

Вектор гликированного гемоглобина в формировании дисгликемии в постменопаузе: акценты ранней диагностики и терапии

Л.А. Руюткина^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-6762-5238>, larut@list.ru

Д.С. Руюткин¹, <https://orcid.org/0000-0003-3431-5943>, dr79@mail.ru

Л.В. Щербакова², <https://orcid.org/0000-0001-9270-9188>, 9584792@mail.ru

И.С. Исхакова³, <https://orcid.org/0000-0002-1981-7294>, tyutyunjon@mail.ru

¹ Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52

² Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины; 630089, Россия, Новосибирск, ул. Б. Богаткова, д. 175/1

³ ООО «Андромед-Клиника»; 630001, Россия, Новосибирск, ул. Гоголя, д. 42

Резюме

Введение. Тесная связь постменопаузы с инсулинорезистентностью (ИР) и метаболическим синдромом (МетС) маркирует высокий кардиометаболический риск дисгликемии, определяя необходимость ее ранней диагностики и терапии. Патогенетически обоснованные критерии диагностики предиабета и характер ранней медикаментозной терапии сахарного диабета 2-го типа (СД2) дискутируются. Сведения о взаимосвязях параметров глюкозного гомеостаза и менопаузального МетС фрагментарны.

Цель. Оценить ассоциации гликированного гемоглобина (HbA1c) с индексами ИР, функцией β-клеток и характеристиками МетС в когорте постменопаузальных женщин с различным состоянием углеводного обмена.

Материалы и методы. У 94 европеоидных женщин в постменопаузе 58,0 (53,0; 63,0) лет определены: HbA1c, гликемия натощак (ГН), индексы TyG и линейки HOMA2, C-пептид, ИМТ, окружность талии (ОТ), уровни артериального давления (АД), триглицеридов (ТГ), ХС-ЛПВП. При классификации женщин по HbA1c (критерии ADA) 15 имели нормогликемию, 24 – предиабет, 55 – СД2. С помощью SPSS (версия 17) оценивали ME (25–75%); межгрупповые различия по критерию Манна – Уитни; проводили корреляционный анализ по Спирмену и partial correlation.

Результаты. HbA1c-возраст независимо коррелировал с параметрами ИР: TyG ($R = 0,590$; $p < 0,001$), HOMA2-IR ($R = 0,318$; $p < 0,05$) и функцией β-клеток: HOMA2-B ($R = -0,355$; $p < 0,001$); с липидными маркерами МетС (ТГ, ХС-ЛПВП, $R = 0,382$; $-0,448$; $p < 0,001$ соответственно), антропометрическими и уровнями АД.

Выводы. Ассоциация HbA1c у постменопаузальных женщин со спектром параметров глюкозного гомеостаза и МетС маркируют его как вектор формирования и прогрессирования дисгликемии вследствие тесной связи с функциональным состоянием β-клеток и значением липоглютокотоксичности в динамике постменопаузальной ИР. Полученные данные патогенетически определяют использование HbA1c в верификации дисгликемии и раннее назначение комбинированной антигипергликемической терапии, направленной на сохранение функции β-клетки. Рассматривается потенциал ингибиторов дипептидилпептидазы-4 в замедлении прогрессирования сахарного диабета 2-го типа.

Ключевые слова: метаболический синдром, инсулинорезистентность, индекс TyG, индексы HOMA2, инсулинчувствительность, ингибиторы дипептидилпептидазы-4, алоглиптин

Для цитирования: Руюткина ЛА, Руюткин ДС, Щербакова ЛВ, Исхакова ИС. Вектор гликированного гемоглобина в формировании дисгликемии в постменопаузе: акценты ранней диагностики и терапии. *Медицинский совет.* 2024;18(16):135–147. <https://doi.org/10.21518/ms2024-394>.

Конфликт интересов: статья подготовлена при поддержке группы компаний «НИЖФАРМ». Это никак не повлияло на мнение авторов.

Vector of glycated hemoglobin in the formation of dysglycemia in postmenopause: Emphasis on early diagnosis and therapy

Lyudmila A. Ruyatkina^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-6762-5238>, larut@list.ru

Dmitriy S. Ruyatkin¹, <https://orcid.org/0000-0003-3431-5943>, dr79@mail.ru

Lilia V. Shcherbakova², <https://orcid.org/0000-0001-9270-9188>, 9584792@mail.ru

Irina S. Iskhakova³, <https://orcid.org/0000-0002-1981-7294>, tyutyunjon@mail.ru

¹ Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630091, Russia

² Research Institute of Internal and Preventive Medicine; 175/1, B. Bogatkov St., Novosibirsk, 630089, Russia

³ LLC Andromed-Clinic; 42, Gogol St., Novosibirsk, 630001, Russia

Abstract

Introduction. The close relationship of postmenopause with insulin resistance (IR) and metabolic syndrome (MetS) marks a high cardiometabolic risk of dysglycemia, determining the need for its early diagnosis and therapy. Pathogenetically substantiated criteria for the diagnosis of prediabetes and the nature of early drug therapy for type 2 diabetes mellitus (T2DM) are debated. Information on the relationship between glucose homeostasis parameters and menopausal MetS is fragmentary.

Aim. To evaluate the associations of glycated hemoglobin (HbA1c) levels with indices of IR, β -cell function and MetS characteristics in a cohort of postmenopausal women with different carbohydrate metabolic states.

Materials and methods. In 94 Caucasian postmenopausal women 58.0 (53.0; 63.0) years old the following were determined: HbA1c, fasting glycemia (FG), TyG and HOMA2 indices, C-peptid, BMI, waist circumference (WC), blood pressure (BP), triglycerides (TG), HDL-C levels. When classifying women by HbA1c (ADA criteria), 15 had normoglycemia, 24 prediabetes, 55 T2DM. ME (25–75%) was assessed using SPSS (version 17); intergroup differences according to the Mann – Whitney test; Spearman and partial correlation analysis were performed.

Results. HbA1c age independently correlated with IR parameters: TyG ($R = 0.590$; $p < 0.001$), HOMA2-IR ($R = 0.318$; $p < 0.05$) and beta cell function: HOMA2-B ($R = -0.355$; $p < 0.001$); with lipid markers of MetS (TG, HDL-C, respectively $R = 0.382$; -0.448 ; $p < 0.001$), anthropometric and blood pressure levels.

Conclusion. Associations of HbA1c in postmenopausal women with a spectrum of glucose homeostasis parameters and MetS mark it as a vector of formation and progression of dysglycemia due to a close connection with the functional state of β -cells and the importance of lipoglucotoxicity in the dynamics of postmenopausal IR. The obtained data pathogenetically determine the use of HbA1c in the verification of dysglycemia and the early administration of combined antihyperglycemic therapy aimed at preserving β -cell function. The potential of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in slowing the progression of type 2 diabetes mellitus is considered

Keywords: metabolic syndrome, insulin resistance, TyG index, HOMA2 indices, insulin sensitivity, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, alogliptin

For citation: Ruyatkina LA, Ruyatkin DS, Shcherbakova LV, Iskhakova IS. Vector of glycated hemoglobin in the formation of dysglycemia in postmenopause: Emphasis on early diagnosis and therapy. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(16):135–147. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-394>.

Conflict of interest: the article was prepared with the support of the Nyzhpharm Group. That didn't really affect the authors' opinion one way or the other.

ВВЕДЕНИЕ

Постменопауза тесно связана с увеличением распространенности метаболического синдрома (MetS): от 32 до 58% в зависимости от страны и расы [1–3]. MetS представляет собой группу кардиометаболических факторов риска, включающих висцеральное ожирение, донозологические нарушения углеводного обмена (НУО), артериальную гипертензию (АГ) и атерогенную дислипидемию (ДЛП) [4]. Компоненты MetS патогенетически объединены между собой на основе инсулинорезистентности (ИР) [5], маркирующей высокий кардиометаболический риск (КМР) [6, 7], подтвержденный результатами проспективных исследований [8]. Кластер MetS, стартующий от совокупности трех и более компонентов, предполагает наличие разных его фенотипов [9]. Выявленные гендерные различия в распространенности и развитии ИР [10] с более высоким риском макрососудистых осложнений у женщин 40–69 лет по всему спектру дисгликемии, включая предиабет, недиагностированный и анамнестический сахарный диабет 2-го типа (СД2) [11–13], отражают разные траектории КМР на протяжении всей жизни у мужчин и женщин [14], обосновывая внимание к фенотипу формирования дисгликемии в рамках постменопаузального MetS [6].

Предиабет – промежуточное состояние между нормогликемией и СД2, характеризующееся ранним нарушением секреции инсулина и нарушением его действия. Патофизиологические особенности секреции и резистентности к инсулину по-разному выражены у взрослых с предиабетом

и клинически проявляются в виде повышенного уровня глюкозы в плазме натощак (нарушенная гликемия натощак, ГПН), повышенного 2-часового уровня глюкозы плазмы в рамках ОГТТ (нарушенная толерантность к глюкозе, НТГ) и/или гликированного гемоглобина (HbA1c) [15]. Последний как интегральная характеристика предшествующего 3-месячного периода средней гликемии вызывает особый интерес, однако его диагностические возможности спорны. Согласно критериям ADA уровень HbA1c 5,7–6,4% был идентифицирован как диагностический диапазон для предиабета [16]. Согласно критериям ВОЗ, уровни HbA1c > 6,0, но < 6,5% отражают повышенный риск СД2 [17], т. е. носят не диагностический для предиабета, а вспомогательный характер. При этом важно, что риск прогрессирования СД2 в зависимости от значений HbA1c является непрерывным и не имеет четких точек перегиба, поэтому пороговые значения являются несколько произвольными, а риск перехода от нормогликемии к диабету в пределах данного периода времени больше для более высоких по сравнению с более низкими порогами HbA1c (т. е. в 10–13 раз выше для порога HbA1c $\geq 6,0\%$ против 4–7 раз выше для порога HbA1c $\geq 5,7\%$) [18].

Анализ крупной выборки европейских популяционных данных продемонстрировал монотонно возрастающую связь между временем сердечно-сосудистых событий и уровнями HbA1c > 5,7%, указывая на потенциальный риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в диапазоне метаболических отклонений предиабета [19]. Поэтому диагностика ранних НУО крайне важна в контроле

риска атеросклеротических ССЗ, который при сочетании НГН, НТГ и уровней HbA1c превышает 20% [15]. Также активная диагностическая тактика в отношении предиабета позволяет выявлять СД2 на ранней его стадии, актуализируя проблему регресса и ремиссии дисгликемии [18], в т. ч. с помощью медикаментов и изменения образа жизни [17].

Однако нынешнее определение предиабета не отражает субфенотипы патофизиологии дисгликемии и не позволяет прогнозировать будущие метаболические траектории, следовательно, и дифференцированно выбирать антигипергликемические препараты на раннем этапе лечения СД2. ИР и связанная с ней компенсаторная гиперинсулинемия являются независимыми предикторами трех клинических синдромов: ССЗ, СД2 и АГ [20]. При этом диабетогенные процессы, связанные с хронической ИР, действуют в течение десятилетий до развития СД2 [21]. Постулирована концепция патофизиологической гетерогенности до постановки его диагноза [22]. Общеизвестно, что для возникновения гипергликемии необходима дисфункция β -клеток. Преобладающая точка зрения состоит в том, что при наличии ИР критической патологией является дисфункция β -клеток, возникающая на ранних стадиях заболевания [23].

