

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, выбор внутри класса. Рациональная комбинация «инсулин гларгин 100 + ликсисенатид»

М.В. Мартьянова[✉], ORCID: 0000-0002-1414-0034, e-mail: ya.martjanova@yandex.ru

А.Ю. Бабенко, ORCID: 0000-0002-0559-697X, e-mail: alina_babenko@mail.ru

Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

Резюме

Сахарный диабет 2-го типа (СД2) – это прогрессирующее заболевание, сопровождающееся постепенным ухудшением функции β -клеток. При длительном течении СД2 у значительной части пациентов развивается абсолютная инсулинопения и возникает необходимость перевода пациента с пероральных сахароснижающих препаратов (ПСП) на терапию базальным инсулином в комбинации с ПСП или на базис-болюсную схему инсулинотерапии (ИТ). У более чем 80% пациентов с СД2 имеется ожирение или избыточная масса тела, и добавление к терапии инсулина, который является липогенетическим гормоном, способствует еще большей прибавке веса, что служит предпосылкой к повышению сердечно-сосудистых рисков, а также к появлению и прогрессированию биомеханических проблем, таких как артроз суставов, венозная недостаточность. В данной обзорной статье мы рассмотрим и оценим преимущества назначения пациентам, нуждающимся в интенсификации терапии, комбинации базального инсулина гларгин в сочетании с препаратом агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) ликсисенатидом, как одну из наиболее рациональных схем лечения для пациентов с СД2 с дефицитом инсулина и сохраняющейся инсулинрезистентностью. Также в статье уделено внимание вариативности гликемии, которая, по данным исследований, может играть важную роль в патогенезе атеросклероза и может быть независимым фактором риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с диабетом. Ввиду того что гликемический контроль основан на определении преимущественно гликированного гемоглобина (HbA1c) в качестве меры средней концентрации глюкозы, известно, что этот маркер не точно отражает вариативность гликемии, которая характеризуется амплитудой, частотой и продолжительностью гипо- и гипергликемических колебаний. Фиксированная комбинация препаратов инсулина гларгин 100 и арГПП-1 ликсисенатид позволит комплаентно подобрать индивидуально эффективную дозировку пациенту с СД2 и ожирением, поможет достичь нескольких целей одновременно – от улучшения гликемических показателей без увеличения массы тела и без повышения рисков гипогликемий до возможности существенно снизить потребность в инсулине при его предшествующем применении, а также снизить риск сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: сахарный диабет, инсулин гларгин, ликсисенатид, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1-го типа, ожирение, кардиоваскулярный риск, сердечно-сосудистые осложнения, вариативность гликемии

Для цитирования: Мартьянова М.В., Бабенко А.Ю. Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, выбор внутри класса. Рациональная комбинация «инсулин гларгин 100 + ликсисенатид». *Медицинский совет*. 2020;(7):50–55. doi: 10.21518/2079-701X-2020-7-50-55.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Glucagon-like peptide-1 receptor agonists, selection within the class. The rational combination of insulin glargine 100 + lixisenatide

Mariia V. Martjanova[✉], ORCID: 0000-0002-1414-0034, e-mail: ya.martjanova@yandex.ru

Alina Yu. Babenko, ORCID: 0000-0002-0559-697X, e-mail: alina_babenko@mail.ru

Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St. Petersburg, 197341, Russia

Abstract

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a progressive disease accompanied by a gradual worsening of β -cell function. With a long course of T2DM, a significant proportion of patients develop absolute insulinopenia and there is a need to transfer the patient from oral hypoglycemic drugs (OHD) to basal insulin therapy in combination with OHD or to the basal-bolus regimen of insulin therapy (IT). More than 80% of patients with T2DM are obese or overweight and the addition of insulin, which is a lipogenic hormone, to the therapy contributes to even greater weight gain, which serves as a prerequisite for increasing cardiovascular risks, as well as the appearance and progression of biomechanical problems such as arthrosis of the joints, venous insufficiency. In this review article, we will consider and evaluate the benefits of administering combinations of basal insulin glargine in combination with glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1ra) lixisenatide to one of the most rational treatment regimens for patients with T2DM insulin deficiency and persistent insulin resistance. Also, the article focuses on the variability of glycemia, which according to research can play an important role in the pathogenesis of atherosclerosis and can be an independent risk factor for cardiovascular complications in patients with diabetes. Due to the fact that glycemic control is based on the determination of predominantly

glycated hemoglobin (HbA1c) as a measure of average glucose concentration, it is known that this marker does not accurately reflect glycemic variability, which is characterized by the amplitude, frequency and duration of hypo- and hyperglycemic fluctuations. A fixed combination of insulin preparations glargine 100 and GLP-1ra lixisenatide allows to select individually effective dosage for a patient with type 2 diabetes and obesity, will help to achieve several goals at the same time - from improving glycemic parameters without increasing body weight and without increasing the risk of hypoglycemia, to significantly reduce the need for insulin with its previous use, as well as reduce the risk of cardiovascular complications.

