

Сахарный диабет 2-го типа: терапевтические стратегии сахароснижающей терапии в свете доказательной медицины

Е.В. Бирюкова^{1✉}, ORCID: 0000-0001-9007-4123, e-mail: lena@obsudim.ru
И.А. Морозова², ORCID: 0000-0002-1939-261X, e-mail: l.morozova@mknc.ru
С.В. Родионова², ORCID: 0000-0001-8851-2358, e-mail: s.rodionowa 2011@yandex.ru

¹ Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

² Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86

Резюме

Сахарный диабет 2-го типа является серьезной медико-социальной проблемой. Опасность заболевания связана с эпидемическими темпами роста и хроническими осложнениями, ведущими к ранней инвалидизации, снижению качества жизни и смертности населения. Основа профилактики диабетических осложнений – оптимальная сахароснижающая терапия с достижением целевых метаболических показателей с момента диагностики СД2 и в течение всей жизни пациента. Сложные патогенетические механизмы СД2 являются обоснованием для фармакотерапии с одновременным воздействием на различные нарушения, которая обеспечит больший сахароснижающий потенциал и поддержание эффективного контроля гликемии по мере прогрессирования СД2. Основные причины неудовлетворительного контроля заболевания включают клиническую инертность, несвоевременную интенсификацию фармакотерапии, использование схем лечения, недостаточно эффективных с учетом прогрессирующего течения заболевания. Лечение СД2 основано на клинических рекомендациях. Рассмотрены возможности патогенетической терапии, связанные с применением вилдаглиптина, метформина. Большое внимание в современной диабетологии придается изучению влияния различных терапевтических подходов на темпы прогрессирования заболевания с позиции улучшения прогноза и длительного сохранения целевого гликемического контроля. Рассматриваются преимущества комбинированной сахароснижающей терапии в дебюте СД2 по сравнению с поэтапной интенсификацией сахароснижающей терапии. В исследовании VERIFY изучалась долговременная эффективность и безопасность двух подходов к лечению: ранней комбинированной терапии метформином и вилдаглиптином в сравнении с традиционным поэтапным подходом с назначением метформина в качестве стартовой терапии. Комбинированная сахароснижающая терапия является важным направлением в терапии пациентов с впервые выявленным СД2.

Ключевые слова: сахарный диабет, гликированный гемоглобин (HbA1c), хронические осложнения, вилдаглиптин, метформин, комбинированная сахароснижающая терапия, исследование VERIFY

Для цитирования: Бирюкова Е.В., Морозова И.А., Родионова С.В. Сахарный диабет 2-го типа: терапевтические стратегии сахароснижающей терапии в свете доказательной медицины. *Медицинский совет.* 2020;(21):160–168. doi: 10.21518/2079-701X-2020-21-160-168.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Type 2 diabetes: evidence-based medicine approach to glucose-lowering therapy

Elena V. Biryukova^{1✉}, ORCID: 0000-0001-9007-4123, e-mail: lena@obsudim.ru
Irina A. Morozova², ORCID: 0000-0002-1939-261X, e-mail: l.morozova@mknc.ru
Svetlana V. Rodionova², ORCID: 0000-0001-8851-2358, e-mail: s.rodionowa 2011@yandex.ru

¹ Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

² Loginov Moscow Clinical Scientific Center of the Moscow Health Department; 86, Entuziastov Highway, Moscow, 111123, Russia

Abstract

Type 2 diabetes mellitus is a serious medical and social problem. The danger of the disease is associated with epidemic growth rates and chronic complications, leading to early disability, decreased quality of life and mortality. The prevention of diabetes complications is based on the optimal glucose-lowering therapy with the achievement of target metabolic parameters from the date the diagnosis of T2DM was established and throughout the patient's life. The complex pathogenetic mechanisms of T2DM are the underlying rationale for drug therapy with a simultaneous effect on various disorders, which will provide a greater hypoglycemic potential and maintain effective glycemic control as T2DM progresses. The main reasons for poor disease control include clinical inertia, untimely intensification of drug therapy, and the use of treatment regimens that are insufficiently effective given the progressive course of the disease. The therapy for T2DM is based on clinical guidelines. The pathogenetic therapy options associated with the use of vildagliptin and metformin are considered. Much attention in modern diabetology is paid to the study of the influence of various therapeutic approaches on the disease progression rates from the perspective of improving prognosis and long-term maintenance of target glycemic control. The advantages of

combined glucose-lowering therapy at the onset of T2DM are considered in comparison with the stepwise intensification of glucose-lowering therapy. The VERIFY study examined the long-term efficacy and safety of two treatment approaches: early vildagliptin and metformin combination therapy versus the traditional stepwise approach starting with metformin as initial therapy. The combined glucose-lowering therapy is an important direction in the treatment of patients with newly diagnosed type 2 diabetes.

Keywords: diabetes mellitus, glycated hemoglobin (HbA1c), chronic complications, vildagliptin, metformin, combined glucose-lowering therapy, VERIFY study

For citation: Biryukova E.V., Morozova I.A., Rodionova S.V. Type 2 diabetes: evidence-based medicine approach to glucose-lowering therapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(21):160–168. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-21-160-168.

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

ВВЕДЕНИЕ

Глобальное увеличение распространенности сахарного диабета 2-го типа (СД2) является серьезной медико-социальной проблемой. По данным Международной федерации диабета (International Diabetes Federation, IDF), на 2019 г. в мире насчитывалось 463 млн человек, больных СД, среди них 1 из 5 пациентов в возрасте старше 65 лет (138 млн); лидирует численность пациентов с СД2, примерно у 232 млн заболевание не диагностировано¹. Общее число больных СД в России, согласно данным исследования Nation, составляет 5,4% населения страны, причем почти одна пятая населения находится в стадии преддиабета, уже на этом этапе нарушений углеводного обмена пациенты имеют высокий кардиоваскулярный риск [1]. Ввиду этого обследование на СД2 должно предусматриваться для популяций высокого риска, и с 2011 г. для диагностики СД2 ВОЗ одобрена возможность использовать уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) для диагностики СД. В качестве диагностического уровня выбран HbA1c $\geq 6,5\%$ (48 ммоль/моль).

Опасность СД обусловлена не только эпидемическими темпами роста, но и хроническими осложнениями, ведущими к ранней инвалидизации, снижению качества жизни и смертности населения; в развитии диабетических осложнений ключевая роль принадлежит хронической гипергликемии [1–3]. Как показывает опыт клинических исследований, основой улучшения прогноза и профилактики диабетических осложнений является оптимальная сахароснижающая терапия с достижением целевых метаболических показателей начиная с дебюта СД2 и в течение всей жизни пациента [4, 5].