Женщины в постменопаузе особенно уязвимы с учетом того, что MeC формируется уже в пременопаузе [24]. Во время менопаузального перехода происходят различные фенотипические и метаболические изменения, влияющие на массу тела, распределение жировой ткани и расход энергии, а также секрецию и чувствительность к инсулину. Вследствие тесных взаимосвязей эндокринных и метаболических изменений увеличивается в совокупности риск ССЗ и СД2 [9, 25]. Поэтому выбор из современного спектра антигипергликемических препаратов должен быть патогенетически обоснован на основании детализации характеристик глюкозного гомеостаза, которые вторичны к ИР и дисфункции β -клеток, с учетом сопутствующих факторов риска, таких как нарушение липидного профиля и ожирение.

Работы по оценке взаимосвязей углеводных параметров с характеристиками ИР и функцией β -клеток в постменопаузальной когорте женщин на разных стадиях дисгликемического континуума фрагментарны. HbA1c предпочтителен для исследования как интегральная характеристика без влияния предшествующего голодания, необходимого для проведения ОГТТ. Для оценки ИР предпочтение отдается неинсулиновым индексам; альтернативным индексом HOMA-IR биомаркером ИР идентифицирован триглицерид-глюкозный индекс TyG; представлены надежные статистические данные о связи TyG с развитием и прогнозом ССЗ [9]. Для оценки функции β -клеток, наряду с С-пептидом, традиционно используется индекс HOMA-B. По результатам Women's Health Initiative показано, что низкий уровень HOMA-B был независимо и последовательно связан (ОШ 0,57, 95% ДИ 0,51–0,63) с повышенным риском диабета после корректировки других факторов риска у женщин в постменопаузе [26].

Цель – оценить ассоциации уровней HbA1c с параметрами метаболического синдрома и базовыми

патогенетическими звеньями глюкозного гомеостаза: характеристиками инсулинорезистентности, инсулинчувствительности и секреторной способности β -клеток по данным индексов TyG и линейки HOMA-2 с расчетом по С-пептиду – в когорте постменопаузальных женщин с различным состоянием углеводного обмена.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено одноцентровое поперечное сравнительное исследование женщин в постменопаузе с различным состоянием углеводного обмена в рамках амбулаторной диспансеризации. Критерии включения: подписание информированного согласия; женщины с нормогликемией натощак без СД2 в анамнезе (контрольная группа), женщины с СД2 без потребности в инсулинотерапии (основная группа), период постменопаузы. Критерии исключения из исследования: СД2 с потребностью в инсулине, HbA1c > 9%, ранее диагностированные ИБС, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) III и IV ФК, другие типы диабета и эндокринные заболевания; сопутствующие заболевания в стадии обострения; СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² по СКД-EPi.

Включено: 94 европеоидные женщины, средний возраст 58,0 (53,0; 63,0) лет с естественной менопаузой в сроки, определенные Международной ассоциацией по менопаузе (IMS), продолжительность постменопаузы 7,00 (2,00; 7,00) лет. У 52 женщин был СД2 длительностью 4,0 (2,0; 7,0) года с терапией: препаратами метформина в 46 случаях, сульфонилмочевины – в 21 случае, ингибиторами дипептидилпептидазы-4 (идПП-4) у 5 пациенток – в различных комбинациях. 42 женщины без анамнеза НУО имели нормогликемию натощак. Вся сопутствующая патология на момент проведения обследования была вне обострения. Никакую фоновую терапию, кроме гипотензивной, при наличии АГ обследуемые женщины не принимали.

Измеряли индекс массы тела (ИМТ), окружность талии (ОТ), уровни артериального давления: систолического (САД) и диастолического (ДАД). Для оценки глюкозного гомеостаза определяли гликемию натощак (ГН) и HbA1c, поскольку комплекс обоих показателей повышает вероятность выявления НУО [27]. Показатели ГН оценивали дважды глюкозооксидазным методом (в анализ включались средние показатели), уровни HbA1c – на приборе Siemens DCA Vantage; параметры липидного спектра натощак: ЛПВП и триглицериды (ТГ) – на анализаторе Beckman Coulter AU-480 наборами реактивов фирмы Beckman Coulter, Inc.; уровни С-пептида – на анализаторе IMMULITE 2000. Индексы HOMA2-IR, HOMA2-S и HOMA2-%B определяли с помощью HOMA2-calculator с расчетом по С-пептиду [28]. Индекс ТГ/глюкоза (TyG-индекс) рассчитывали по формуле: $Ln [ТГ \text{ (мг/дл)} \times ГН \text{ (мг/дл)} / 2]$, где Ln – логарифм [29].

Когорту женщин с нормальными уровнями ГН (n = 42) реклассифицировали по результатам оценки HbA1c по критериям ADA [16] и провели индивидуальный анализ в группах по критериям MetC, предложенным NCEP ATP III [30]. В результате группу 1 составили 15 женщин

с уровнями HbA1c < 5,7% (из них 10 имели по 1–2 признака MetC, только у одной была АГ с приемом антигипертензивной терапии); в группу 2 с предиабетом включили 24 женщины с уровнями $5,7\% \geq \text{HbA1c} < 6,5\%$ (из них 8 имели 3 признака MetC, 10 – по 1–2), в группе 3 из 55 женщин с диабетом 49 имели 3 признака MetC и 6 по 2 признака.

Статистическая обработка данных выполнена с помощью программ SPSS (версия 13). При проверке на нормальность распределения критерием Колмогорова – Смирнова описательная статистика представлена в виде Me (25; 75%), где Me – медиана, 25 и 75 – квартили 1-й и 3-й; оценка значимости межгрупповых различий величин проводилась с помощью U-критерия Манна – Уитни. Для выявления зависимостей использовали корреляционный тест (ранговая корреляция Спирмена). Для нивелирования влияния возраста применили частичную корреляцию (partial correlation). В процедурах статистического анализа критический уровень значимости для отклонения нулевой статистической гипотезы (p) принимался равным 0,05. Статистический анализ частично проведен в рамках бюджетной темы FWNР-2024-0002.

Исследование выполнено с соблюдением этических принципов проведения научных медицинских исследований с участием человека, изложенных в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, и в соответствии с этическими нормами и правилами, предусмотренными бюллетенем Высшей аттестационной комиссии Министерства образования Российской Федерации №3 от 2002 г. «О порядке проведения биомедицинских исследований у человека». Проведение исследования одобрено комитетом по этике Новосибирского государственного медицинского университета.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Описательные характеристики анализируемой когорты приведены в *таблице*. Группирующим признаком служили уровни HbA1c, соответственно, группы 1–3, значимо отличаясь между собой по данному показателю, отражали гликемический континуум от нормогликемии к предиабету и СД2. Также выявлены значимые отличия большинства характеристик. Женщины групп 2 и 3 были старше относительно группы 1, что послужило основанием для применения partial correlation; пациентки с СД2, помимо углеводных, имели более высокие показатели ОТ, ИМТ, САД, ТГ и более низкие ХС-ЛПВП. Отметим, что антропометрические и гемодинамические характеристики в группах 1 и 2 полностью не укладывались в их референсные пределы по национальным критериям MetC [31].

Показатели антропометрические, гемодинамические (САД), ТГ и ГН значимо повышались, а ХС-ЛПВП снижались только в группе 3 в отличие от групп 1 и 2 (*табл.*). Индексы функционального состояния β -клетки, ИР, инсулинчувствительности (ИЧ) при сравнении групп между собой проявили себя более дифференцированно. Так, уровни С-пептида и НОМА2-IR в группах с дисгликемией, предиабетом и СД2 были значимо выше в отличие от нормогликемии; показатели НОМА2-S снижались статистически значимо от

● **Таблица.** Характеристики клиничко-метаболических показателей и сравнительный анализ групп женщин в зависимости от уровней гликированного гемоглобина, Me (25; 75%)

● **Table.** Characteristics of clinical and metabolic parameters and comparative analysis of the groups of women according to the glycated haemoglobin levels, Me (25; 75%)

Показатель	Группа 1 (HbA1c < 5,7%) n = 15	Группа 2 (HbA1c \geq 5,7 < 6,5%) n = 24	Группа 3 (HbA1c \geq 6,5%) n = 55	p между группами
Возраст, лет	53,00 (51,00; 56,00)	59,00 (54,00; 64,00)	60,00 (54,00; 63,00)	$p_{1-2} = 0,006$ $p_{1-3} = 0,002$
HbA1c, %	5,30 (5,00; 5,40)	6,00 (5,80; 6,18)	7,10 (6,50; 7,90)	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$
ОТ, см	84,00 (76,00; 94,00)	83,00 (79,00; 98,00)	100,00 (92,00; 115,00)	$p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,003$
ИМТ, кг/м ²	25,30 (23,40; 29,10)	27,80 (22,70; 33,60)	32,20 (28,50; 37,40)	$p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,034$
САД, мм рт. ст.	130,00 (120,00; 150,00)	120,00 (120,00; 130,00)	142,50 (130,00; 160,00)	$p_{1-3} = 0,035$ $p_{2-3} = 0,011$
ДАД, мм рт. ст.	80,00 (80,00; 90,00)	80,00 (70,00; 80,00)	90,00 (80,00; 100,00)	$p > 0,05$
ТГ, ммоль/л	1,28 (1,11; 1,46)	1,24 (1,11; 1,55)	1,97 (1,54; 2,79)	$p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,58 (1,54; 1,84)	1,54 (1,17; 1,70)	1,09 (0,94; 1,32)	$p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$
ГН, ммоль/л	4,97 (4,60; 5,20)	5,20 (4,75; 5,58)	6,56 (5,70; 7,30)	$p_{2-3} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$
С-пептид, нг/мл	1,46 (0,95; 2,03)	1,93 (1,54; 3,26)	2,68 (1,39; 3,56)	$p_{1-2} = 0,030$ $p_{1-3} = 0,007$
Туг, усл. ед.	7,71 (7,46; 7,95)	7,71 (7,56; 7,97)	8,41 (8,13; 8,74)	$p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$
НОМА2-%В	112,90 (86,30; 123,10)	128,05 (98,58; 153,65)	92,60 (56,15; 123,30)	$p_{1-2} = 0,041$ $p_{2-3} < 0,001$
НОМА2-IR	1,00 (0,60; 1,50)	1,35 (1,10; 2,43)	2,00 (1,10; 2,80)	$p_{1-2} = 0,033$ $p_{1-3} = 0,002$
НОМА2-S	96,10 (66,40; 159,60)	73,85 (41,40; 89,03)	50,20 (35,95; 90,10)	$p_{1-2} = 0,035$ $p_{1-3} = 0,002$

группы 1 к группе 2 и 3, а НОМА2-%В после попытки повышения в группе 2 сопряженно с уровнями С-пептида снижались в группе 3. Индекс Туг не различался между группами 1 и 2 соответственно отсутствию различий между этими группами по уровням ТГ и ГН, значимо повышаясь лишь в группе 3 в сравнении с группами 1 и 2.