Keywords: diabetes mellitus, insulin glargine, lixisenatide, glucagon-like peptide-1 receptor agonists, obesity, cardiovascular risk, cardiovascular complications, glycaemic variability.

For citation: Martianova M.V., Babenko A.Yu. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists, selection within the class. The rational combination of insulin glargine 100 + lixisenatide. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(7):50–55. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-7-50-55.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Как сахарный диабет 2-го типа (СД2), так и ожирение является глобальными медико-социальными проблемами, снижение потерь от которых относится к приоритетным направлениям в развитии современной медицины. Согласно данным Федерального регистра сахарного диабета, на 1 января 2019 г. в России насчитывалось около 4,6 млн пациентов, что составляет 3,12% населения. Из них на СД2 приходится 4,24 млн, что составляет 92,4% от всех случаев сахарного диабета [1]. Распространенность СД2 коррелирует с избыточной массой тела, а также увеличивается с возрастом [2]. Наличие висцерального ожирения способствует развитию и прогрессированию СД2, а также способствует развитию кардиометаболических факторов риска (дислипидемия (ДЛП), артериальная гипертензия (АГ)), увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), таких как ишемическая болезнь сердца (ИБС), а также ее острые формы (инфаркт миокарда, сердечная недостаточность), которые приводят к снижению трудоспособности, ранней инвалидизации и сокращению продолжительности жизни больных. Помимо того, что ожирение влияет на риск сердечно-сосудистых заболеваний, оно также приводит к ухудшению качества жизни по мере нарастания его степени. Согласно современным представлениям, модификация образа жизни, направленная на нормализацию веса, может помочь избежать дальнейшего прогрессирования СД2 и его осложнений [3]. Между тем успешное снижение веса до целевых значений удается достичь у небольшого числа пациентов. Это поднимает вопрос о применении эффективной и рациональной комбинации препаратов, позволяющих и нормализовать уровень гликемии, и снизить вес у пациентов с СД2.

МЕХАНИЗМЫ И ЭФФЕКТЫ АРГПП-1

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) – новый класс антидиабетических препаратов, широкий спектр плейотропных эффектов которых позволяет не только обеспечить коррекцию гликемии, но и добиться значимого снижения веса, улучшения липидных показателей и уровня артериального давления при СД2. По данным ряда исследований они про-

демонстрировали способность снижать риск сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД2 и ассоциированными ССЗ, а также риск почечных исходов [4–6]. Среди многочисленных метаболических эффектов глюкагоноподобного пептида-1 выделяют глюкозозависимую стимуляцию секреции инсулина, глюкозозависимое снижение секреции глюкагона, снижение скорости опорожнения желудка, централизованно регулируемое ингибирование приема пищи, увеличение натрийуреза и диуреза и модуляцию пролиферации В-клеток. ГПП-1 и арГПП-1 также обладают кардио- и нейропротективными свойствами, уменьшают выраженность воспаления и апоптоза, оказывают влияние на обучение и память, пищевое поведение и вкусовое восприятие [7]. Выделяют два вида арГПП-1 – прандиальные и пролонгированные, которые имеют отличия в эффектах в отношении уровня глюкозы натощак и постпрандиальной гликемии. Изученные различия эффектов арГПП-1 указывают, что прандиальные арГПП-1 подавляют секрецию глюкагона и стимулируют секрецию инсулина преимущественно во время приема пищи, приводя к значительному снижению постпрандиальной гликемии и вариабельности гликемии. Пролонгированные арГПП-1 стимулируют секрецию инсулина и подавляют секрецию глюкагона на протяжении длительных периодов времени как натощак, так и в меньшей степени в постпищевом статусе. При этом пролонгированные арГПП-1 способствуют умеренному снижению постпрандиальной гликемии и значительному уменьшению гликемии натощак за счет подавления секреции глюкагона и снижения аппетита.

Известно, что арГПП-1 – класс препаратов, отличающийся высокой стоимостью, при этом хороший эффект от их приема имеют далеко не все пациенты, процент респондеров колеблется от 50 до 65%. Также существенными проблемами применения арГПП-1 является непереносимость со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): тошнота и рвота. Эти явления обычно носят преходящий характер, но их частота при применении различных арГПП-1 варьирует [8]. Среди прандиальных арГПП-1 ликсисенатид проявил себя как препарат с низкой выраженностью этих побочных эффектов, что было продемонстрировано в исследовании по прямому сравнению ликсисенатида и эксенатида GETGOAL-X [9].