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ СД2 КАК ОБОСНОВАНИЕ ТЕРАПИИ

Сложные патогенетические механизмы СД2 являются обоснованием для фармакотерапии с одновременным воздействием на различные нарушения, которая обеспечивает больший сахароснижающий потенциал и поддержание эффективного контроля гликемии по мере прогрессирования СД2 [6]. В дополнение к основным ключевым дефектам (резистентность к инсулину, дисфункция

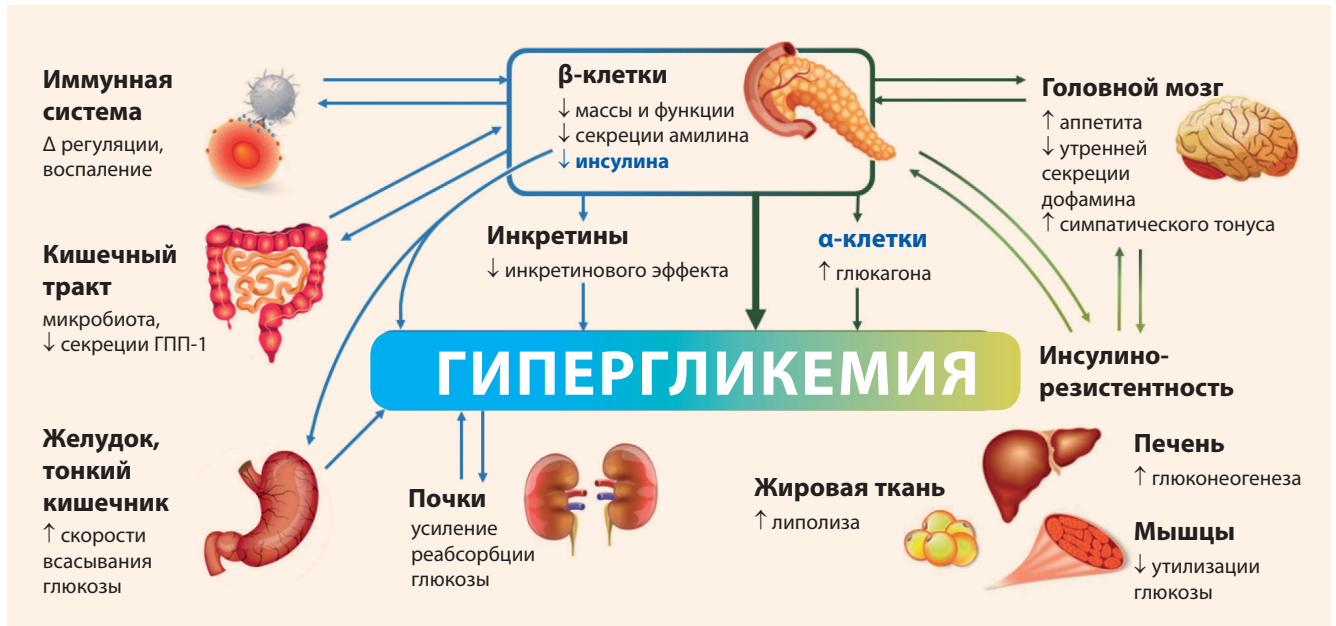
β -клеток), присущим СД2, имеют место нарушение функции α -клеток; дефицит продукции и/или резистентность к инкретинам, вырабатываемым в желудочно-кишечном тракте; ускоренный липолиз в жировой ткани; повышение реабсорбции глюкозы в почках и резистентность к инсулину в мозге, нарушение кишечной микробиоты, хроническое воспаление (рис. 1). Несмотря на многообразие лекарственных средств, существующих в арсенале врача, проблема выбора оптимальной схемы сахароснижающей терапии остается очень актуальной и требует пристального внимания.

Влияние сахароснижающих препаратов на прогноз больных СД2 напрямую зависит от способности не только обеспечивать снижение HbA1c, но и устойчиво поддерживать его на целевом уровне на протяжении длительного времени. Следует принимать во внимание, что при манифестации СД2 секреция инсулина снижается в среднем на 50%, а чувствительность тканей к инсулину – на 70%; именно этот период заболевания представляется наиболее значимым для предотвращения дальнейшей потери и сохранения инсулиносекреторного потенциала β -клеток, который ухудшается примерно со скоростью 4–5% в год от момента установления диагноза [7, 8].

На практике достижение компенсации углеводного обмена представляет значительную трудность, многие пациенты не достигают целевого HbA1c. Основные причины неудовлетворительного контроля заболевания включают клиническую инертность, несвоевременную интенсификацию фармакотерапии, использование схем лечения, недостаточно эффективных с учетом прогрессирующего течения заболевания [2, 9]. Клинический опыт демонстрирует, что сахароснижающая монотерапия эффективна в первые годы заболевания, в большинстве случаев СД2 для достижения и удержания желаемого уровня глюкозы в крови приходится комбинировать различные сахароснижающие средства. Так, в исследовании J.V. Brown et al. показано, что при назначении метформина 42% пациентов теряют контроль в течение 1,5 лет [10], а среди пациентов с впервые выявленным СД2 при высоком исходном HbA1c (8,2–8,4%) контроля над гликемией на фоне терапии метформином достигают лишь 25% [11]. Все это побуждает искать новые и оптимизировать существующие фармакологические подходы к дальнейшему улучшению результатов фармакотерапии СД2 с учетом современных требований к сахароснижающей терапии [5].

¹ IDF. Available at: <http://www.diabetesatlas.org>.

● **Рисунок 1.** Патогенетические механизмы СД2 (адапт. из S.S. Schwartz et al. [6])
 ● **Figure 1.** Pathogenetic mechanisms of T2DM (adapted from S.S. Schwartz et al. [6])



ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ ПОДХОД К ТЕРАПИИ

Лечение СД2 основано на клинических рекомендациях. Например, Рекомендации Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) от 2019 г. [12], которые предлагают индивидуализированный выбор целей терапии по HbA1c, основанный на возрасте пациента и клинических характеристиках пациентов: наличии у него атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ)/или риска тяжелой гипогликемии (табл. 1).

Для определения индивидуального целевого уровня HbA1c у пациентов пожилого и преклонного возраста эти принципы предполагают их разделение на две категории: функционально независимые лица и функционально зависимые лица. Уровень HbA1c < 7,5% рекомендован для функционально независимых пациентов пожилого воз-

раста в случае отсутствия у них АССЗ/или риска тяжелой гипогликемии; при наличии АССЗ/или риска тяжелой гипогликемии следует стремиться к достижению уровня HbA1c < 8,0%. Для функционально зависимых пожилых пациентов, не имеющих старческую астению и/или деменцию, рекомендован целевой уровень HbA1c < 8,0%, для тех, у кого есть старческая астения и/или деменция, – <8,5%. Вместе с тем у пожилых пациентов, завершающих этап жизни, цель лечения должна заключаться не в достижении конкретной цели HbA1c, а в минимизации симптомов гипергликемии, также необходимо избегать гипогликемий [12].