Корреляционный анализ общей когорты постменопаузальных женщин с различными уровнями HbA1c, отражающими дисгликемический континуум, продемонстрировал множественные значимые возраст-независимые ассоциации HbA1c с индексами линейки НОМА2, параметрами MetC, длительностью СД2 (*рис. 1*) и возраст-зависимую связь с длительностью постменопаузы (ДлПМ). Прямое влияние средней силы выявлено у антропометрических показателей (ОТ, ИМТ) и обратное у ХС-ЛПВП, несколько слабее у САД, ТГ и длительности СД

(ДлСД); слабая, но статистически значимая у ДАД. Логична тесная связь HbA1c с уровнями ГН (рис. 1).

Из линейки HOMA2 у HbA1c несколько сильнее и более статистически значима ($p < 0,001$) отрицательная ассоциация с индексом HOMA2-%В, который имеет аналогичную по характеру, но более сильную связь с уровнями ГН (рис. 1). Сильная связь индексов HOMA2-IR и HOMA2-S ($R = -0,862$, $p < 0,001$) отражает их зеркальный смысл: инсулинорезистентность и инсулинчувствительность (рис. 1). Отметим, что HbA1c в группе 1 + 2, где его значения ниже 6,5%, не коррелируя с этими показателями ИР и ИЧ, имеет отрицательную ассоциацию с HOMA2-%В ($R = -0,325$; $p = 0,050$).

Заслуживают внимания корреляционные отношения уровней С-пептида с показателями ИР, среди которых в данной ситуации обоснованно использование TyG, поскольку для его расчета не применяют параметры функционального состояния β -клеток. При однонаправленном повышении показателей TyG и С-пептида по мере появления и прогрессирования НУО (табл.) их взаимосвязи прямые, статистически значимые в общей когорте обследованных женщин (рис. 1).

HbA1c наиболее сильную прямую связь образует именно с неинсулиновым индексом TyG, который тесно отрицательно коррелирует с ХС-ЛПВП (рис. 1). Ассоциации индекса TyG с ОТ и ИМТ ($R = 0,545$ и $0,471$ соответственно; $p < 0,001$) схожи с таковыми у HOMA2-IR, однако TyG и HOMA2-IR разнонаправленно коррелируют с HOMA2-%В. Так, ассоциации HOMA2-%В с HOMA2-IR положительные, а с TyG отрицательные (рис. 1). При этом ассоциации HbA1c положительные как с HOMA2-IR ($R = 0,318$; $p = 0,003$), так и с TyG ($R = 0,590$; $p < 0,001$), однако с TyG почти в два раза сильнее.

Особый интерес представляют взаимосвязи показателей ИР/ИЧ и функционального состояния β -клеток по мере появления и нарастания дисгликемии в группах. Графическое параллельное изображение показателей HOMA2-S и HOMA2-%В (рис. 2) показывает снижение

индекса ИЧ от группы 1 к группе 2 ($p_{1-2} = 0,035$) с дальнейшим уменьшением в группе 3 ($p_{1-3} = 0,002$), при этом показатели HOMA2-%В нарастают в группе 2 ($p_{1-2} = 0,041$), резко снижаясь в группе 3 (табл.). Аналогичное изображение уровней С-пептида и HOMA2-IR (рис. 3) отражает как мягкое повышение от группы 1 далее к группам с дисгликемией показателей секреции С-пептида, так и инсулинорезистентности ($p_{1-2} = 0,033$; $p_{1-3} = 0,002$).

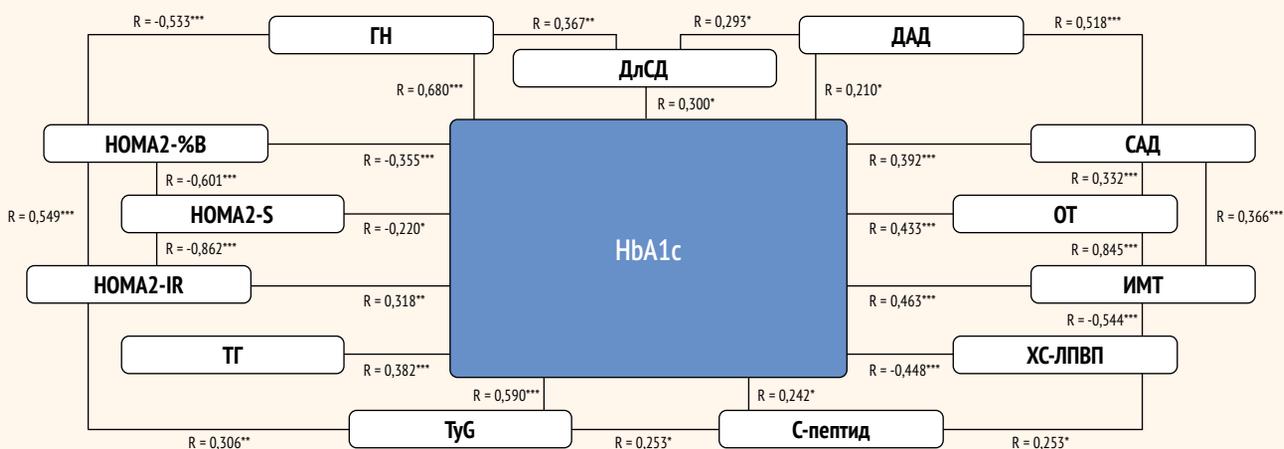
ОБСУЖДЕНИЕ

В проведенном нами исследовании для оценки состояния углеводного обмена мы приняли HbA1c как интегральный параметр с 3-месячной анамнестической памятью с точками отсечения, предложенными ADA [16]. Поскольку пороговый уровень HbA1c остается спорным [32], предложение использовать самые низкие его отрезные точки с учетом распространенности предиабета [33] совпадало с целью нашей работы, позволяя оценить базовые патогенетические звенья глюкозного гомеостаза от нормогликемии и далее на протяжении дисгликемического континуума с учетом самых ранних НУО.

Для разных фенотипов характерны различные «точки отсечения» предиабета с их зависимостью от возраста и пола [34]. Так, ранние НУО имеют гендерные особенности: в отличие от мужчин, где дисгликемию маркирует преимущественно гипергликемия натощак, у женщин НУО чаще манифестируют прандиальным повышением [35]. Старт НУО с прандиального повышения глюкозы крови подчеркивает значимость использования HbA1c в изучении ранней дисгликемии. Соответственно, его повышение в данной ситуации отражает наличие НТГ, т. е. умеренную прандиальную гипергликемию. Показано, что при значениях HbA1c $< 7,3\%$ преимущественный вклад вносит гликемия после еды [36]. Подобные взаимоотношения были выявлены в когорте пациентов с СД2 без оценки гендерных различий и не оценивались на донозологических НУО.

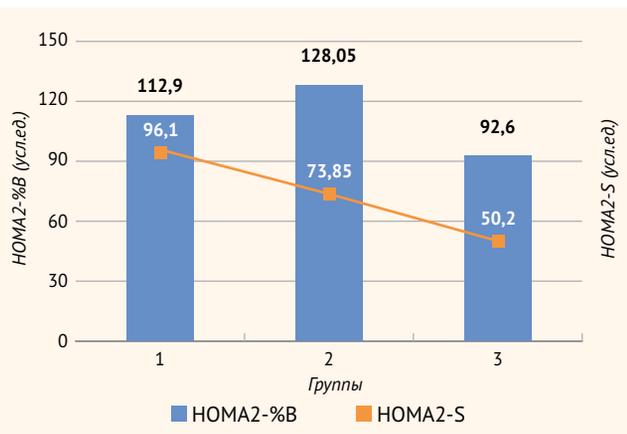
● **Рисунок 1.** Ассоциации уровней HbA1c в когорте постменопаузальных женщин с различным состоянием углеводного обмена со спектром параметров глюкозного гомеостаза и метаболического синдрома

● **Figure 1.** Associations between HbA1c levels in a cohort of postmenopausal women with different carbohydrate metabolism status and a spectrum of glucose homeostasis parameters, and metabolic syndrome



Примечание. R – коэффициент корреляции (partial correlation); p – значимость различий: * $\leq 0,05$; ** $\leq 0,01$; *** $\leq 0,001$.

- **Рисунок 2.** Показатели HOMA2-%B и HOMA2-S (Me) в группах обследованных женщин
- **Figure 2.** HOMA2-%B and HOMA2-S levels (Me) in the groups of examined women



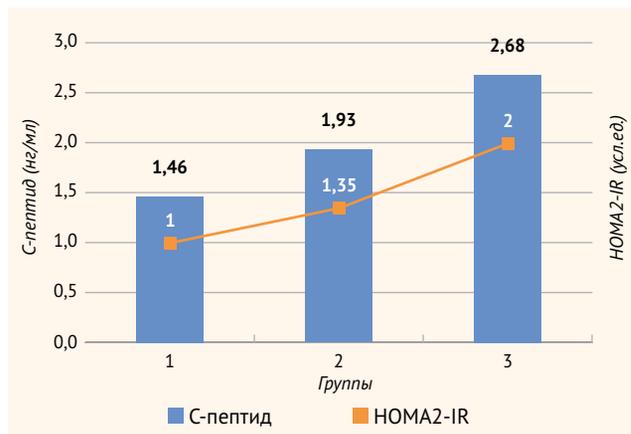
Прогрессирование от предиабета до СД2 зависит от множества interfering патофизиологических, клинических и эпидемиологических факторов [32]. Полученные нами данные показывают, что HbA1c интегрирован в рамках partial correlation в разнонаправленных, отличающихся интенсивностью, значимых ($p < 0,05$) ассоциациях с маркерами MetC: антропометрических, липидных и гемодинамических. Коррелирующие между собой компоненты MetC в зависимости от фенотипа имеют дифференцированный КМР; этот риск при гипергликемическом варианте зависит от возраста и пола, при этом наиболее выраженной особенностью у мужчин является АГ и низкий уровень ХС-ЛПВП у женщин; кроме того, на КМР влияет репродуктивный статус женщины [4].

Женщины в постменопаузе вследствие дефицита эстрогенов более склонны к липидным нарушениям [37, 38]. В нашем исследовании уровни ХС-ЛПВП снижались у пациенток с СД2 в сравнении с группами 1 и 2 (табл.). В то же время отрицательные корреляции показателей ХС-ЛПВП с HbA1c и TuG (рис. 1), а также с ТГ ($R = -0,518$; $p < 0,001$) в сочетании с прямыми связями ТГ с HbA1c (рис. 1) в условиях partial correlation логично встраиваются в концепцию липоглюкотоксичности в рамках постменопаузального MetC.