ПОИСК ВОЗМОЖНОСТЕЙ УДЕРЖАНИЯ ВЕСА, НАРЯДУ С ИНТЕНСИФИКАЦИЕЙ ЛЕЧЕНИЯ ИНСУЛИНОМ, У ПАЦИЕНТОВ С СД2

Идентифицирован ряд предикторов ответа на терапию препаратами арГПП-1, среди которых негативными предикторами являются большая длительность СД2, низкий уровень С-пептида. Длительное течение СД2 связано со снижением функциональной активности и массы бета-клеток [10, 11]. Снижение пролиферативной способности бета-клеток также зависит от возраста [10, 12–14]. Так как основным эффектом арГПП-1 на уровень гликемии является модуляция секреции инсулина бета-клетками, пациенты с нарушенной функцией бета-клеток неспособны адекватно снизить HbA1c на терапии арГПП-1. Между тем вес-снижающий эффект данной группы препаратов реализуется через другие механизмы (центральная регуляция аппетита, изменение моторики ЖКТ), и они сохраняются у пациентов с нарушенной функцией бета-клеток. Инсулинотерапия является единственным методом контроля гликемии у пациентов с абсолютной инсулинопенией и нередко требуется пациентам с сохраненной функцией бета-клеток. Данные наблюдательной программы A1chieve подтверждают, что в России базальные инсулины используют более половины получающих инсулинотерапию пациентов с СД2 (из них 41% – в комбинации с пероральными сахароснижающими препаратами и 18% – в составе базис-болюсного режима) (данные ресурса www.a1chieve.com). У большинства больных с СД2 старт инсулинотерапии сопровождается прибавкой веса, что не позволяет им достигнуть адекватного контроля гликемии из-за нарастания инсулинорезистентности. Индуцированная инсулином гипогликемия дополнительно стимулирует аппетит, более того, пациенты часто переедают с целью предотвращения гипогликемий [15], что также способствует прибавке веса. Снижение секреции инсулина или относительная инсулиновая недостаточность в сочетании с инсулинорезистентностью у пациентов с СД2 и ожирением требует правильной тактики лечения. Одним из вариантов интенсификации лечения при СД2, как известно, является базальная инсулинотерапия, преимущество в проведении которой отдается аналогам инсулина, имеющим лучший профиль эффективности и безопасности в сравнении с человеческими инсулинами [16]. Согласно консенсусу Американской диабетической ассоциации и Европейской ассоциации по изучению диабета 2018 г., а также российским алгоритмам специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом 2019 г., одним из вариантов старта инъекционной терапии являются фиксированные комбинации базального инсулина и арГПП-1 [17, 18]. Фиксированные комбинации сахароснижающих препаратов имеют целью повышение эффективности лечения сахарного диабета 2-го типа при одновременном повышении безопасности проводимого лечения [19].

РЕЗУЛЬТАТЫ СВОЕВРЕМЕННОГО НАЗНАЧЕНИЯ АДЕКВАТНОЙ ТЕРАПИИ ПО ДАННЫМ ОБЗОРА КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Своевременное назначение на старте комбинированного препарата арГПП-1 и инсулина позволяет избежать прибавки веса, снизить постпрандиальную гликемию и гликозилированный гемоглобин, избежать гипогликемических состояний и побочных эффектов арГПП-1 [20]. Это было продемонстрировано в двух рандомизированных контролируемых клинических исследованиях с активным контролем у пациентов с СД2 LixiLan-O и LixiLan-L при назначении комбинации базального инсулина гларгин и прандиального арГПП-1 ликсисенатида пациентам с СД2. Так, в рандомизированном открытом 30-недельном исследовании с активным контролем LixiLan-O, проведенном у пациентов с СД2, не получавших ранее терапию инсулином и с недостаточным гликемическим контролем при применении пероральных гипогликемических препаратов, оценена эффективность и безопасность препарата Соликва СолоСтар® (фиксированная комбинация базального инсулина гларгин 100 ЕД/мл и арГПП-1 ликсисенатида, Санофи-Авентис Дойчланд ГмбХ, Германия, регистрационный номер ЛП-004874, дата регистрации 30.05.2018) (n = 468), в сравнении с инсулином гларгин (n = 466) и ликсисенатидом (n = 233). При добавлении к лечению препарата Соликва СолоСтар® 74% (n = 345) пациентов к 30-й неделе достигли значений гликированного гемоглобина A1c (HbA1c) < 7%, по сравнению с 59% (n = 277) пациентов при добавлении только инсулина гларгин и 33% (n = 77) пациентов при добавлении только ликсисенатида. Снижение средних значений HbA1c к 30-й неделе у пациентов, получавших препарат Соликва СолоСтар®, составило -1,6%, а у пациентов в группах лечения инсулином гларгин и ликсисенатидом оно составляло -1,3% и -0,9% соответственно (p < 0,0001 для всех). Средние значения концентрации глюкозы в плазме крови натощак у пациентов, получавших препарат Соликва СолоСтар®, к концу исследования снизились на 3,46 ммоль/л, а при добавлении инсулина гларгин или ликсисенатида – на 3,27 ммоль/л и 1,5 ммоль/л (p < 0,0001) соответственно. Снижение средних значений постпрандиальной концентрации глюкозы в крови (через 2 ч после приема пищи) у пациентов к 30-й неделе при добавлении к лечению препарата Соликва СолоСтар® составило -5,68 ммоль/л, по сравнению с -3,31 ммоль/л при добавлении только инсулина гларгин и -4,58 ммоль/л (p < 0,0001) при добавлении только ликсисенатида. К концу 30-недельного периода среднее значение изменения массы тела составило у пациентов, получавших препарат Соликва СолоСтар®, -0,3 кг, а на инсулине гларгин +1,1 кг. При добавлении ликсисенатида изменение массы тела составило -2,3 кг. Таким образом, добавление комбинации гларгина с ликсисенатидом обеспечило лучший гликемический контроль, чем добавление одного из препаратов, и позволило избежать прибавки веса, отмеченной при добавлении только инсулина гларгин. Аналогичные данные были получены еще в одном исследовании.