В последних алгоритмах РАЭ подчеркнуто, что индивидуальный подход к каждому пациенту является приоритетным при выборе тактики лечения. Тактика лечения стратифицируется в зависимости от того, насколько

● **Таблица 1.** Алгоритм индивидуализированного выбора целей терапии по HbA1c^{*,**}
 ● **Table 1.** Algorithm for individualized choice of HbA1c therapy goals^{*,**}

| Категории пациентов | Клинические характеристики/риски | Молодой возраст | Средний возраст | Пожилой возраст | | |
|--|----------------------------------|-----------------|-----------------|---------------------------|---------------------------------------|--|
| | | | | Функционально независимые | Функционально зависимые | |
| | | | | | Без старческой астении и/или деменции | Старческая астения и/или деменция |
| Нет атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний ^{***} /или риска тяжелой гипогликемии ^{****} | <6,5% | <7,0% | <7,5% | <8,0% | <8,5% | Избегать гипогликемий, симптомов гипергликемии |
| Есть атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания/или риск тяжелой гипогликемии | <7,0% | <7,5% | <8,0% | | | |

При низкой ожидаемой продолжительности жизни (<5 лет) цели лечения могут быть менее строгими

*Данные целевые значения не относятся к детям, подросткам и беременным женщинам. – ** Нормальный уровень в соответствии со стандартами DCCT: до 6%. – *** ИБС (стенокардия, инфаркт миокарда в анамнезе, шунтирование/стентирование коронарных артерий); нарушение мозгового кровообращения в анамнезе; заболевания артерий нижних конечностей (с симптоматикой). – **** Основными критериями риска тяжелой гипогликемии являются: наличие тяжелой гипогликемии в анамнезе, бессимптомная гипогликемия, большая продолжительность СД, хроническая болезнь почек (ХБП) С 3–5, деменция.

исходный уровень превышает индивидуальный целевой показатель HbA1c конкретного пациента, на старте лечения могут быть избраны либо монотерапия (HbA1c превышает целевой уровень < 1,0%), либо комбинированное лечение (HbA1c превышает целевой уровень < 1,0–2,5%); при исходном уровне HbA1c выше целевого более чем на 2,5% необходимо начинать инсулинотерапию (или комбинацию инсулина с пероральными сахароснижающими препаратами) [12].

В последние годы появились новые данные не только о патофизиологии СД2, но и о влиянии различных терапевтических стратегий на темпы прогрессирования заболевания; существуют подтверждения в пользу стартовой комбинированной терапии в связи с более выраженным влиянием на уровень HbA1c, нежели чем на монотерапии метформином [13]. Как уже подчеркивалось, с позиций патофизиологии СД2 крайне важно сохранить с момента старта сахароснижающей терапии инсулиносекреторный потенциал β -клеток поджелудочной железы, который постепенно снижается при наличии глюкозотоксичности, противостоять чему возможно при рациональной комбинированной сахароснижающей терапии. Другим существенным аспектом на данном этапе терапии СД2 является безопасность в отношении гипогликемий, что говорит о необходимости применения сахароснижающих препаратов с низким риском гипогликемии [14].

С достижением гликемического контроля на этапе старта сахароснижающей терапии и последующим его удержанием тесно связан феномен «метаболическая память», под которым понимают сохранение эффекта предшествующего гликемического контроля (хорошего или неудовлетворительного) на развитие и прогрессирование сосудистых осложнений при СД [15]. Механизм положительной «метаболической памяти» обеспечивает защиту от развития различных осложнений; профилактика микро- и макрососудистых осложнений при СД2 возможна в случае, если удастся достигнуть и поддержать целевой контроль гликемии, начиная с дебюта заболевания и как минимум в течение последующих 7–10 лет [16].

Интерес представляет метаанализ O. Phung et al. результатов 15 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), которые включали пациентов с нелеченым СД2, получавших в качестве первой линии терапии монотерапию метформином или его комбинацию с другим сахароснижающим препаратом (тиазолидиноны, глиниды, препаратами сульфонилмочевины, ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (идПП-4), ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера-2) [17]. Анализу были подвергнуты данные 6 693 пациентов с СД2; средний возраст составил 48,4–62,7 года, исходный уровень HbA1c – 7,2–9,9%, длительность СД2 – 1,6–4,1 года, медиана наблюдения – 6 мес. Проводилось сравнение эффективности и безопасности двух терапевтических подходов по степени снижения уровня HbA1c и риску развития гипогликемии: монотерапии метформином и комбинированной сахароснижающей терапии. Изучение профиля эффективности и безопасности показало, что комбинированная терапия позволяет достичь статистиче-

ски значимого более низкого значения HbA1c, достоверно большее число пациентов достигло целевых уровней HbA1c по сравнению с монотерапией метформином. Комбинированная терапия в дебюте заболевания препаратами с низким риском развития гипогликемий (метформин, идПП-4, ТЗД, иНГЛТ-2) предоставляет части пациентов с СД2 значительные преимущества.

КОМБИНАЦИЯ ИДПП-4 И МЕТФОРМИНА

Комбинация идПП-4 и метформина является эффективной, рациональной, хорошо изученной комбинацией. Существенным преимуществом фиксированной комбинации Галвус Мет является повышение приверженности пациентов к фармакотерапии [14, 18–20]. Вилдаглиптин и метформин являются лекарственными средствами с доказанной эффективностью и безопасностью и обеспечивают сахароснижающий эффект за счет разнонаправленного действия на патогенетические механизмы развития СД2 [20–22].

Концепция сниженного эффекта инкретинов при СД2 послужила основанием для внедрения в клиническую практику идПП-4. Вилдаглиптин, зарегистрированный в РФ в 2008 г., нашел широкое применение в клинической практике из-за эффективного воздействия на гликемический контроль, низкого риска гипогликемии, нейтрального влияния на массу тела и хорошей переносимости. Механизм действия ингибитора ДПП-4 вилдаглиптина дополняет основные фармакологические эффекты метформина, направленные на улучшение чувствительности тканей к инсулину. Одновременное воздействие на различные патофизиологические нарушения обеспечивает высокий сахароснижающий потенциал: согласно результатам исследований снижение HbA1c может достигать 1,7% [20, 23–25].

Вилдаглиптин воздействует на ведущий патофизиологический дефект СД2 – неадекватную секрецию инсулина β -клетками поджелудочной железы. Основная точка приложения действия препарата – это фермент ДПП-4 (сериновая протеаза). Ингибирование ДПП-4 замедляет деградацию эндогенных глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и глюкозозависимого инсулилотропного полипептида (ГИП), которые играют важную роль в регуляции секреции и синтеза инсулина β -клетками; инсулилотропные эффекты ГПП-1 и ГИП сходны и дополняют друг друга [26–29]. Продлевая активность ГПП-1, ГИП, вилдаглиптин обладает глюкозозависимым механизмом действия, благодаря чему имеет высокую степень безопасности в отношении гипогликемии, как другие идПП-4.

Механизм сахароснижающего действия вилдаглиптина включает влияние и на другое ключевое звено патогенеза СД2 – дисфункцию α -клеток поджелудочной железы [30]. Улучшая чувствительность α -клеток к глюкозе и реакцию на изменение ее уровня в плазме крови, вилдаглиптин может восстанавливать нарушенную функцию глюкагоноподобно продуцирующих клеток у больных СД2. Следует отметить, что улучшение гликемии за счет подавления секреции глюкагона дает возможность уменьшить

суточную дозу инсулина на этапе инсулинотерапии и, соответственно, повышает безопасность терапии в отношении гипогликемий [30, 31].