Липотоксичность, обусловленная повышенными уровнями СЖК со стимулированием синтеза ТГ с тонкой гранью между липолизом и липогенезом, находится в тесной связи с изменением ИЧ и развитием ИР [39] с вкладом в этот процесс эктопии жировой ткани в комплексе с низкоинтенсивным воспалением [40]. Важно помнить, что именно липотоксичность является основной причиной дисфункции β -клеток. Сами по себе высокие концентрации глюкозы не обладают для них значительной токсичностью, но потенцируют липотоксичность, определяя смысл термина «липоглюкотоксичность» [41]. Существенные доказательства отрицательного влияния этого феномена на многие этапы секреции инсулина получены в экспериментальных моделях и на людях при СД2 [42].

Дислипидемия, такая как снижение уровня ХС-ЛПВП или повышение общего холестерина и триглицеридов,

- **Рисунок 3.** Показатели HOMA2-IR и С-пептида (Me) в группах обследованных женщин
- **Figure 3.** HOMA2-IR and C-peptide levels (Me) in the groups of examined women



является неизменно сильным фактором риска инсулинорезистентности [43]. В этом контексте для оценки ИР представляется более информативным неинсулиновый индекс TuG, отражающий тесную связь глюкозного гомеостаза и метаболической дислипидемии (рис. 1).

Графическое изображение индексов HOMA2-S параллельно HOMA2-%B на разных стадиях глюкозного континуума (рис. 2) отражает снижение инсулинчувствительности уже на донологической стадии НУО при еще сохраненной, но уже напряженной функциональной способности β -клеток, оцененной по уровням С-пептида и HOMA2-B (табл.). Этот факт подтверждает наличие ассоциаций HOMA2-S с HbA1c в матрице женщин без СД2 (группы 1 и 2). Верификацией срыва функции инсулярного аппарата pancreas служит повышение HbA1c, маркирующего группы 2 и 3; при этом снижение функции β -клеток ярко проявляется отрицательной корреляцией HOMA2-B с ГН, наиболее выраженной в группе 3 ($R = -0,610$; $p < 0,001$) при ее сохранении в общей когорте (рис. 1) и отсутствии в группе 2. Полагаем, что дебют уже ранней дисгликемии можно рассматривать как критическую точку метаболического гомеостаза. Отметим, что корреляции С-пептида как показателя прямой секреции инсулина с уровнями ГН отсутствовали во всех группах.

В настоящее время преобладает точка зрения, что дисфункция β -клеток, проявляющаяся в нарушении секреции инсулина, является первичным независимым нарушением, которое обычно возникает на ранних стадиях патогенеза дисгликемии на фоне ИР [23]. Поскольку уровень глюкозы является одним из ключевых системных факторов, контролирующих компенсацию β -клеток [44], в свою очередь, при длительно неконтролируемой гипергликемии дисфункция инсулярного аппарата может также способствовать патогенезу ИР, т. к. дефектные β -клетки не способны воспринимать концентрацию глюкозы как стимул для секреции инсулина [40, 45].

Разнонаправленность корреляций HOMA2-%B с индексами TuG и HOMA2-IR как показателей ИР (положительные с HOMA2-IR и отрицательные с TuG) предполагает разный патофизиологический смысл их влияния на функциональное

состояние β -клеток, оцененное по HOMA2-%B. Оценивая изменение медианы уровней С-пептида и HOMA2-%B соответственно повышению показателей HOMA2-IR (*табл., рис. 3*), логично объяснить напряженное состояние инсулярного аппарата уже на стадии предиабета попыткой справиться с периферической ИР [44]. При наличии СД2 отсутствие значимых отличий уровней С-пептида между группами 2 и 3 маркирует неэффективность резервов β -клеток даже на фоне инсулинстимулирующих препаратов с преобладанием группы сульфонилмочевины. В этом ракурсе их использование в «принуждении β -клетки к секреции инсулина в то время, когда она изо всех сил пытается справиться с требованиями ожирения и резистентности к инсулину, может ускорить ее гибель» [46].

Учитывая более сильный характер ассоциации HbA1c с ТуG в сравнении с HOMA2-IR (*рис. 1*), складывается впечатление, что отрицательная ассоциация HOMA2-%B с ТуG отражает истощение функциональной способности β -клеток вследствие липотоксичности, которая нарушает инсулиновый контроль равновесия липогенеза и липолиза, стирая тонкую грань между ними в сторону преобладания последнего [39] и, соответственно, повышая уровни СЖК, замыкает порочный круг уже гликолипотоксичности с участием в этом процессе дисгликемии. То есть ассоциации HOMA2-%B с индексом HOMA2-IR отражают его стимулирующий характер, а влияние ТуG на HOMA2-%B – истощающий.

Индекс ТуG продемонстрировал нелинейную положительную корреляцию как с предиабетом, так и с диабетом [47]. В нашем исследовании при тесной связи ТуG с HbA1c в общей когорте (*рис. 1*) в группе 2 он не коррелировал с HbA1c при наличии связей с ОТ и ИМТ (соответственно, $R = 0,632$ и $0,515$; $p \leq 0,01$), HOMA2-S и с HOMA2-IR (соответственно, $R = 0,446$ и $0,438$; $p \leq 0,03$) и ХС-ЛПВП ($R = -0,522$; $p = 0,009$), отражающих участие вместе с антропометрическими и липидными параметрами MetC участие в формировании ИР/ИЧ. Важно отметить, что ИМТ отражает общую, а не жировую массу тела. Постменопаузальный статус обследованных при повышенном абдоминальном жиротложении по результатам ОТ во всех группах женщин, включая группу 1 (*табл.*), дает основания предполагать наличие саркопенического ожирения, что вносит дополнительный вклад в развитие и усиление ИР [48]. Аналогичные по силе прямые ассоциации ИМТ и ОТ с HbA1c (*рис. 1*) косвенно подтверждают это предположение, как и прямые корреляции антропометрических параметров с HOMA2-IR ($R = 0,483$ и $0,444$ соответственно; $p < 0,001$), сильнее с ТуG ($R = 0,545$ и $0,471$; $p < 0,001$). Недавно в нормогликемической перименопаузальной когорте женщин мы показали возраст-независимое отрицательное влияние эстрадиола на уровни ТГ и ГПН, а ФСГ на уровни ХС-ЛПВП при участии обоих гормонов оси «гипофиз – яичники» в формировании ИР, оцененной по индексу ТуG [9].

R. Guo et al. продемонстрировали проспективную связь референсных уровней ТГ более высоких тертилей с развитием СД2 ($p < 0,001$); при этом более сильная положительная корреляция выявлена в подгруппе женщин [49]. В нашей когорте женщин уровни ТГ выходили за

референсный диапазон только у пациенток с СД2 (*табл.*). Однако принципиальное значение имеет соотношение уровней ГПН и ТГ, отраженное в ТуG. Так, X. Xuan et al. сообщили, что исходный индекс ТуG, превышающий пороговые значения ($>7,27$ у женщин), был положительно связан с возникновением СД2 (ОР = $2,76$, 95% ДИ = $1,20-6,34$, $p = 0,017$) [50]. Эти данные согласуются с концепцией липоглюкотоксичности с первичной ролью липотоксичности [41], которая является признанным фактором риска развития и других, кроме СД2, метаболических нарушений: ожирения, жировой болезни печени (НАЖБП) и ССЗ [51]. Поэтому высокие уровни ТуG у женщин в постменопаузе, особенно с повышенными антропометрическими показателями, даже с нормогликемией (*табл.*), наряду с ассоциацией HbA1c и уровнями ГПН в подгруппе без СД (группы 1 и 2), привлекают особое внимание к донологической оценке состояния глюкозного гомеостаза в этой когорте. Тем более, что высокий КМР выявляется у молодых женщин при MetC без СД [12], а индекс ТуG имел у женщин лучшую прогностическую эффективность в плане инфаркта миокарда [52].

Инсулинорезистентность и инсулинсекреторная дисфункция, одновременное наличие которых характеризует манифестный диабет, присутствуют уже на предиабетической стадии, однако эффективная профилактика неизбежного прогрессирования дисгликемии требует стратификации людей с предиабетом в соответствии с их профилем риска [53]. Несмотря на дискуссию последних лет о том, что первично, ИР или дисфункция β -клеток [54], а также механизмах повреждения последних (апоптоз или некроз вследствие множества механизмов (окислительный стресс и стресс эндоплазматического ретикулума, провоспалительные реакции и отложение островкового амилоида) [55]), или потери их идентичности с утратой способности воспринимать глюкозу и вырабатывать инсулин [56], складывается впечатление о взаимосвязи этих процессов с метаболически опосредованным воспалением [57]. По результатам китайского когортного 5-летнего проспективного исследования ($n = 100\ 309$ с нормогликемией и предиабетом по критериям ADA) выявлена независимая и положительная связь нового комплексного индекса MetS-IR (формула расчета включает уровни ТГ, ХС-ЛПВП, ГН, ИМТ) с риском предиабета; сильнее у женщин, что объяснили преобладанием в изучаемой когорте женщин в постменопаузе [37]. С этими данными согласуются выявленные в нашей работе множественные ассоциации HbA1c в общей когорте постменопаузальных женщин (*рис. 1*) с наличием компонентов MetC у женщин с нормогликемией.

Сохранение массы и функции β -клеток имеет решающее значение для поддержания гомеостаза глюкозы и предотвращения диабета, поскольку ухудшение функции β -клеток приводит также к нарушению экспрессии гена инсулина за счет снижения активности промотора гена инсулина в ответ на стимуляцию глюкозой [55]. Патологические особенности секреции и резистентности к инсулину по-разному выражены у взрослых с различными клинико-биохимическими фенотипами предиабета:

ГН, НТГ или HbA1. Так, результаты S. Kashyap et al. демонстрируют связь между потенциальными метаболическими подтипами предиабета, определяемыми степенью чувствительности к инсулину с помощью HOMA2-S и показателями секреции, со специфическими сердечно-сосудистыми факторами риска, по сути, компонентами MetC [15].

Отталкиваясь от постепенного снижения чувствительности к инсулину от нормогликемии до предиабета и СД2, оцененной по индексу Мацуды и клэмп-тесту в работе X. Chen et al. [58], что совпадает с полученными нами данными по HOMA2-S (табл., рис. 2), важно помнить, что гомеостаз глюкозы тонко регулируется с помощью сбалансированного действия инсулина и глюкагона посредством механизмов обратной связи и перекрестных помех между различными органами, включая поджелудочную железу, печень, скелетные мышцы и жировые ткани [59]. По мере ухудшения толерантности к глюкозе, повышения ИР и снижения функции β -клеток постепенно увеличивается концентрация глюкагона [60]. Этот факт, ранее описанный E. Ferrannini et al. [61], исследователи объяснили наличием рецепторов к инсулину у α -клеток *pancreas*, в результате чего ИР способствует нарушению подавления глюкагона при СД2 [59]. Также сформулирована концепция, согласно которой токсичность глюкозы может проявляться сначала как дисфункция α -клеток, предвзяв истощение секреции инсулина [62].