довании LixiLan-L, сравнившим эффективность и безопасность препарата Соликва СолоСтар® с инсулином гларгин. Процент пациентов, достигших HbA1c <7% при применении препарата Соликва СолоСтар®, составил 54,9% пациентов (n = 201), а в группе лечения только инсулином гларгин – 29,6% пациентов (n = 108). В этом исследовании к концу 30-недельного периода среднее изменение массы тела у пациентов, получавших препарат Соликва СолоСтар®, составило -0,7 кг, а у пациентов, получавших инсулин гларгин, +0,7 кг. Таким образом, лечение препаратом Соликва СолоСтар® обеспечило достижение целевых значений HbA1c у в два раза большего числа пациентов, при этом оно не увеличивало частоту развития гипогликемии по сравнению с монотерапией инсулином гларгин [21, 22]. Вышеуказанные данные подтверждают, что прандиальные арГПП-1, в частности ликсисенатид, лучше использовать в составе комбинированной терапии с базальным инсулином [23]. Согласно результатам исследования LixiLan-O, применение препарата значительно снижает уровень гликированного гемоглобина, что позволяет 75% пациентов, не достигших целей терапии сахарного диабета 2-го типа на пероральных сахароснижающих препаратах, достичь целевых показателей без увеличения массы тела и повышения рисков гипогликемий в сравнении с терапией только лишь базальным инсулином [24]. Введение в комбинацию ликсисенатида позволяет существенно снизить потребность в инсулине, что было продемонстрировано в исследовании LixiLan-L (NCT 02058160) и LixiLan-O (NCT 02058147) [25].

ВЛИЯНИЕ ПРАНДИАЛЬНЫХ АРГПП-1 НА ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ ГЛИКЕМИИ, МИКРО-И МАКРОСОСУДИСТЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

У пациентов с сохраненной функцией бета-клеток или парциальной недостаточностью, прандиальный арГПП-1 позволяет в большей степени сгладить постпрандиальные пики гликемии, улучшить гликемический контроль путем уменьшения вариабельности гликемии (ВГ). Снижение вариабельности гликемии имеет важнейшее клиническое значение: из всех параметров гликемического контроля нормализация вариабельности в наибольшей степени снижает риск микро- [26, 27] и макрососудистых осложнений [28, 29] у пациентов с СД2, является важным фактором жизненного прогноза у ургентных пациентов [30, 31], влияет на жизнеспособность бета-кле-

ток. При анализе данных исследования LixiLan-O, в котором сравнивали титруемую комбинацию фиксированного соотношения арГПП-1 ликсисенатида и инсулина гларгин 100 единиц/мл (iGlarLixi) с его отдельными компонентами ликсисенатидом (Lixi) и гларгином (iGlar) и испытанием LixiLan-L, в котором сравнивали iGlarLixi с iGlar, измеряемыми признаками вариабельности гликемии были: среднее значение и стандартное отклонение (SD) измеряемой глюкозы в плазме (SMPG), высокий индекс глюкозы в крови (HBGI) и низкий индекс глюкозы в крови, площадь под кривой SMPG для каждого пациента (AUCn), средняя абсолютная глюкоза (MAG) и средняя амплитуда гликемических колебаний (MAGE). К 30-й неделе iGlarLixi улучшил все маркеры ВГ по сравнению с исходным уровнем, без повышенного риска гипогликемии. Значительные улучшения наблюдались в SMPG, SD SMPG, HBGI, AUCn, MAG и MAGE по сравнению с гларгином, и в SMPG, HBGI и AUCn по сравнению с ликсисенатидом (Lixi) [32].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Персонализация подходов к лечению СД2 требует поиска определенных схем терапии для различных пациентов. Длительно болеющие и/или развившие парциальный дефицит инсулина, но сохранившие выраженную инсулинрезистентность пациенты с СД2, требуют старта инсулинотерапии. Но наилучшим образом улучшить свой метаболический контроль с достижением нормогликемии и без прибавки веса они могут при использовании комбинированного препарата Соликва, содержащего в своем составе, кроме беспикового базиса – гларгин, прандиальный арГПП-1 ликсисенатид. Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 в настоящее время все более широко используются для лечения СД2. Пациенты со значительно нарушенной функцией бета-клеток не достигают целевых значений гликемии на ПССП и им необходим базальный инсулин для контроля уровня глюкозы в плазме, однако он вызывает гипогликемии и увеличение веса. Добавление прандиального агониста рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 позволяет избежать увеличения веса и существенно снижает вариабельность гликемии, что в отдаленном периоде может улучшить сердечно-сосудистый прогноз.