К преимуществам вилдаглиптина относится потенциальный протективный эффект в отношении β -клеток поджелудочной железы, что важно для сохранения инсулиносекреторного потенциала β -клеток и длительного сохранения контроля гликемии [29, 32]. Механизмы подобного действия обусловлены возможностью ГПП-1 подавлять апоптоз, активировать неогенез β -клеток путем стимуляции дифференцировки клеток из дуктальных протоков поджелудочной железы и, наконец, пролиферацию β -клеток [33]. Антиапоптотическое действие ГИП на β -клетки включает в себя активацию CRE В (транскрипционного фактора, способного связывать CRE-последовательности ДНК и регулировать экспрессию генов) и протеинкиназы В [32].

Согласно метаанализу V.R. Aroda et al., среди иДПП-4 наибольшее снижение HbA1c отмечено у вилдаглиптина (-0,87% [-0,94 до -0,81]) в сравнении с другими глиптинами (линаглиптин -0,60% [-0,75 до -0,46]; саксаглиптин -0,68% [-0,78 до -0,57]; ситаглиптин -0,67% [-0,75 до -0,60] [95% ДИ]; алоглиптин -0,69% [-0,85 до -0,54]). Снижение глюкозы плазмы натощак (ГПН) также различалось на фоне применения ингибиторов ДПП-4, в частности, по среднему изменению ГПН после приема и ДПП-4. Препараты этой группы располагаются в порядке его уменьшения следующим образом: вилдаглиптин (-1,33 ммоль/л [-1,48 до -1,18]), линаглиптин (-1,04 ммоль/л [-1,59 до -0,49]); алоглиптин (-0,97 ммоль/л [-1,27 до -0,67]), ситаглиптин (-0,87 ммоль/л [-0,98 до 0,77]), саксаглиптин (-0,73 ммоль/л [-0,95 до -0,50]) при 95% ДИ [27].

Вилдаглиптин отличает нейтральный эффект в отношении массы тела, что немаловажно, ибо ее контроль у пациентов с СД2 является вторым по важности параметром после HbA1c [21, 25, 32].

Как хроническое заболевание, СД2 требует пожизненной сахароснижающей терапии, осуществляя которую необходимо учитывать вопросы долгосрочной безопасности, особенно риски сердечно-сосудистых событий [2, 4]. В крупном ретроспективном метаанализе 40 РКИ III и IV фазы вилдаглиптина (суммарно 17 446 пациентов) показано, что применение вилдаглиптина не связано с повышенным риском развития сердечно-сосудистых событий, включая повышение риска развития сердечной недостаточности у пациентов с СД2 [22].

Опосредованное влияние иДПП-4 на метаболизм различных пептидов (нейропептид Y, пептид Y, стромальный клеточный фактор 1 α /SDF-1 α и 1 β /CXCL12, хемотаксический белок гранулоцитов-2/CXCL6, макрофагальный хемокин/CCL22/MDC и др.), принимающих участие в различных биологических процессах, и, соответственно, модуляция их активности, по-видимому, лежат в основе внегликемических эффектов данного класса сахароснижающих препаратов. Плейотропные эффекты иДПП-4 могут воплотиться в улучшении прогноза заболевания [33–35].

Метформин – один из высокоэффективных среди неинсулиновых сахароснижающих препаратов (снижение HbA1c на 1,5–2%); вариабельность степени снижения гликемии на фоне приема метформина связана с ее исходным уровнем до начала лечения [23, 24, 36]. Выбор воздействия на инсулинорезистентность (ИР) в качестве терапевтической мишени позволяет улучшить чувствительность органов и тканей к инсулину. ИР играет существенную роль в преждевременном развитии и ускоренном прогрессировании атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, а также в увеличении риска острых макроваскулярных осложнений [37, 38].

Фармакологические эффекты метформина обусловлены несколькими механизмами действия, не связанными со стимуляцией секрецией инсулина β -клетками. Антигипергликемические эффекты метформина – это результат широкого воздействия препарата на чувствительность к инсулину на уровне инсулин-зависимых тканей. Метформин увеличивает транспортную емкость всех типов мембранных переносчиков глюкозы. Преобладающим является угнетающее влияние метформина на гепатическую продукцию глюкозы, в большей степени за счет подавления глюконеогенеза [23, 24, 36].

В основе действия метформина – уменьшение экспрессии гена, индуцирующего образование глюкозы из неуглеводных соединений за счет фосфорилирования циклического аденозинмонофосфата (цАМФ, cAMP) – коактиватора транскрипционного фактора CREB-протеина (cAMP response element-binding protein), за счет торможения поступления субстратов глюконеогенеза в гепатоциты и ингибирования ключевых ферментов глюконеогенеза (пируваткарбоксилазы, фруктозо-1,6-бисфосфатазы и глюкозо-6-фосфатазы) [39, 40].

На молекулярном уровне метформин ингибирует комплекс I дыхательной цепи митохондрий в печени, что приводит к активации аденозинмонофосфат-протеинкиназы (АМПК) – важного регулятора клеточного энергетического гомеостаза, клеточного роста, пролиферации, который координирует многочисленные метаболические пути. Под воздействием метформина АМПК активируется путем ингибирования митохондриальной дыхательной цепи и увеличения активных форм азота и повышения соотношения АМФ/АТФ внутри клетки как наиболее чувствительного индикатора энергетического статуса, что обусловлено конкурентным связыванием АМФ и АТФ с АМПК [36]. Опосредованная метформином активация АМПК приводит к восстановлению энергетического гомеостаза путем увеличения поглощения глюкозы в скелетных мышцах и подавления экспрессии ферментов глюконеогенеза в печени и повышения чувствительности к инсулину (посредством воздействия на метаболизм жиров) [39, 40].

Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) также является мишенью для действия метформина. Механизм, посредством которого метформин увеличивает поглощение и утилизацию глюкозы в кишечнике, остается неясным [36, 41].