Итак, молекулярные основы СД2 включают недостаточное действие инсулина, ИР в периферических тканях и aberrantную секрецию глюкагона, в совокупности нарушая тесную координацию метаболических процессов, способствуя гипергликемии и дислипидемии [63]. Поскольку гипергликемия при диабете возникает только при нарушении функции β -клеток [64, 65], в настоящее время предпочтение отдается β -центричному лечению. Дисфункция β -клеток является ключевым аспектом на ранней стадии дисгликемии, тогда как общая потеря массы β -клеток четко обоснована как основной признак более поздних стадий [44]. То есть уже предиабет, определяемый по HbA1c, связан с дефектной реакцией на инсулин в сочетании с неадекватным подавлением глюкагона [66], особенно на постпрандиальной стадии. Подобное патогенетическое понимание ранних НУО совпадает с постулатом о потере прандиального контроля глюкозы до ухудшения показателей ГН [67] и возвращает к проблеме дифференцированного подхода к профилактике и терапии ранней дисгликемии, усложняя выбор лечения [68].

Будучи пограничным состоянием между нормогликемией и диабетом, предиабет не всегда требует начала приема новых лекарств в соответствии с клиническими рекомендациями, хотя динамика инсулина уже на этой стадии НУО указывает на аномальный гомеостаз [15]. Показано, что диетические меры и физические упражнения могут защитить функцию β -клеток, облегчая метаболический стресс [44]. В плане медикаментозной терапии вопрос о вариантах лечения после применения метформина в группах первичной профилактики СД2 остается открытым [69].

В коррекции дисфункции β -клеток, необходимой в соответствии с изложенными данными уже на раннем этапе

диабетического континуума, особое внимание привлекают инкретиновые препараты с их влиянием на регуляцию секреции глюкагона и эффекты глюкагон-подобного пептида-1 (ГПП-1) и глюкозозависимого инсулиноотропного полипептида (ГИП) в сохранении массы β -клеток [67]. При этом повысился интерес к ингибиторам дипептидилпептидазы-4 (ИДПП-4) с учетом их наиболее благоприятного профиля переносимости и безопасности, в т. ч. снижения МАСЕ по сравнению с таковой у препаратов сульфонилмочевины с аналогичной эффективностью [70, 71], отсутствия увеличения веса и необходимости повышения дозы [72]. Глюкозозависимый гипогликемический эффект ИДПП-4 (глиптинов) оказывает двойное действие на островковые α - и β -клетки за счет сохранения биоактивных ГПП-1 и ГИП интактными; в результате высвобождения инсулина из β -клеток с одновременным ингибированием секреции глюкагона из α -клеток предотвращается риск гипогликемии [73].

В настоящее время фокус лечения диабета переключился со снижения уровня глюкозы на сохранение гликемического гомеостаза и замедление прогрессирования заболевания [72]. В этом контексте потенциал ИДПП-4 рассматривается как новая и эффективная стратегия в лечении СД2 [74]. Особый интерес привлекает алоглиптин Випидия® (Vipidia®), эффективный, с хорошей переносимостью и безопасностью [75], с контролем гликемии, снижением ее вариабельности [76] и улучшением раннего ответа β -клеток [72]. Недавние клинические и экспериментальные исследования показали, что функциональная способность β -клеток, особенно в первой фазе секреции инсулина, является основным фактором, способствующим прогрессированию СД2 и связанных с ним осложнений [44].

Гликемический контроль, обеспечиваемый ингибиторами ДПП-4, варьируется в зависимости от отдельных молекул, при этом среднее снижение HbA1c составляет 0,5–1,0% при монотерапии [77]. В исследовании эффективности монотерапии алоглиптина (исходный уровень HbA1c 7,6%) через 12 мес. обнаружили относительно высокую степень снижения HbA1c на 1,3% [75]. Более существенный эффект алоглиптина по сравнению с другими ИДПП-4 объяснили его большей селективностью к ДПП-4 и более высокой скоростью ингибирования по сравнению с другими глиптинами [78].

Учитывая прогрессирующий характер СД2 вследствие снижения функции β -клеток, долгосрочное управление гликемией неизменно связано с необходимостью эскалации терапии. В сравнении с классическими противодиабетическими препаратами (тиазолидиндионы, ингибиторы α -глюкозидазы, сульфонилмочевина) ИДПП-4 более экономически эффективны [79] в качестве дополнительной терапии к метформину у пациентов с неконтролируемым СД2. Эффект снижения уровня гликемии и безопасность алоглиптина были продемонстрированы независимо от исходного уровня HbA1c, хотя его эффект оказался сильнее при более высоких значениях HbA1c до лечения [75]. Стабильный контроль гликемии и безопасность алоглиптина подтверждены в долгосрочных исследованиях: проспективном 3-летнем J-BRAND Registry при использовании

отдельно или в сочетании с другими пероральными сахароснижающими препаратами у пациентов с СД2 [80], а также в наблюдательном 3,5-летнем исследовании [81].

В антигипергликемическом действии иДПП-4 произошла переоценка роли ГИП в связи с исследованиями по разработке его новых антагонистов [72]. Все больше доказательств способности ГИП улучшать метаболизм глюкозы и липидов, особенно в сочетании с механизмом ГПП-1 [82]. В отличие от ГПП-1, ГИП не влияет на концентрацию глюкагона во время гипергликемии, однако он увеличивает уровни глюкагона натощак и в условиях гипогликемии, способствуя снижению риска тяжелой гипогликемии у пациентов с СД2 [77]. ГИП также оказывает пролиферативное действие на β -клетки [74].

Метаанализ, подтверждая значительное улучшение НОМА-В при терапии иДПП-4 [83], подчеркивает их потенциал в улучшении функциональности островковых клеток при СД2, что важно в сохранении массы β -клеток и замедлении прогрессирования болезни [72]. Результаты сетевого метаанализа 360 исследований свидетельствуют, что инкретиновая терапия является рекомендуемым вариантом для долгосрочного лечения с целью сохранения функции β -клеток [84]. Наиболее частое достижение целевых значений HbA1c отмечено у молодых пациентов с меньшей длительностью СД2 [85].

Растворимая форма дипептидилпептидазы-4 идентифицирована как новый адипокин с системной активностью в регуляции не только метаболического гомеостаза, но и воспалительных процессов [86]. Показана роль ДПП-4 в инсулинорезистентности и воспалительных процессах в жировой ткани, где преимущественно синтезируется этот адипокин, нарушая сигнализацию инсулина внутри адипоцита и способствуя развитию провоспалительной среды [72, 74]. Предоставлены доказательства потенциала алоглиптина, в отличие от других протестированных глиптинов, регулировать ИР жировой ткани [87].

Важный результат ингибирования ДПП4, наряду с гликемией, – снижение постпрандиальных липидов [63]. Алоглиптин в монотерапии, помимо его способности модулировать ИР и функцию β -клеток, снижает атерогенные липиды [75, 81, 88]. S. Lu et al. рассматривают нарушение регуляции липидов как ключевые факторы риска в начале СД2 и его прогрессировании [89], среди механизмов этого процесса выделяя апоптоз β -клеток, вторичную ИР в печени и скелетных мышцах и воспалительную реакцию в жировой ткани при их тесной связи с ИМТ. Результаты проспективного 12-месячного исследования терапии алоглиптином выявили значительное снижение массы тела (-1,3 кг), триглицеридов (-28 мг/дл) и ЛПНП (-7 мг/дл) [75], что расценили как специфическое действие алоглиптина на жировые клетки. Экспериментальные данные в моделях с дефицитом или нокаутом ДПП-4 указывают на роль адипокина как медиатора, а не только биомаркера нарушенной чувствительности к инсулину [86]. Полагаем, что эти данные позволяют расценивать признанную вес-нейтральность иДПП-4 как защиту от набора массы тела с отдельным эффектом алоглиптина. Рассматривая инсулинчувствительность как первичное звено нарушения

глюкозного гомеостаза в тесной связи с метаболической негибкостью [84], этот эффект иДПП-4 подчеркивает необходимость их раннего назначения.

Роль даже умеренного повышения уровней HbA1c в прогнозе ССЗ, особенно в комплексе с другими компонентами MetC [4–9, 19], определяет необходимость тщательной оценки сердечно-сосудистой безопасности антигипергликемических препаратов. Большинство исследований сердечно-сосудистых исходов (CVOT) иДПП-4 продемонстрировали сердечно-сосудистую безопасность [90]. Важно отметить, что эти CVOT разработаны как исследования не меньшей эффективности, т. е. подтверждают сердечно-сосудистую безопасность этих препаратов, а не обязательно их наблюдаемые преимущества. Отметим, что в post-hoc-анализе EXAMINE у пациентов в группе алоглиптина с СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73м² выявлено снижение риска MACE на 19% ($p = 0,014$), сердечно-сосудистой смертности на 39% ($p = 0,013$) и нефатального инфаркта миокарда на 14% ($p = 0,013$) [91].

Для доказательств потенциальных сердечно-сосудистых преимуществ иДПП-4, вероятно, нужны более длительные исследования, поскольку эти препараты продемонстрировали ряд плейотропных эффектов. Исследование профилактического действия алоглиптина на атеросклероз при СД2 (SPEAD-A) показало, что 20 мес. лечения алоглиптином значительно изменили среднюю общую и правую и левую максимальную толщину интимы-медиа сонных артерий ($p = 0,022$, $p = 0,025$, $p = 0,013$ соответственно) [92]. Q. Lv et al. в 2024 г. продемонстрировали большую эффективность длительной терапии эксенатидом, алоглиптином или метформином в замедлении прогрессирования ТКИМ (маркер субклинического атеросклероза), чем другими сахароснижающими препаратами при сравнении с плацебо [93].

Текущее место иДПП-4 в меняющейся сфере лечения определяют довольно обширно: у хрупких пациентов, пожилых, с высоким риском гипогликемии, с недавно диагностированным СД и низким риском ССЗ, с высоким риском ССЗ или ренальных событий, уже получающих иНГЛТ-2 [71]. Последнее объясняется тем, что при убедительной кардио- и ренопротекции ингибиторы иНГЛТ-2 увеличивают окисление свободных жирных кислот и высвобождение глюкагона, снижая секрецию инсулина [73].

СД2 связан с дву-, четырехкратным увеличением риска развития макро- и микрососудистых осложнений, которые могут присутствовать до постановки нозологического диагноза [94]. Субфенотипирование лиц с ранними НУО может помочь улучшить скрининг и управление КМР с дифференцированным выбором терапии [15, 32, 53]. Дисгликемия стартует и прогрессирует в рамках MetC, имеющего признаки полового диморфизма – у женщин зависит от репродуктивного статуса [4]. Полагаем, что постменопаузальная дисгликемия является особым фенотипом НУО с учетом влияния функционального состояния оси «гипофиз – яичники» на формирование MetC, а также тесной связи длительности постменопаузы с ГН в условиях еще нормогликемии [9, 95]. Целый кластер значимых ассоциаций HbA1c, выявленных в когорте

постменопаузальных женщин со спектром дисгликемии от ее референсных значений до СД2, как с характеристиками глюкозного гомеостаза, включая ИР/ИЧ и функциональное состояние β -клеток, так и с антропометрическими, липидными и гемодинамическими параметрами (рис. 1), позволяет расценивать его как дисгликемический вектор МетС в постменопаузе. Отсутствие корреляций С-пептида как показателя прямой секреции инсулина с уровнями ГН не позволяет использовать этот показатель в качестве диагностического, делегируя эту роль HbA1c. Полученные данные отражают актуальность использования HbA1c для верификации ранней дисгликемии, особенно постпрандиальной, тесно связанной с КМР, с учетом сложностей стандартизации проведения ОГТТ.