Поступила / Received 16.03.2020
Поступила после рецензирования / Revised 01.04.2020
Принята в печать / Accepted 05.04.2020

Список литературы

- Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А., Дедов И.И. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: что изменилось за последнее десятилетие? *Терапевтический архив*. 2019;91(10):4–13. doi: 10.26442/00403660.2019.10.000364.
- Fujitani Y. How does glucagon-like peptide 1 stimulate human β -cell proliferation? A lesson from islet graft experiments. *J Diabetes Invest*. 2018;9(6):1255–1257. doi: 10.1111/jdi.12861.
- Аметов А.С., Тертычная Е.А. Инсулинорезистентность и липотоксичность – две грани одной проблемы при сахарном диабете типа 2 и ожирении. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2019;8(2):25–33. Режим доступа: <http://endo-profi.ru/research/insulinorezistentnost-i-lipotoksichnost-dve-grani-odnoj-problemy-pri-saharnom-diabete-tipa-2-i-ozhirenii-2/>.
- Heuvelman V.D., Van Raalte D.H., Smits M.M. Cardiovascular effects of GLP-1 receptor agonists: from mechanistic studies in humans to clinical outcomes. *Cardiovasc Res*. 2020;116(5):916–930. doi: 10.1093/cvr/cvz323.
- Zelniker T.A., Wiviott S.D., Raz I., Im K., Goodrich E.L., Furtado R.H.M. et al. Comparison of the Effects of Glucagon-Like Peptide Receptor Agonists and Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for Prevention of Major Adverse Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation*. 2019;139(17):2022–2031. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038868.