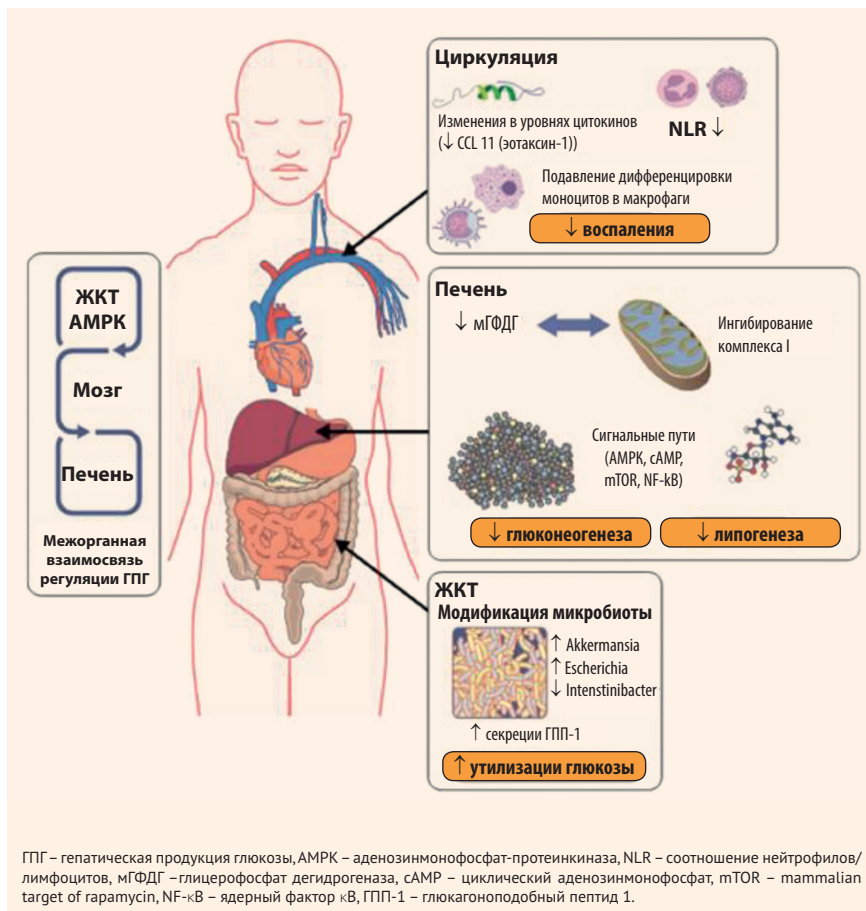
Препарат влияет на гомеостаз глюкозы посредством повышения концентрации ГПП-1 (рис. 2) [36, 42, 43]. Подобный эффект метформина на секрецию ГПП-1,

по-видимому, обусловлен несколькими механизмами: активацией Wnt-сигнальных путей в L-клетках ЖКТ, стимуляцией экспрессии генов, кодирующих рецепторы ГПП-1, ГИП в β-клетках, и увеличением экспрессии генов белков-предшественников – преглюкагона, проглюкагона. Несколько исследований *in vivo* на животных моделях и людях показали связанное с метформином снижение активности ДПП-4 [36, 44]. Есть мнение, что посредством изменения метаболизма желчных кислот метформин может также стимулировать секрецию ГПП-1; выступая в качестве активатора АМПК, препарат потенциально может оказывать воздействие на пул желчных кислот через фарнезоидный рецептор (FXR) – ключевой регулятор метаболизма глюкозы и липидов [45].

Со времени исследования UKPDS накапливается все больше доказательств того, что терапия метформином может снижать риски развития сердечно-сосудистых осложнений [46, 47]. В частности, не только уменьшает показатели общей смертности больных, а также смертности, связанной с СД и инфарктом миокарда, но и на 15% снижает частоту госпитализаций в течение года у больных СД2 и сердечной недостаточностью в сравнении с другими сахароснижающими препаратами [46]. Накапливается все больше данных о кардиопротективных эффектах метформина, которые могут быть обуслов-

лены эффектами препарата в отношении метаболизма липидов, функции эндотелия, кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток сосудов, системы гемостаза, реологии крови и сосудистой реактивности (табл. 2) [23, 36, 48].

● **Рисунок 2.** Гликемические и негликемические эффекты метформина (адаптировано по G. Rena [36])
 ● **Figure 2.** Glycemic and non-glycemic effects of metformin (adapted from G. Rena [36])



● **Таблица 2.** Потенциальные молекулярные механизмы, вовлеченные в кардиопротективный эффект метформина
 ● **Table 2.** Potential molecular mechanisms involved in the cardioprotective effect of metformin

| Кардиопротективные эффекты в отношении ССЗ | | | |
|---|---|---|---|
| Инфаркт миокарда | Гипертрофия миокарда | Сердечная недостаточность | Диабетическая кардиомиопатия |
| ↓ Эндотелиальной дисфункции ↓ Продукции АФК ↓ НАДФН-оксидазы ↓ MnSOD ↑ PGC-1α, eNOS ↓ Стресса ER ↓ КПГ ↓ ICAM-1 ↓ VCAM-1 ↓ mPTP ↑ Аденозина ↓ Апоптоза | ↓ Синтеза белков (mTOR, eEF2K) ↓ Транскрипции (NFAT, MAPK) | ↓ Эндотелиальной дисфункции ↑ PGC-1α, eNOS ↓ Апоптоза ↓ Фиброза ↓ TGF-β | ↓ Эндотелиальной дисфункции ↓ Апоптоза ↑ Аутофагии ↑ Метаболического обмена ↑ Утилизации глюкозы ↑ Чувствительности к инсулину ↓ Фиброза ↓ TGF-β ↓ NOS ↓ Продукции АФК |

Примечание. АФК – активные формы кислорода, НАДФН – никотинамидадениндинуклеотидфосфат, MnSOD – митохондриальная марганцевая супероксиддисмутаза, PGC-1α-1 альфа – ко-активатор гамма-рецептора, eNOS – эндотелиальная синтаза оксида азота, ER – эндоплазматический ретикулум, КПГ – конечные продукты гликирования, ICAM-1 – молекула межклеточной адгезии-1, VCAM-1 – сосудистая молекула клеточной адгезии 1, mPTP – митохондриальная Са²⁺-зависимая пора, PGC-1α – альфа-1-коактиватор гамма-рецептора, mTOR – мишень рапамицина млекопитающих, eEF2K – киназа фактора-2 элонгации эукариот, NFAT – нуклеарный фактор активированных Т-лимфоцитов, MAPK – митоген-активируемые протеинкиназы, TGF-β – трансформирующий фактор роста β (цит. по L. Nesti).

Как уже подчеркивалось, большое внимание в современной диабетологии придается изучению влияния различных терапевтических подходов на темпы прогрессирования заболевания с позиции улучшения прогноза и длительного сохранения целевого гликемического контроля. Наиболее глубоко вопросы эффективности ранней комбинированной терапии освещены в 5-летнем исследовании VERIFY – первом исследовании по изучению долгосрочных клинических преимуществ стратегии ранней комбинированной терапии при впервые выявленном СД2 [49]. В исследовании VERIFY изучалась долговременная эффективность и безопасность двух подходов к лечению СД2: ранней комбинированной терапии метформином и вилдаглиптином в сравнении с традиционным поэтапным подходом с назначением метформина в качестве стартовой терапии и добавлением вилдаглиптина после того, как монотерапия метформином перестает обеспечивать надлежащий гликемический контроль (рис. 3).