Значимые в условиях partial correlation связи HbA1c с липидными маркерами МетС, отрицательные с ХС-ЛПВП и положительные ТГ, а также прямые с индексом ТуГ, логично встраиваются в концепцию липоглютокотоксичности в рамках постменопаузального МетС. Повышение HbA1c, маркирующего группы: 2 – высокий риск предиабета согласно критериям ВОЗ и национальным [17] и 3 – диагностический для СД, одновременно с отрицательной корреляцией НОМА2-В с ГН, отражает срыв секреторных резервов β -клеток. Следовательно, дебют дисгликемии на ранней стадии диабетического континуума, предиабете, можно рассматривать как критическую точку метаболического гомеостаза.

Поскольку решающее значение для предотвращения осложнений сахарного диабета имеет интенсивный гликемический контроль, а монотерапия с пошаговой интенсификацией редко эффективна в долгосрочной перспективе,

обсуждается необходимость сдвига парадигмы ранней комбинированной терапии, рекомендуемой ADA и EASD [96], в клиническую практику. Такая возможность в дебюте заболевания в зависимости от доминирующей клинической проблемы обсуждается в национальных алгоритмах [17]. Многообещающий характер этой стратегии подтверждается новыми данными о сохранении функции β -клеток и меньшим количеством осложнений при СД2 [97].

Выводы

Полученные нами данные и проведенный анализ публикаций привлекают внимание к необходимости выявления ранней дисгликемии в уязвимой в плане кардиометаболического риска когорте постменопаузальных женщин с использованием информативности HbA1c и обосновывают активную терапевтическую тактику, направленную, помимо коррекции ИР, на сохранение функциональных способностей инсулярного аппарата с помощью включения в комбинированную терапию инкретиновых препаратов, способных также устранить дисбаланс β - и α -клеток. Особое место в этой тактике актуальные данные отводят иДПП-4, поскольку помимо влияния на β -клетку они обладают независимым от инкретинового пути антигипертензивным, противовоспалительным, антиапоптотическим и иммуномодулирующим действием [98], участвуя в коррекции инсулинорезистентности и модуляции воспаления, т. е. ведущих факторов патогенеза СД2.



Поступила / Received 30.08.2024

Поступила после рецензирования / Revised 13.09.2024

Принята в печать / Accepted 15.09.2024

Список литературы / References

- Ou YJ, Lee JI, Huang SP, Chen SC, Geng JH, Su CH. Association between Menopause, Postmenopausal Hormone Therapy and Metabolic Syndrome. *J Clin Med*. 2023;12(13):4435. <https://doi.org/10.3390/jcm12134435>
- Hong E, Kang Y. Lifestyle Factors Influencing Metabolic Syndrome after Adjusting for Socioeconomic Status and Female Reproductive Health Indicators: A National Representative Survey in Korean Pre- and Postmenopausal Women. *Healthcare*. 2024;12(8):821. <https://doi.org/10.3390/healthcare12080821>.
- Jeong HG, Park H. Metabolic Disorders in Menopause. *Metabolites*. 2022;12(10):954. <https://doi.org/10.3390/metabo12100954>.
- Lonardo A. The heterogeneity of metabolic syndrome presentation and challenges this causes in its pharmacological management: a narrative review focusing on principal risk modifiers. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2023;16(10):891–911. <https://doi.org/10.1080/17512433.2023.2259306>.
- Rattanatham R, Tangpong J, Chatatikun M, Sun D, Kawakami F, Imai M, Klangbud WK. Assessment of eight insulin resistance surrogate indexes for predicting metabolic syndrome and hypertension in Thai law enforcement officers. *PeerJ*. 2023;11:e15463. <https://doi.org/10.7717/peerj.15463>.
- Hewage N, Wijesekara U, Perera R. Insulin Resistance-Related Cardiometabolic Risk Among Nondiabetic Childbearing Age Females. *Metab Syndr Relat Disord*. 2024;22(6):447–455. <https://doi.org/10.1089/met.2024.0009>.
- Song J, Li Y, Zhu J, Liang J, Xue S, Zhu Z. Non-linear associations of cardiometabolic index with insulin resistance, impaired fasting glucose, and type 2 diabetes among US adults: a cross-sectional study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15:1341828. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1341828>.
- Lopez-Jaramillo P, Gomez-Arbelaiz D, Martinez-Bello D, Abat MEM, Alhabib KF, Avezum A et al. Association of the triglyceride glucose index as a measure of insulin resistance with mortality and cardiovascular disease in populations from five continents (PURE study): a prospective cohort study. *Lancet Healthy Longev*. 2023;4(1):e23–e33. [https://doi.org/10.1016/S2666-7568\(22\)00247-1](https://doi.org/10.1016/S2666-7568(22)00247-1).
- Ruyatkina LA, Ruyatkin DS, Shcherbakova LV. Hormonal-metabolic trajectory of menopausal transition in a normoglycemic cohort of women with different blood pressure levels. *Med Res Arch*. 2024;12(1). <https://doi.org/10.18103/mra.v12i1.4972>.
- Ciarambino T, Crispino P, Guarisco G, Giordano M. Gender Differences in Insulin Resistance: New Knowledge and Perspectives. *Curr Issues Mol Biol*. 2023;45(10):7845–7861. <https://doi.org/10.3390/cimb45100496>.
- Rentsch CT, Garfield V, Mathur R, Eastwood SV, Smeeth L, Chaturvedi N, Bhaskaran K. Sex-specific risks for cardiovascular disease across the glycaemic spectrum: a population-based cohort study using the UK Biobank. *Lancet Reg Health Eur*. 2023;32:100693. <https://doi.org/10.1016/j.lanep.2023.100693>.
- Ao L, Willems van Dijk K, van Heemst D, Noordam R. Differential and sex- and age-specific risks of cardiometabolic diseases with unrelated metabolic syndrome dimensions. *Obesity*. 2023;31(7):1933–1941. <https://doi.org/10.1002/oby.23778>.
- de Ritter R, de Jong M, Vos RC, van der Kallen CJH, Sep SIS, Woodward M et al. Sex differences in the risk of vascular disease associated with diabetes. *Biol Sex Differ*. 2020;11(1):1. <https://doi.org/10.1186/s13293-019-0277-z>.
- Roa-Diaz ZM, Raguindin PF, Bano A, Laine JE, Muka T, Glisic M et al. Menopause and cardiometabolic diseases: What we (don't) know and why it matters. *Maturitas*. 2021;152:48–56. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2021.06.01>.
- Kashyap SR, Desouza C, Aroda VR, Kim SH, Neff LM, Wu SS et al. Glycemic and metabolic sub-classification of prediabetes and risk factors for cardiovascular disease in the D2d cohort. *Am J Prev Cardiol*. 2023;15:100525. <https://doi.org/10.1016/j.ajpc.2023.100525>.
- Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes – 2020. *Diabetes Care*. 2020;43(Suppl. 1):S14–S31. <https://doi.org/10.2337/dc20-S002>.
- Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майоров АЮ, Мокрышева НГ, Андреева ЕН, Безлепкина ОБ и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 11-й выпуск. *Сахарный диабет*. 2023;26(2 Suppl.):1–157. <https://doi.org/10.14341/DM13042>.
- Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU, Mokrysheva NG, Andreeva EN, Bezlepkina OB et al. Standards of Specialized Diabetes Care / Edited by Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU. 11th Ed. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(2 Suppl.):1–157. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM13042>.
- Richter B, Hemmingsen B, Metzendorf MI, Takwoingi Y. Development of type 2 diabetes mellitus in people with intermediate hyperglycaemia.