6. Muskiet M.H.A., Tonneijck L., Huang Y., Liu M., Saremi A., Heerspink H.J.L. et al. Lixisenatide and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome: an exploratory analysis of the ELIXA randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(11):859–869. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30268-7.
7. Müller T.D., Finan B., Bloom S.R., D'Alessio D., Drucker D.J., Flatt P.R. et al. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). *Mol Metab.* 2019;30:72–130. doi: 10.1016/j.molmet.2019.09.010.
8. Drucker D.J. The biology of incretin hormones. *Cell Metab.* 2006;3(3):153–165. doi: 10.1016/j.cmet.2006.01.004.
9. Rosenstock J., Raccach D., Korányi L., Maffei L., Boka G., Miossec P. et al. Efficacy and safety of lixisenatide once daily versus exenatide twice daily in type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 24-week, randomised, open-label, active-controlled study (GetGoal-X). *Diabetes Care.* 2013;36(10):2945–2951. doi: 10.2337/dc12-2709.
10. Butler A.E., Janson J., Bonner-Weir S., Ritzel R., Rizza R.A., Butler P.C. Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes.* 2003;52(1):102–110. doi: 10.2337/diabetes.52.1.102.
11. Rahier J., Guiot Y., Goebbels R.M., Sempoux C., Henquin J.C. Pancreatic beta-cell mass in European subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2008;10(4):32–42. doi: 10.1111/j.1463-1326.2008.00969.x.
12. Butler P.C., Meier J.J., Butler A.E., Bhushan A. The replication of beta cells in normal physiology, in disease and for therapy. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2007;3(11):758–768. doi: 10.1038/ncpendmet0647.
13. Cnop M., Hughes S.J., Igoillo-Estève M., Hoppa M.B., Sayeed F., van de Laar L. et al. The long lifespan and low turnover of human islet beta cells estimated by mathematical modelling of lipofuscin accumulation. *Diabetologia.* 2010;53(2):321–330. doi: 10.1007/s00125-009-1562-x.
14. Gregg B.E., Moore P.C., Demozay D., Hall B.A., Li M., Husain A. et al. Formation of a human β -cell population within pancreatic islets is set early in life. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(9):3197–3206. doi: 10.1210/jc.2012-1206.
15. Domecq J.P., Prutsky G., Leppin A., Sonbol M.B., Altayar O., Undavalli C. et al. Drugs commonly associated with weight change: Asystematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(2):363–370. doi: 10.1210/jc.2014-3421.
16. Heise T., Mathieu C. Impact of the mode of protraction of basal insulin therapies on their pharmacokinetic and pharmacodynamic properties and resulting clinical outcomes. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19(1):3–12. doi: 10.1111/dom.12782.
17. Davies M.J., D'Alessio D.A., Fradkin J., Kernan W.N., Mathieu C., Mingrone G. et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2018;41(12):2669–2701. doi: 10.2337/dc18-0033.
18. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. (ред.). *Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 9-е изд. М.: УПРИНТ; 2019.* Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=41436983>.
19. Trujillo J.M., Roberts M., Dex T., Chao J., White J., La Salle J. Low incidence of gastrointestinal adverse events over time with a fixed-ratio combination of insulin glargine and lixisenatide versus lixisenatide alone. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(11):2690–2694. doi: 10.1111/dom.13444.
20. Frias J.P., Dex T., Roberts M., Kaplan A.A. Review of the Safety and Adverse Event Profile of the Fixed-Ratio Combination of Insulin Glargine and Lixisenatide. *Diabetes Ther.* 2019;10(1):21–33. doi: 10.1007/s13300-018-0547-5.
21. Scott L.J. Insulin Glargine/Lixisenatide: A Review in Type 2 Diabetes. *Drugs.* 2017;77(12):1353–1362. doi: 10.1007/s40265-017-0783-4.
22. Rosenstock H., Handelsman Y., Vidal J., Blasco F.J.A., Giorgino F., Liu M. et al. Propensity score-matched comparative analyses of simultaneously administered fixed-ratio iGlarLixi (LixiLan) vs sequential administration of insulin glargine and lixisenatide in uncontrolled type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(1):1–9. doi: 10.1111/dom.13462.
23. Полубояринова И.В., Фадеев В.В. Прандиальные агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1 в клинической практике. *Эндокринология: новости, мнения, обучение.* 2015;4:48–60. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/prandialnye-agonisty-retseptora-glyukagonopodobnogo-peptida-1-v-klinicheskoy-praktike>.
24. Rosenstock J., Aronson R., Grunberger G., Hanefeld M., Piatti P., Serusclat P. et al. LixiLan-O Trial Investigators. Benefits of LixiLan, a Titrateable Fixed-Ratio Combination of Insulin Glargine Plus Lixisenatide, Versus Insulin Glargine and Lixisenatide Monocomponents in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Oral Agents: The LixiLan-O Randomized Trial. *Diabetes Care.* 2016;39(11):2026–2035. doi: 10.2337/dc16-0917.
25. Valentine V., Goldman J., Shubrook J.H. Rationale for, Initiation and Titration of the Basal Insulin/GLP-1RA Fixed-Ratio Combination Products, IDegLira and iGlarLixi, for the Management of Type 2 Diabetes. *Diabetes Ther.* 2017;8(4):739–752. doi: 10.1007/s13300-017-0287-y.
26. Jun J.E., Jin S.M., Baek J., Oh S., Hur K.Y., Lee M.S. et al. The association between glycemic variability and diabetic cardiovascular autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2015;14:70. doi: 10.1186/s12933-015-0233-0.
27. Klimontov V.V., Myakina N.E., Tyan N.V. Heart rate variability is associated with interstitial glucose fluctuations in type 2 diabetic women treated with insulin. *Springerplus.* 2016;5:337. doi: 10.1186/s40064-016-1932-z.
28. Su G., Mi Sh., Tao H., Li Zh., Yang H., Zheng H. et al. Association of glycemic variability and the presence and severity of coronary artery disease in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2011;10:19. doi: 10.1186/1475-2840-10-19.
29. Okada K., Hibi K., Gohbara M., Kataoka S., Takano K., Akiyama E. et al. Association between blood glucose variability and coronary plaque instability in patients with acute coronary syndromes. *Cardiovasc Diabetol.* 2015;14:111. doi: 10.1186/s12933-015-0275-3.
30. Krinsley J.S. Glycemic variability: a strong independent predictor of mortality in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2008;36(11):3008–3013. doi: 10.1097/CCM.0b013e31818b38d2.
31. Su G., Mi Sh., Tao H., Li Zh., Yang H., Zheng H. et al. Impact of admission glycemic variability, glucose, and glycosylated hemoglobin on major adverse cardiac events after acute myocardial infarction. *Diabetes Care.* 2013;36(4):1026–1032. doi: 10.2337/dc12-0925.
32. Aronson R., Umpierrez G., Stager W., Kovatchev B. Insulin glargine/lixisenatide fixed-ratio combination improves glycaemic variability and control without increasing hypoglycaemia. *Diabetes Obes Metab.* 2019;21(3):726–731. doi: 10.1111/dom.13580.