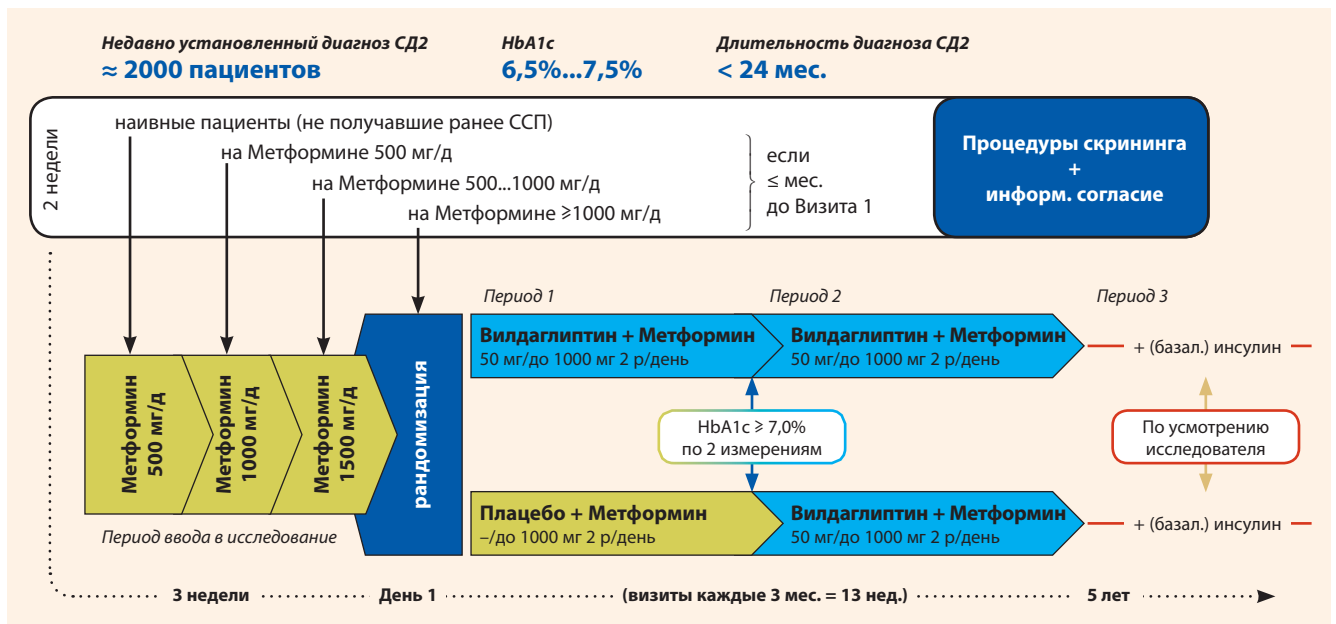
Это международное рандомизированное двойное слепое исследование было инициировано для оценки длительного эффекта ранней комбинации метформина с вилдаглиптином и определения оптимальной схемы инициации сахароснижающей терапии при впервые выявленном СД2. В исследовании приняли участие пациенты (n = 2 001) из 34 стран мира с недавно диагностированным СД2 (≤ 24 мес.), ранее не получавшие сахароснижающей терапии или принимавшие метформин не более 4 нед. с HbA1c в пределах 6,5–7,5% и ИМТ – 22–40 кг/м². Участники исследования были рандомизированы на две группы: первая группа – поэтапной интенсификации (монотерапия метформином) и вторая группа – ранней комбинированной терапии (метформин с вилдаглиптином). Первичной конечной точкой исследования являлось время до неудачи стартовой терапии, дополнительной конечной точкой – время для необходимости старта

инсулинотерапии (частоту неудачи терапии рассчитывали для каждой стратегии лечения путем оценки доли пациентов с неудачей терапии относительно всего количества пациентов в соответствующей группе). Согласно дизайну исследования, при отсутствии достижения целевых значений гликемии (первичная неудача, определялась по уровню HbA1c $\geq 7,0\%$, измеряемому дважды последовательно с интервалом 13 нед.) у пациентов первой группы к их терапии добавлялся вилдаглиптин (период 1). Ухудшение контроля гликемии в обеих группах в дальнейшем (вторичная неудача, уровень HbA1c дважды более 7%) корректировалось инсулинотерапией в соответствии с локальными рекомендациями (период 1) [50].

Согласно результатам исследования VERIFY стратегия стартовой комбинированной терапии метформином с вилдаглиптином имела значимые клинические преимущества. Первичная конечная точка исследования была достигнута с достоверным 49%-ным снижением относительного риска по временному интервалу до момента наступления неэффективности комбинированной терапии (первая неудача) в сравнении с монотерапией метформином (отношение рисков (ОР): 0,51, 95% доверительный интервал (ДИ): 0,45, 0,58); $p < 0,0001$). Причем раннее назначение комбинированной терапии метформином с вилдаглиптином по сравнению с монотерапией метформином обеспечивает снижение риска потери контроля HbA1c вне зависимости от исходного уровня HbA1c, индекса массы тела, возраста, пола, почечной функции [51].

Кроме того, стратегия ранней комбинированной терапии продемонстрировала более низкую частоту вторичной неудачи, оцениваемую в периоде, когда уже все пациенты получали комбинированную терапию (ОР: 0,74, 95% ДИ (0,63, 0,86); $p < 0,0001$). Важно отметить, что при стартовой терапии вилдаглиптином и метформином у

● Рисунок 3. Дизайн исследования VERIFY (адапт. из S.S. Schwartz et al. [6])
 ● Figure 3. VERIFY study design (adapted from S.S. Schwartz et al. [6])



пациентов наблюдались более низкие уровни HbA1c (в т. ч. менее 6,0, 6,5 или 7,0% в зависимости от целевых значений) в течение всех 5 лет наблюдения по сравнению с теми пациентами, кому комбинированная терапия была назначена только после неудачной монотерапии метформином. Общий профиль безопасности и переносимости был сходным в изучаемых подходах к лечению. 80% пациентов завершили все визиты исследования в течение 5 лет.

Основные результаты исследования VERIFY показали важные для клинической практики выводы [51]:

■ При раннем назначении комбинированной терапии вилдаглиптином с метформином риск неудачи стартовой терапии был в два раза ниже (на 49%) по сравнению с начальной монотерапией метформином.

■ Медиана времени до подтверждения первой неудачи составила 3 года для группы поэтапной интенсификации и более 5 лет для группы ранней комбинированной терапии.

■ При применении ранней комбинированной терапии для всех пациентов риск неудачи второй линии терапии был ниже на 26%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение следует отметить, что применение стратегии ранней комбинированной терапии вилдаглиптином и метформином у пациентов с впервые выявленным СД2 ведет к значимому и стабильному улучшению отдаленных показателей устойчивости гликемического контроля в сравнении со стратегией поэтапной интенсификации сахароснижающей терапии. Комбинированная сахароснижающая терапия является важным направлением в терапии пациентов с впервые выявленным СД2.