- Cochrane Database Syst Rev. 2018;10(10):CD012661. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012661.pub2>.
19. Sinning C, Makarova N, Völzke H, Schnabel RB, Ojeda F, Dörr M et al. Association of glycated hemoglobin A1c levels with cardiovascular outcomes in the general population: results from the BiomarcARE (Biomarker for Cardiovascular Risk Assessment in Europe) consortium. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20(1):223. <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01415-4>.
 20. Reaven GM. Insulin Resistance: The Link Between Obesity and Cardiovascular Disease. *Med Clin North Am*. 2011;95(5):875–892. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2011.06.002>.
 21. Malmström H, Walldius G, Carlsson S, Grill V, Jungner I, Gudbjörnsdóttir S et al. Elevations of metabolic risk factors 20 years or more before diagnosis of type 2 diabetes: Experience from the AMORIS study. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(6):1419–1426. <https://doi.org/10.1111/dom.13241>.
 22. Wagner R, Heni M, Tabák AG, Machann J, Schick F, Randrianarisoa E et al. Pathophysiology-based subgenotyping of individuals at elevated risk for type 2 diabetes. *Nat Med*. 2021;27:49–57. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1116-9>.
 23. Esser N, Utzschneider KM, Kahn SE. Early beta cell dysfunction vs insulin hypersecretion as the primary event in the pathogenesis of dysglycaemia. *Diabetologia*. 2020;63(10):2007–2021. <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05245-x>.
 24. Mumusoglu S, Yildiz BO. Metabolic Syndrome During Menopause. *Curr Vasc Pharmacol*. 2019;17(6):595–603. <https://doi.org/10.2174/157016116666180904094149>.
 25. Paschou SA, Papanas N. Type 2 Diabetes Mellitus and Menopausal Hormone Therapy: An Update. *Diabetes Ther*. 2019;10(6):2313–2320. <https://doi.org/10.1007/s13300-019-00695-y>.
 26. Song Y, Manson JE, Tinker L, Howard BV, Kuller LH, Nathan L et al. Insulin sensitivity and insulin secretion determined by homeostasis model assessment and risk of diabetes in a multiethnic cohort of women: the Women's Health Initiative Observational Study. *Diabetes Care*. 2007;30(7):1747–1752. <https://doi.org/10.2337/dc07-0358>.
 27. Bergman M, Abdul-Ghani M, DeFronzo RA, Manco M, Sesti G, Fiorentino TV et al. Review of methods for detecting glycemic disorders. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;165:108233. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108233>.
 28. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care*. 2004;27(6):1487–1495. <https://doi.org/10.2337/diacare.27.6.1487>.
 29. Рюятикина ЛА, Рюятикин ДС, Исхакова ИС. Возможности и варианты суррогатной оценки инсулинорезистентности. *Ожирение и метаболизм*. 2019;16(1):27–33. <https://doi.org/10.14341/omet10082>.
 30. Ruyatkina LA, Ruyatkina DS, Iskhakova IS. Opportunities and options for surrogate assessment of insulin resistance. *Obesity and Metabolism*. 2019;16(1):27–33. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/omet10082>.
 31. Saif-Ali R, Kamaruddin NA, Al-Habori M, Al-Dubai SA, Wan Ngah WZ. Relationship of metabolic syndrome defined by IDF or revised NCEP ATP III with glycemic control among Malaysians with Type 2 Diabetes. *Diabetol Metab Syndr*. 2020;12:67. <https://doi.org/10.1186/s13098-020-00575-7>.
 32. Кыткова ОЮ, Антоных МВ, Кантур ТА, Новгородцева ТП, Денисенко ЮК. Распространенность и биомаркеры метаболического синдрома. *Ожирение и метаболизм*. 2021;18(3):302–312. <https://doi.org/10.14341/omet12704>.
 33. Kytikova OYu, Antonyuk MV, Kantur TA, Novgorodtseva TP, Denisenko YuK. Prevalence and biomarkers in metabolic syndrome. *Obesity and Metabolism*. 2021;18(3):302–312. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/omet12704>.
 34. Lizarzaburu-Robles JC, Herman WH, Garro-Mendiola A, Galdón Sanz-Pastor A, Lorenzo O. Prediabetes and Cardiometabolic Risk: The Need for Improved Diagnostic Strategies and Treatment to Prevent Diabetes and Cardiovascular Disease. *Biomedicines*. 2024;12(2):363. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12020363>.
 35. Cefalu WT. "Prediabetes": Are There Problems With This Label? No, We Need Heightened Awareness of This Condition! *Diabetes Care*. 2016;39(8):1472–1477. <https://doi.org/10.2337/dc16-1143>.
 36. Greiner GG, Emmert-Fees KMF, Becker J, Rathmann W, Thorand B, Peters A et al. Toward targeted prevention: Risk factors for prediabetes defined by impaired fasting glucose, impaired glucose tolerance and increased HbA1c in the population-based KORA study from Germany. *Acta Diabetol*. 2020;57:1481–1491. <https://doi.org/10.1007/s00592-020-01573-x>.
 37. Kautzky-Willer A, Harreiter J, Abrahamian H, Weitgasser R, Fasching P, Hoppichler F, Lechleitner M. Sex and gender-specific aspects in prediabetes and diabetes mellitus-clinical recommendations. *Wien Klin Wochenschr*. 2019;131(Suppl. 1):221–228. <https://doi.org/10.1007/s00508-018-1421-1>.
 38. Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of Fasting and Postprandial Plasma Glucose Increments to the Overall Diurnal Hyperglycemia of Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes Care*. 2003;26(3):881–885. <https://doi.org/10.2337/diacare.26.3.881>.
 39. Xie Q, Kuang M, Lu S, Huang X, Wang C, Zhang S et al. Association between MetS-IR and prediabetes risk and sex differences: a cohort study based on the Chinese population. *Front Endocrinol*. 2023;14:1175988. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1175988>.
 40. Wu B, Fan B, Qu Y, Li C, Chen J, Liu Y et al. Trajectories of Blood Lipids Profile in Midlife Women: Does Menopause Matter? *J Am Heart Assoc*. 2023;12(22):e030388. <https://doi.org/10.1161/JAHA.123.030388>.
 41. Lopez-Yus M, Hörndler C, Borlan S, Bernal-Monterde V, Arbones-Mainar JM. Unraveling adipose tissue dysfunction: molecular mechanisms, novel bio-markers, and therapeutic targets for liver fat deposition. *Cells*. 2024;13(5):380. <https://doi.org/10.3390/cells13050380>.
 42. Mahgoub MO, Ali II, Adeghate JO, Tekes K, Kalász H, Adeghate EA. An Update on the Molecular and Cellular Basis of Pharmacotherapy in Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci*. 2023;24(11):9328. <https://doi.org/10.3390/ijms24119328>.
 43. Plötz T, Lenzen S. Mechanisms of lipotoxicity-induced dysfunction and death of human pancreatic beta cells under obesity and type 2 diabetes conditions. *Obes Rev*. 2024;25(5):e13703. <https://doi.org/10.1111/obr.13703>.
 44. Lytrivi M, Castell AL, Poitout V, Cnop M. Recent Insights Into Mechanisms of β -Cell Lipo- and Glucolipotoxicity in Type 2 Diabetes. *J Mol Biol*. 2020;432(5):1514–1534. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2019.09.016>.
 45. Yoon H, Jeon DJ, Park CE, You HS, Moon AE. Relationship between homeostasis model assessment of insulin resistance and beta cell function and serum 25-hydroxyvitamin D in non-diabetic Korean adults. *J Clin Biochem Nutr*. 2016;59(2):139–144. <https://doi.org/10.3164/jcbn.15-143>.
 46. Lv C, Sun Y, Zhang ZY, Aboelela Z, Qiu X, Meng ZX. β -cell dynamics in type 2 diabetes and in dietary and exercise interventions. *J Mol Cell Biol*. 2022;14(7):mjac046. <https://doi.org/10.1093/jmcb/mjac046>.
 47. Cerf ME. High fat programming of beta cell compensation, exhaustion, death and dysfunction. *Pediatr Diabetes*. 2015;16(2):71–78. <https://doi.org/10.1111/peidi.12137>.
 48. Aston-Mourney K, Proietto J, Morahan G, Andrikopoulos S. Too much of a good thing: why it is bad to stimulate the beta cell to secrete insulin. *Diabetologia*. 2008;51(4):540–545. <https://doi.org/10.1007/s00125-008-0930-2>.
 49. Zhang L, Zeng L. Non-linear association of triglyceride-glucose index with prevalence of prediabetes and diabetes: a cross-sectional study. *Front Endocrinol*. 2023;14:1295641. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1295641>.
 50. Aljawini N, Habib SS. Estimation of Sarcopenia Indices in Women from Saudi Arabia in Relation to Menopause and Obesity: Cross-Sectional Comparative Study. *J Clin Med*. 2023;12(20):6642. <https://doi.org/10.3390/jcm12206642>.
 51. Guo R, Wei L, Cao Y, Zhao W. Normal triglyceride concentration and the risk of diabetes mellitus type 2 in the general population of China. *Front Endocrinol*. 2024;15:1330650. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1330650>.
 52. Xuan X, Hamaguchi M, Cao Q, Okamura T, Hashimoto Y, Obora A et al. U-shaped association between the triglyceride-glucose index and the risk of incident diabetes in people with normal glycemic level: A population-based longitudinal cohort study. *Clin Nutr*. 2021;40(4):1555–1561. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.02.037>.
 53. Saponaro C, Gaggini M, Carli F, Gastaldelli A. The Subtle Balance between Lipolysis and Lipogenesis: A Critical Point in Metabolic Homeostasis. *Nutrients*. 2015;7(11):9453–9474. <https://doi.org/10.3390/nu7115475>.
 54. Tian X, Zuo Y, Chen S, Liu Q, Tao B, Wu S, Wang A. Triglyceride-Glucose Index is Associated With the Risk of Myocardial Infarction: An 11-Year Prospective Study in the Kailuan Cohort. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20(1):19. <https://doi.org/10.1186/s12933-020-01210-5>.
 55. Kantartzis K, Fritsche A, Birkenfeld AL. Prediabetes as a therapeutic challenge in internal medicine. *Inn Med*. 2023;64(7):636–641. <https://doi.org/10.1007/s00108-023-01546-6>.
 56. Nolan CJ, Prentki M. Insulin resistance and insulin hypersecretion in the metabolic syndrome and type 2 diabetes: Time for a conceptual framework shift. *Diab Vasc Dis Res*. 2019;16(2):118–127. <https://doi.org/10.1177/1479164119827611>.
 57. Nauck MA, Meier JJ, Cavender MA, Abd El Aziz M, Drucker DJ. Cardiovascular Actions and Clinical Outcomes With Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists and Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors. *Circulation*. 2017;136(9):849–870. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028136>.
 58. McDonald S, Ray P, Bunn RC, Fowlkes JL, Thraikill KM, Popescu I. Heterogeneity and altered β -cell identity in the TallyHo model of early-onset type 2 diabetes. *Acta Histochem*. 2022;124(7):151940. <https://doi.org/10.1016/j.acthis.2022.151940>.
 59. Rahman SMN, Giacca A. β -Cell Stress Pathways in Diabetes: Potential Targets for Therapy? *Endocrinology*. 2022;164(2):bqac211. <https://doi.org/10.1210/endo/bqac211>.
 60. Chen X, Maldonado E, DeFronzo RA, Tripathy D. Impaired Suppression of Glucagon in Obese Subjects Parallels Decline in Insulin Sensitivity and Beta-Cell Function. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(5):1398–1409. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab019>.
 61. Wen S, Wang C, Gong M, Zhou L. An overview of energy and metabolic regulation. *Sci China Life Sci*. 2018;62(6):771–790. <https://doi.org/10.1007/s11427-018-9371-4>.
 62. Шестакова ЕА, Ильин АВ, Шестакова МВ, Дедов ИИ. Секреция гормонов инкретинового ряда у лиц с факторами риска развития сахарного диабета 2-го типа. *Терпевтический архив*. 2014;86(10):10–14. <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/31551>.
 63. Shestakova EA, Il'in AV, Shestakova MV, Dedov II. Secretion of incretin hormones in people having risk factors for type 2 diabetes mellitus. *Terapevticheskie Arkhiv*. 2014;86(10):10–14. (In Russ.) <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/31551>.
 64. Ferrannini E, Muscelli E, Natali A, Gabriel R, Mitrakou A, Flyvbjerg A et al. Relationship between Insulin Sensitivity and Cardiovascular Disease Risk (RISC) Project Investigators. Association of fasting glucagon and proinsulin concentrations with insulin resistance. *Diabetologia*. 2007;50(11):2342–2347. <https://doi.org/10.1007/s00125-007-0806-x>.