References

1. Shestakova M.V., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V., Isakov M.A., Dedov I.I. Diabetes epidemiology in Russia: what has changed over the decade? *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive.* 2019;91(10):4–13. (In Russ.) doi: 10.26442/00403660.2019.10.000364.
2. Fujitani Y. How does glucagon-like peptide 1 stimulate human β -cell proliferation? A lesson from islet graft experiments. *J Diabetes Investig.* 2018;9(6):1255–1257. doi: 10.1111/jdi.12861.
3. Ametov A.S., Tertychnaya E.A. Insulin resistance and lipotoxicity-2 facets of one problem. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie = Endocrinology: News, Opinions, Training.* 2019;8 (2):25–33. (In Russ.) Available at: <http://endo-profi.ru/research/insulinorezistentnost-i-lipotoksichnost-dve-grani-dnoj-problemy-pri-saharnom-diabete-tipa-2-i-ozhirenii-2/>.
4. Heuvelman V.D., Van Raalte D.H., Smits M.M. Cardiovascular effects of GLP-1 receptor agonists: from mechanistic studies in humans to clinical outcomes. *Cardiovasc Res.* 2020;116(5):916–930. doi: 10.1093/cvr/cvz323.
5. Zelniker T.A., Wiviott S.D., Raz I., Im K., Goodrich E.L., Furtado R.H.M. et al. Comparison of the Effects of Glucagon-Like Peptide Receptor Agonists and Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for Prevention of Major Adverse Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation.* 2019;139(17):2022–2031. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038868.
6. Muskiet M.H.A., Tonneijck L., Huang Y., Liu M., Saremi A., Heerspink H.J.L. et al. Lixisenatide and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome: an exploratory analysis of the ELIXA randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(11):859–869. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30268-7.
7. Müller T.D., Finan B., Bloom S.R., D'Alessio D., Drucker D.J., Flatt P.R. et al. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). *Mol Metab.* 2019;30:72–130. doi: 10.1016/j.molmet.2019.09.010.
8. Drucker D.J. The biology of incretin hormones. *Cell Metab.* 2006;3(3):153–165. doi: 10.1016/j.cmet.2006.01.004.
9. Rosenstock J., Raccach D., Korányi L., Maffei L., Boka G., Miossec P. et al. Efficacy and safety of lixisenatide once daily versus exenatide twice daily in type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 24-week, randomised, open-label, active-controlled study (GetGoal-X). *Diabetes Care.* 2013;36(10):2945–2951. doi: 10.2337/dc12-2709.
10. Butler A.E., Janson J., Bonner-Weir S., Ritzel R., Rizza R.A., Butler P.C. Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes.* 2003;52(1):102–110. doi: 10.2337/diabetes.52.1.102.
11. Rahier J., Guiot Y., Goebbels R.M., Sempoux C., Henquin J.C. Pancreatic beta-cell mass in European subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2008;10(4):32–42. doi: 10.1111/j.1463-1326.2008.00969.x.
12. Butler P.C., Meier J.J., Butler A.E., Bhushan A. The replication of beta cells in normal physiology, in disease and for therapy. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2007;3(11):758–768. doi: 10.1038/ncpendmet0647.
13. Cnop M., Hughes S.J., Igoillo-Estève M., Hoppa M.B., Sayeed F., van de Laar L. et al. The long lifespan and low turnover of human islet beta cells estimated by mathematical modelling of lipofuscin accumulation. *Diabetologia.* 2010;53(2):321–330. doi: 10.1007/s00125-009-1562-x.
14. Gregg B.E., Moore P.C., Demozay D., Hall B.A., Li M., Husain A. et al. Formation of a human β -cell population within pancreatic islets is set