Поступила / Received 03.08.2020

Поступила после рецензирования / Revised 22.08.2020

Принята в печать / Accepted 28.08.2020

Список литературы / References

- Dedov I., Shestakova M., Benedetti M.M., Simon D., Pakhomov I., Galstyan G. Prevalence of type 2 diabetes mellitus (T2DM) in the adult Russian population (NATION study). *Diabetes Res Clin Pract.* 2016;115:90–95. doi: 10.1016/j.diabres.2016.02.010.
- Echouffo-Tcheugui J.B., Kengne A.P. On the importance of global cardiovascular risk assessment in people with type 2 diabetes. *Prim Care Diabetes.* 2013;7(2):95–102. doi: 10.1016/j.pcd.2013.03.002.
- Papatheodorou K., Papanas N., Banach M., Papazoglou D., Edmonds M. Complications of Diabetes. *J Diabetes Res.* 2016;2016:6989453. doi: 10.1155/2016/6989453.
- Bloomgarden Z.T. Cardiovascular disease in diabetes. *Diabetes Care.* 2008;31(6):1260–1266. doi: 10.2337/dc08-zb06.
- Holman R.R., Paul S.K., Bethel M.A., Matthews D.R., Neil H.A. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;359(15):1577–1589. doi: 10.1056/nejmoa0806470.
- Schwartz S.S., Epstein S., Corkey B.E., Grant S.F., Gavin J.R. 3rd, Aguilar R.B. The time is right for a new classification system for diabetes: rationale and implications of the β -cell-centric classification schema. *Diabetes Care.* 2016;39(8):129–130. doi: 10.2337/dc15-1585.
- Shim W.S., Kim S.K., Kim H.J., Kang E.S., Ahn C.W., Lim S.K. et al. Decremental of postprandial insulin secretion determines the progressive nature of type-2 diabetes. *Eur J Endocrinol.* 2006;155(4):615–622. doi: 10.1530/eje.1.02249.
- Kahn S.E. The relative contributions of insulin resistance and β -cell dysfunction to the pathophysiology of type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2003;46(1):3–19. doi: 10.1007/s00125-002-1009-0.
- Yu S., Schwab P., Bian B., Radican L., Tunceli K. Use of Add-on Treatment to Metformin Monotherapy for Patients with Type 2 Diabetes and Suboptimal Glycemic Control: A U.S. Database Study. *J Manag Care Spec Pharm.* 2016;22(3):272–280. doi: 10.18553/jmcp.2016.22.3.272.
- Brown J.B., Conner C., Nichols G.A. Secondary failure of metformin monotherapy in clinical practice. *Diabetes Care.* 2010;33(3):501–506. doi: 10.2337/dc09-1749.
- Moses R.G. Combination therapy for patients with type 2 diabetes: repaglinide in combination with metformin. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2010;5(3):331–342. doi: 10.1586/eem.10.17.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. (ред.). Алгоритмы специализированной медицинской помощи больных сахарным диабетом. 9-й выпуск. *Сахарный диабет.* 2019;22(1S1):1–144. Режим доступа: <https://diabetmed.net/wp-content/uploads/2019/12/12211-29550-6-PB.pdf>. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. (eds.). Standards of specialized diabetes care. 9th ed. *Sakharnii Diabet = Diabetes Mellitus.* 2019;22(1S1):1–144. (In Russ.) Available at: <https://diabetmed.net/wp-content/uploads/2019/12/12211-29550-6-PB.pdf>.
- Bianchi C., Daniele G., Dardano A., Miccoli R., Del Prato S. Early combination therapy with oral glucose-lowering agents in type 2 diabetes. *Drugs.* 2017;77(3):247–264. doi: 10.1007/s40265-017-0694-4.
- Liu Y., Hong T. Combination therapy of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and metformin in type 2 diabetes: rationale and evidence. *Diabetes Obes Metab.* 2014;16(2):111–117. doi: 10.1111/dom.12128.
- Дедов И.И., Шестакова М.В. Феномен «метаболической памяти» в прогнозировании риска развития сосудистых осложнений при сахарном диабете. *Терапевтический архив.* 2015;87(10):4–10. doi: 10.17116/terarkh201587104-10.
- Dedov I.I., Shestakova M.V. The metabolic memory phenomenon in predicting a risk for vascular complications in diabetes mellitus. *Терапевтический архив = Therapeutic Archive.* 2015;87(10):4–10. (In Russ.) doi: 10.17116/terarkh201587104-10.
- Ceriello A., Ihnat M.A., Thorpe J.E. The metabolic memory: is more than just tight glucose control necessary to prevent diabetic complications? *J Clin Metab.* 2009;94(2):410–415. doi: 10.1210/jc.2008-1824.
- Phung O.J., Sobieraj D.M., Engel S.S., Rajpathak S.N. Early combination therapy for the treatment of type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2014;16(5):410–417. doi: 10.1111/dom.12233.
- Rozenfeld Y., Hunt J.S., Plauschinat C., Wong K.S. Oral antidiabetic medication adherence and glycemic control in managed care. *Am J Manag Care.* 2008;14:71–75. Available at: <https://www.ajmc.com/journals/issue/2008/2008-02-vol14-n2/feb08-2832p071-075>.
- Khunti N., Khunti N., Khunti K. Adherence to type 2 diabetes management. *Br J Diabetes.* 2019;19(2):99–104. doi: 10.15277/bjd.2019.223.
- Tahrani A.A., Piya M.K., Barnett A.H. Drug evaluation: vildagliptin-metformin single-tablet combination. *Adv Ther.* 2009;26(20):138–154. doi: 10.1007/s12325-009-0010-0.
- Cai L., Cai Y., Lu Z.J., Zhang Y., Liu P. The efficacy and safety of vildagliptin in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Clin Pharm Ther.* 2012;37(4):386–398. doi: 10.1111/j.1365-2710.2011.01323.x.
- McInnes G., Evans M., Del Prato S., Stumvoll M., Schweizer A., Lukashovich V. et al. Cardiovascular and heart failure safety profile of vildagliptin: a meta-analysis of 17 000 patients. *Diabetes Obes Metab.* 2015;17(11):1085–1092. doi: 10.1111/dom.12548.
- Rojas L.B., Gomes M.B. Metformin: an old but still the best treatment for type 2 diabetes. *Diabetol Metab Syndr.* 2013;5(1):6. doi: 10.1186/1758-5996-5-6.
- Markowicz-Piasecka M., Huttunen K.M., Mateusiak L., Mikiciuk-Olasik E., Sikora J. Is Metformin a Perfect Drug? Updates in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *Curr Pharm Des.* 2017;23(17):2532–2550. doi: 10.2174/1381612822666161201152941.
- Schweizer A., Couturier A., Foley J.E., Dejager S. Comparison between vildagliptin and metformin to sustain reduction in HbA1c over 1 year in drug-naïve patients with type 2 Diabetes. *Diabet Med.* 2007;24(9):955–961. doi: 10.1111/j.1464-5491.2007.02191.x.
- Pratley R.E., Salsali A. Inhibition of DPP-4: a new therapeutic approach for the treatment of type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin.* 2007;23(4):919–931. doi: 10.1185/030079906x162746.
- Aroda V.R., Henry R.R., Han J., Huang W., DeYoung M.B., Darsow T., Hoogwerf B.J. Efficacy of GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors: Meta-analysis and systematic review. *Clin Ther.* 2012;34(6):1247–1258.e22. doi: 10.1016/j.clinthera.2012.04.013.
- Deacon C.F., Holst J.J. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes: comparison, efficacy and safety. *Expert Opin Pharmacother.* 2013;14(15):2047–2058. doi: 10.1517/14656566.2013.824966.

