-01047-0
31. Almutairi M, Al Batran R, Ussher JR. Glucagon-like peptide-1 receptor action in the vasculature. *Peptides*. 2019;111:26-32. DOI:10.1016/j.peptides.2018.09.002
32. Alicic RZ, Cox EJ, Neumiller JJ, Tuttle KR. Incretin drugs in diabetic kidney disease: biological mechanisms and clinical evidence. *Nat Rev Nephrol*. 2021;17:227-44. DOI:10.1038/s41581-020-00367-2
33. Tuttle KR, Lakshmanan MC, Rayner B, et al. Dulaglutide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic kidney disease (AWARD-7): a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(8):605-17. DOI:10.1016/S2213-8587(18)30104-9
34. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;394(10193):131-8. DOI:10.1016/S0140-6736(19)31150-X
35. Zavattaro M, Caputo M, Samà MT, et al. One-year treatment with liraglutide improved renal function in patients with type 2 diabetes: a pilot prospective study. *Endocrine*. 2015;50(3):620-6. DOI:10.1007/s12020-014-0519-0
36. Davies MJ, Bain SC, Atkin SL, et al. Efficacy and Safety of Liraglutide Versus Placebo as Add-on to Glucose-Lowering Therapy in Patients With Type 2 Diabetes and Moderate Renal Impairment (LIRA-RENAL): A Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care*. 2016;39(2):222-30. DOI:10.2337/dc14-2883
37. Mann JFE, Hansen T, Idorn T, et al. Effects of once-weekly subcutaneous semaglutide on kidney function and safety in patients with type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the SUSTAIN 1-7 randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(11):880-93. DOI:10.1016/S2213-8587(20)30313-2
38. Bethel MA, Mentz RJ, Merrill P, et al. Renal outcomes in the EXenatide Study of Cardiovascular Event Lowering (EXSCCEL). *Diabetes*. 2018;6(Suppl. 1):522. DOI:10.2337/db18-522-P
39. van der Aart-van der Beek AB, Clegg LE, Penland RC, et al. Effect of once-weekly exenatide on estimated glomerular filtration rate slope depends on baseline renal risk: a post hoc analysis of the EXSCCEL trial. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22(12):2493-8. DOI:10.1111/dom.14175
40. Monami M, Nardini C, Mannucci E. Efficacy and Safety of Sodium Glucose Co-Transport-2 Inhibitors in Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16(5):457-66. DOI:10.1111/dom.12244
41. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-28. DOI:10.1056/NEJMoa1504720
42. Wright AK, Carr MJ, Kontopantelis E, et al. Primary Prevention of Cardiovascular and Heart Failure Events With SGLT2 Inhibitors, GLP-1 Receptor Agonists, and Their Combination in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2022;45(4):909-18. DOI:10.2337/dc21-1113
43. Gourdy P, Darmon P, Dievart F, et al. Combining glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-IRAs) and sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2is) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). *Cardiovasc Diabetol*. 2023;22(1):79. DOI:10.1186/s12933-023-01798-4
44. Wang Y, Li L, Yang M, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists versus insulin in inadequately controlled patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of clinical trials. *Diabetes, Obes Metab*. 2011;13(11):972-81. DOI:10.1111/j.1463-1326.2011.01436.x
45. Cimmaruta D, Maiorino M, Scavone C, et al. Efficacy and safety of insulin-GLP-1 receptor agonists combination in type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Exp Opin Drug Saf*. 2016;15(Suppl. 2):77-83. DOI:10.1080/14740338.2016.1221402



Статья поступила в редакцию / The article received: 13.07.2023