- early in life. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(9):3197–3206. doi: 10.1210/jc.2012-1206.
15. Domecq J.P., Prutsky G., Leppin A., Sonbol M.B., Altayar O., Undavalli C. et al. Drugs commonly associated with weight change: Asystematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(2):363–370. doi: 10.1210/jc.2014-3421.
 16. Heise T., Mathieu C. Impact of the mode of protraction of basal insulin therapies on their pharmacokinetic and pharmacodynamic properties and resulting clinical outcomes. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19(1):3–12. doi: 10.1111/dom.12782.
 17. Davies M.J., D'Alessio D.A., Fradkin J., Kernan W.N., Mathieu C., Mingrone G. et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2018;41(12):2669–2701. doi: 10.2337/dci18-0033.
 18. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. (eds.). *Algorithms for specialized medical care for patients with diabetes.* 9th ed. M.: UPPRINT; 2019. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=41436983>.
 19. Trujillo J.M., Roberts M., Dex T., Chao J., White J., La Salle J. Low incidence of gastrointestinal adverse events over time with a fixed-ratio combination of insulin glargine and lixisenatide versus lixisenatide alone. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(11):2690–2694. doi: 10.1111/dom.13444.
 20. Frias J.P., Dex T., Roberts M., Kaplan A.A. Review of the Safety and Adverse Event Profile of the Fixed-Ratio Combination of Insulin Glargine and Lixisenatide. *Diabetes Ther.* 2019;10(1):21–33. doi: 10.1007/s13300-018-0547-5.
 21. Scott L.J. Insulin Glargine/Lixisenatide: A Review in Type 2 Diabetes. *Drugs.* 2017;77(12):1353–1362. doi: 10.1007/s40265-017-0783-4.
 22. Rosenstock H., Handelsman Y., Vidal J., Blasco F.J.A., Giorgino F., Liu M. et al. Propensity score-matched comparative analyses of simultaneously administered fixed-ratio iGlarLixi (LixiLan) vs sequential administration of insulin glargine and lixisenatide in uncontrolled type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(1):1–9. doi: 10.1111/dom.13462.
 23. Poluboyarinova I.V., Fadeyev V.V. Prandial glucagon-like peptide-1 receptor agonists in clinical practice. *Ehndokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie = Endocrinology: News, Opinions, Training* 2015;(4):48–60. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/prandialnye-agonisty-retseptora-glyukagonopodobnogo-peptida-1-v-klinicheskoy-praktike>.
 24. Rosenstock J., Aronson R., Grunberger G., Hanefeld M., Piatti P., Serusclat P. et al. LixiLan-O Trial Investigators. Benefits of LixiLan, a Titratable Fixed-Ratio Combination of Insulin Glargine Plus Lixisenatide, Versus Insulin Glargine and Lixisenatide Monocomponents in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Oral Agents: The LixiLan-O Randomized Trial. *Diabetes Care.* 2016;39(11):2026–2035. doi: 10.2337/dc16-0917.
 25. Valentine V., Goldman J., Shubrook J.H. Rationale for, Initiation and Titration of the Basal Insulin/GLP-1RA Fixed-Ratio Combination Products, iDegLira and iGlarLixi, for the Management of Type 2 Diabetes. *Diabetes Ther.* 2017;8(4):739–752. doi: 10.1007/s13300-017-0287-y.
 26. Jun J.E., Jin S.M., Baek J., Oh S., Hur K.Y., Lee M.S. et al. The association between glycemic variability and diabetic cardiovascular autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2015;14:70. doi: 10.1186/s12933-015-0233-0.
 27. Klimontov V.V., Myakina N.E., Tyan N.V. Heart rate variability is associated with interstitial glucose fluctuations in type 2 diabetic women treated with insulin. *Springerplus.* 2016;5:337. doi: 10.1186/s40064-016-1932-z.
 28. Su G., Mi Sh., Tao H., Li Zh., Yang H., Zheng H. et al. Association of glycemic variability and the presence and severity of coronary artery disease in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2011;10:19. doi: 10.1186/1475-2840-10-19.
 29. Okada K., Hibi K., Gohbara M., Kataoka S., Takano K., Akiyama E. et al. Association between blood glucose variability and coronary plaque instability in patients with acute coronary syndromes. *Cardiovasc Diabetol.* 2015;14:111. doi: 10.1186/s12933-015-0275-3.
 30. Krinsley J.S. Glycemic variability: a strong independent predictor of mortality in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2008;36(11):3008–3013. doi: 10.1097/CCM.0b013e31818b38d2.
 31. Su G., Mi Sh., Tao H., Li Zh., Yang H., Zheng H. et al. Impact of admission glycemic variability, glucose, and glycosylated hemoglobin on major adverse cardiac events after acute myocardial infarction. *Diabetes Care.* 2013;36(4):1026–1032. doi: 10.2337/dc12-0925.
 32. Aronson R., Umpierrez G., Stager W., Kovatchev B. Insulin glargine/lixisenatide fixed-ratio combination improves glycaemic variability and control without increasing hypoglycaemia. *Diabetes Obes Metab.* 2019;21(3):726–731. doi: 10.1111/dom.13580.

Информация об авторах:

Мартьянова Мария Владимировна, аспирант кафедры эндокринологии, врач-эндокринолог высшей категории, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; e-mail: ya.martjanova@yandex.ru

Бабенко Алина Юрьевна, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней Института медицинского образования, главный научный сотрудник, руководитель научно-исследовательской лаборатории диабетологии Института эндокринологии, врач-эндокринолог высшей категории, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; SCOPUS ID: 33767446300; e-mail: alina_babenko@mail.ru

Information about the authors:

Mariia V. Martjanova, Postgraduate student of the Department of Endocrinology, Board Certified in Endocrinology, Federal State Budgetary Institution "Almazov National Medical Research Center" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Akkuratov St., St. Petersburg, 197341, Russia; e-mail: ya.martjanova@yandex.ru

Alina Yu. Babenko, Dr. of Sci. (Med.), Professor Department of Internal Medicine Institute of Medical Education, Leading Researcher, Head of Research Laboratory Institute of Diabetology, Federal State Budgetary Institution "Almazov National Medical Research Center" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Akkuratov St., St. Petersburg, 197341, Russia; SCOPUS ID: 33767446300; e-mail: alina_babenko@mail.ru