29. DeFronzo R.A. Current issues in the treatment of type 2 diabetes. Overview of newer agents: where treatment is going. *Am J Med.* 2010;123(3 Suppl):S38–S48. doi: 10.1016/j.amjmed.2009.12.008.
30. Liu Y, Hong T. Combination therapy of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and metformin in type 2 diabetes: rationale and evidence. *Diabetes Obes Metab.* 2014;16(2):111–117. doi: 10.1111/dom.12128.
31. Balas B, Baig M.R., Watson C., Dunning B.E., Ligueros-Saylan M., Wang Y. et al. The dipeptidyl peptidase IV inhibitor vildagliptin suppresses endogenous glucose production and enhances islet function after single-dose administration in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(4):1249–1255. doi: 10.1210/jc.2006-1882.
32. Samraj G.P. Vildagliptin for the treatment of diabetes. *Therapy.* 2011;8(6):703–719. Available at: <https://www.openaccessjournals.com/articles/vildagliptin-for-the-treatment-of-diabetes.pdf>.
33. Chon S, Gautier J.F. An Update on the Effect of Incretin-Based Therapies on β -Cell Function and Mass. *Diabetes Metab J.* 2016;40(2):99–114. doi: 10.4093/dmj.2016.40.2.99.
34. Kim N.H., Yu T, Lee D.H. The nonglycemic actions of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Biomed Res Int.* 2014;2014:368703. doi: 10.1155/2014/368703.
35. Chrysant S.G., Chrysant G.S. Clinical implications of cardiovascular preventing pleiotropic effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Am J Cardiol.* 2012;109(11):1681–1685. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.01.398.
36. Rena G., Hardie G.G., Pearson E.A. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia.* 2017;60(9):1577–1585. doi: 10.1007/s00125-017-4342-z.
37. McFarlane S.L., Banerji M., Sowers J.R. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(2):713–718. doi: 10.1210/jcem.86.2.7202.
38. Ormazabal V., Nair S., Elfeky O., Aguayo C., Salomon C., Zuñiga F.A. Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17(1):122. doi: 10.1186/s12933-018-0762-4.
39. Towler M.C., Hardie D.G. AMP-Activated protein kinase in metabolic control and insulin signaling. *Circ Res.* 2007;100(3):328–341. doi: 10.1161/01.RES.0000256090.42690.05.
40. He L., Sabet A., Djedjos S., Miller R., Sun X., Hussain M.A. et al. Metformin and insulin suppress hepatic gluconeogenesis through phosphorylation of CREB binding protein. *Cell.* 2009;137(4):635–646. doi: 10.1016/j.cell.2009.03.016.
41. McCreight L.J., Bailey C.J., Pearson E.R. Metformin and the gastrointestinal tract. *Diabetologia.* 2016;59(3):426–435. doi: 10.1007/s00125-015-3844-9.
42. Preiss D., Dawed A., Welsh P., Heggie A., Jones A.G., Dekker J. et al. Sustained influence of metformin therapy on circulating glucagon-like peptide-1 levels in individuals with and without type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19(3):356–363. doi: 10.1111/dom.12826.
43. DeFronzo R.A., Buse J.B., Kim T., Burns C., Skare S., Baron A., Fineman M. Once-daily delayed-release metformin lowers plasma glucose and enhances fasting and postprandial GLP-1 and PYY: results from two randomised trials. *Diabetologia.* 2016;59(8):1645–1654. doi: 10.1007/s00125-016-3992-6.
44. Hinke S.A., Kühn-Wache K., Hoffmann T., Pederson R.A., McIntosh C.H., Demuth H.U. Metformin effects on dipeptidylpeptidase IV degradation of glucagon-like peptide-1. *Biochem Biophys Res Commun.* 2002;291(5):1302–1308. doi: 10.1006/bbrc.2002.6607.
45. Lien F., Berthier A., Bouchaert E., Gheeraert C., Alexandre J., Porez G. et al. Metformin interferes with bile acid homeostasis through AMPK–FXR crosstalk. *J Clin Invest.* 2014;124(3):1037–1051. doi: 10.1172/JCI68815.
46. Scarpello J.H. Improving survival with metformin: the evidence base today. *Diabetes Metab.* 2003;29(4 Pt 2):6S36–6S43. doi: 10.1016/s1262-3636(03)72786-4.
47. Holden S.E., Jenkins-Jones S., Currie C.J. Association between Insulin Monotherapy versus Insulin plus Metformin and the Risk of All-Cause Mortality and Other Serious Outcomes: A Retrospective Cohort Study. *PLoS One.* 2016;11(5):e0153594. doi: 10.1371/journal.pone.0153594.
48. Nesti L., Natali A. Metformin effects on the heart and the cardiovascular system: A review of experimental and clinical data. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2017;27(8):657–669. doi: 10.1016/j.numecd.2017.04.009.
49. Del Prato S., Foley J.E., Kothny W., Kozlovski P., Stumvoll M., Paldánus P.M., Matthews D.R. Study to determine the durability of glycaemic control with early treatment with a vildagliptin-metformin combination regimen vs. standard-of-care metformin monotherapy—the VERIFY trial: a randomized double-blind trial. *Diabet Med.* 2011;31(10):1178–1184. doi: 10.1111/dme.12508.
50. Matthews D.R., Paldánus P.M., Proot P., Foley J.E., Stumvoll M., Del Prato S. Baseline characteristics in the VERIFY study: a randomized trial assessing the durability of glycaemic control with early vildagliptin-metformin combination in newly diagnosed Type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2019;36(4):505–513. doi: 10.1111/dme.13886.
51. Matthews D.R., Paldánus P.M., Proot P., Chiang Y., Stumvoll M., Del Prato S. Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin versus sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): a 5-year, multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet.* 2019;394(10208):1519–1529. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32131-2.

Информация об авторах:

Бирюкова Елена Валерьевна, д.м.н., профессор, профессор кафедры эндокринологии и диабетологии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; SPIN-код: 3700-9150; e-mail: lena@obsudim.ru

Морозова Ирина Анатольевна, к.м.н., старший научный сотрудник отдела эндокринных и метаболических заболеваний, Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; e-mail: i.morozova@mknc.ru

Родионова Светлана Владимировна, врач-эндокринолог клиники женского здоровья, Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; e-mail: s.rodionowa 2011@yandex.ru

Information about the authors:

Elena V. Biryukova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Professor of Department of Endocrinology and Diabetology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; e-mail: lena@obsudim.ru

Irina A. Morozova, Cand. of Sci. (Med.), Senior Research Associate, Department of Endocrine and Metabolic Disorders, Loginov Moscow Clinical Scientific Center of the Moscow Health Department; 86, Entuziastov Highway, Moscow, 111123, Russia; e-mail: i.morozova@mknc.ru

Svetlana V. Rodionova, Endocrinologist, Women's Health Clinic, Loginov Moscow Clinical Scientific Center of the Moscow Health Department; 86, Entuziastov Highway, Moscow, 111123, Russia; e-mail: s.rodionowa2011@yandex.ru