62. Jamison RA, Stark R, Dong J, Yonemitsu S, Zhang D, Shulman GI, Kibbey RG. Hyperglucagonemia precedes a decline in insulin secretion and causes hyperglycemia in chronically glucose-infused rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2011;301(6):E1174–1183. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00175.2011>.
63. Mulvihill EE. Dipeptidyl peptidase inhibitor therapy in type 2 diabetes: Control of the incretin axis and regulation of postprandial glucose and lipid metabolism. *Peptides.* 2018;100:158–164. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2017.11.023>.
64. Ferrannini E. A journey in diabetes: from clinical physiology to novel therapeutics: the 2020 Banting medal for scientific achievement lecture. *Diabetes.* 2021;70(2): 338–346. <https://doi.org/10.2337/dbi20-0028>.
65. Mittendorfer B, Patterson BW, Smith GI, Yoshino M, Klein S. β cell function and plasma insulin clearance in people with obesity and different glycemic status. *J Clin Invest.* 2022;132(3):e154068. <https://doi.org/10.1172/JCI154068>.
66. Calanna S, Scicali R, Di Pino A, Knop FK, Piro S, Rabuazzo AM, Purrello F. Alpha- and beta-cell abnormalities in haemoglobin A1c-defined prediabetes and type 2 diabetes. *Acta Diabetol.* 2014;51(4):567–575. <https://doi.org/10.1007/s00592-014-0555-5>.
67. Monnier L, Colette C, Dunseath GJ, Owens DR. The loss of postprandial glycemic control precedes stepwise deterioration of fasting with worsening diabetes. *Diabetes Care.* 2007;30(2):263–269. <https://doi.org/10.2337/dc06-1612>.
68. Martínez MS, Manzano A, Olivar LC, Nava M, Salazar J, D'Marco L et al. The Role of the α Cell in the Pathogenesis of Diabetes: A World beyond the Mirror. *Int J Mol Sci.* 2021;22(17):9504. <https://doi.org/10.3390/ijms22179504>.
69. Koufakis T, Papanas N, Zebekakis P, Kotsa K. Treatment options following metformin in primary prevention populations with type 2 diabetes: which is the right road to take? *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2021;14(10):1189–1192. <https://doi.org/10.1080/17512433.2021.1942843>.
70. Xie Y, Bowe B, Xian H, Loux T, McGill JB, Al-Aly Z. Comparative effectiveness of SGLT2 inhibitors, GLP-1 receptor agonists, DPP-4 inhibitors, and sulfonyleureas on risk of major adverse cardiovascular events: Emulation of a randomised target trial using electronic health records. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2023;11(9):644–656. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(23\)00171-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(23)00171-7).
71. Koufakis T, Zografou I, Doumas M, Kotsa K. The Current Place of DPP4 Inhibitors in the Evolving Landscape of Type 2 Diabetes Management: Is It Time to Bid Adieu? *Am J Cardiovasc Drugs.* 2023;23(6):601–608. <https://doi.org/10.1007/s40256-023-00610-8>.
72. Yin R, Xu Y, Wang X, Yang L, Zhao D. Role of Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors in Antidiabetic Treatment. *Molecules.* 2022; 27(10):3055. <https://doi.org/10.3390/molecules27103055>.
73. Su J, Luo Y, Hu S, Tang L, Ouyang S. Advances in Research on Type 2 Diabetes Mellitus Targets and Therapeutic Agents. *Int J Mol Sci.* 2023;24(17):13381. <https://doi.org/10.3390/ijms241713381>.
74. Saini K, Sharma S, Khan Y. DPP-4 inhibitors for treating T2DM – hype or hope? an analysis based on the current literature. *Front Mol Biosci.* 2023;10:1130625. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2023.1130625>.
75. Takamiya Y, Kobayashi K, Kudo T, Okuda T, Okamura K, Shirai K, Urata H. Comprehensive Efficacy of the Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitor Alogliptin in Practical Clinical Settings: A Prospective Multi-Center Interventional Observational Study. *J Clin Med Res.* 2020;12(7):423–430. <https://doi.org/10.14740/jocmr4224>.
76. Nishimura R, Osonoi T, Koike Y, Miyata K, Shimasaki Y. A Randomized Pilot Study of the Effect of Trelagliptin and Alogliptin on Glycemic Variability in Patients with Type 2 Diabetes. *Adv Ther.* 2019;36(11):3096–3109. <https://doi.org/10.1007/s12325-019-01097-z>.
77. Subrahmanyam NA, Koshy RM, Jacob K, Pappachan JM. Efficacy and Cardiovascular Safety of DPP-4 Inhibitors. *Curr Drug Saf.* 2021;16(2):154–164. <https://doi.org/10.2174/1574886315999200819150544>.
78. Feng J, Zhang Z, Wallace MB, Stafford JA, Kaldor SW, Kassel DB et al. Discovery of alogliptin: a potent, selective, bioavailable, and efficacious inhibitor of dipeptidyl peptidase IV. *J Med Chem.* 2007;50(10):2297–2300. <https://doi.org/10.1021/jm070104L>.
79. Zhu J, Zhou Y, Li Q, Wang G. Cost-Effectiveness of Newer Antidiabetic Drugs as Second-Line Treatment for Type 2 Diabetes: A Systematic Review. *Adv Ther.* 2023;40(10):4216–4235. <https://doi.org/10.1007/s13300-016-0206-7>.
80. Ueki K, Tanizawa Y, Nakamura J, Yamada Y, Inagaki N, Watada H et al. Long-term safety and efficacy of alogliptin, a DPP-4 inhibitor, in patients with type 2 diabetes: a 3-year prospective, controlled, observational study (J-BRAND Registry). *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2021;9(1):e001787. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2020-001787>.
81. Takebayashi K, Suzuki T, Naruse R, Hara K, Suetsugu M, Tsuchiya T, Inukai T. Long-Term Effect of Alogliptin on Glycemic Control in Japanese Patients With Type 2 Diabetes: A 3.5-Year Observational Study. *J Clin Med Res.* 2017;9(9):802–808. <https://doi.org/10.14740/jocmr3118w>.
82. Chai S, Zhang R, Carr RD, Deacon CF, Zheng Y, Rajpathak S et al. Impact of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on glucose-dependent insulinotropic polypeptide in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol.* 2023;14:1203187. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1203187>.
83. Lyu X, Zhu X, Zhao B, Du L, Chen D, Wang C et al. Effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on beta-cell function and insulin resistance in type 2 diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials. *Sci Rep.* 2017;7(21):44865. <https://doi.org/10.1038/srep44865>.
84. Wu S, Gao L, Cipriani A, Huang Y, Yang Z, Yang J et al. The effects of incretin-based therapies on β -cell function and insulin resistance in type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis combining 360 trials. *Diabetes Obes Metab.* 2019;21(4):975–983. <https://doi.org/10.1111/dom.13613>.
85. Шестакова МВ, Шестакова ЕА, Качко ВА. Особенности применения алоглиптина у различных групп пациентов с сахарным диабетом 2 типа: дополнительные результаты исследования ENTIRE. *Проблемы эндокринологии.* 2020;66(2):49–60. <https://doi.org/10.14341/probl12273>.
Shestakova MV, Shestakova EA, Kachko VA. Specific features of the use of alogliptin in various groups of patients with type 2 diabetes mellitus: additional results of the ENTIRE study. *Problemy Endokrinologii.* 2020;66(2):49–60. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl12273>.
86. Barchetta I, Cimini FA, Dule S, Cavallo MG. Dipeptidyl Peptidase 4 (DPP4) as A Novel Adipokine: Role in Metabolism and Fat Homeostasis. *Biomedicines.* 2022;10(9):2306. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10092306>.
87. Kutoh E, Kuto AN, Akiyama M, Ozawa E, Kurihara R. Alogliptin: a DPP-4 inhibitor modulating adipose tissue insulin resistance and atherogenic lipid. *Eur J Clin Pharmacol.* 2023;79(7):947–959. <https://doi.org/10.1007/s00228-023-03506-3>.
88. Kutoh E, Kaneoka N, Hirate M. Alogliptin: a new dipeptidyl peptidase-4 inhibitor with potential anti-atherogenic properties. *Endocr Res.* 2015;40(2):88–96. <https://doi.org/10.3109/07435800.2014.952743>.
89. Lu S, Wang Q, Lu H, Kuang M, Zhang M, Sheng G et al. Lipids as potential mediators linking body mass index to diabetes: evidence from a mediation analysis based on the NAGALA cohort. *BMC Endocr Disord.* 2024;24(1):66. <https://doi.org/10.1186/s12902-024-01594-5>.
90. Fu WJ, Huo JL, Mao ZH, Pan SK, Liu DW, Liu ZS et al. Emerging role of anti-diabetic drugs in cardiorenal protection. *Front Pharmacol.* 2024;15:1349069. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1349069>.
91. Ferreira JP, Mehta C, Sharma A, Nissen SE, Rossignol P, Zannad F. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes: a renal function stratified analysis of the EXAMINE trial. *BMC Med.* 2020;18(1):165. <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01616-8>.
92. Mita T, Katakami N, Yoshii H, Onuma T, Kaneto H, Osonoi T et al. Long-term efficacy and safety of early alogliptin initiation in subjects with type 2 diabetes: an extension of the SPEAD-A study. *Sci Rep.* 2023;13(1):14649. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-41036-1>.
93. Lv Q, Yang Y, Lv Y, Wu Q, Hou X, Li L et al. Long-term effects of different hypoglycemic drugs on carotid intima-media thickness progression: a systematic review and network meta-analysis. *Front Endocrinol.* 2024;15:1403606. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1403606>.
94. Beulens J, Rutters F, Rydén L, Schnell O, Mellbin L, Hart HE, Vos RC. Risk and management of pre-diabetes. *Eur J Prev Cardiol.* 2019;26(2):47–54. <https://doi.org/10.1177/2047487319880041>.
95. Руюткин ДС, Руюткина ЛА, Шербакова ЛВ. Фенотип формирования метаболического синдрома в перименопаузальной когорте женщин без дислипемии в зависимости от наличия артериальной гипертензии. *Journal of Siberian Medical Sciences.* 2023;7(5):37–53. <https://doi.org/10.31549/2542-1174-2023-7-3-37-53>.
96. Ruyatkin DS, Ruyatkina LA, Shcherbakova LV. The phenotype of the metabolic syndrome formation in the perimenopausal cohort of women without dyslipidemia depending on the presence of arterial hypertension. *Journal of Siberian Medical Sciences.* 2023;7(3):37–53. (In Russ.) <https://doi.org/10.31549/2542-1174-2023-7-3-37-53>.
97. Ji L, Chan JCN, Yu M, Yoon KH, Kim SG, Choi SH et al. Early combination versus initial metformin monotherapy in the management of newly diagnosed type 2 diabetes: An East Asian perspective. *Diabetes Obes Metab.* 2021;23(1):3–17. <https://doi.org/10.1111/dom.14205>.
98. Tomovic K, Lazarevic J, Kocic G, Deljanin-Ilic M, Anderlud M, Smelcerovic A. Mechanisms and pathways of anti-inflammatory activity of DPP-4 inhibitors in cardiovascular and renal protection. *Med Res Rev.* 2019;39(1):404–422. <https://doi.org/10.1002/med.21513>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Л.А. Руюткина

Концепция и дизайн исследования – Л.А. Руюткина, Д.С. Руюткин, И.С. Исхакова

Написание текста – Л.А. Руюткина, Д.С. Руюткин

Сбор и обработка материала – Л.А. Руюткина, Д.С. Руюткин, И.С. Исхакова

Обзор литературы – Л.А. Руюткина, Д.С. Руюткин

Анализ материала – Л.А. Руюткина, Д.С. Руюткин

Статистическая обработка – Л.А. Руюткина, Д.С. Руюткин, Л.В. Щербакова
Редактирование – Л.А. Руюткина, Д.С. Руюткин
Утверждение окончательного варианта статьи – Л.А. Руюткина, Д.С. Руюткин, И.С. Исхакова

Contribution of authors:

Concept of the article – **Lyudmila A. Ruyatkina**
Study concept and design – **Lyudmila A. Ruyatkina, Dmitriy S. Ruyatkin, Irina S. Iskhakova**
Text development – **Lyudmila A. Ruyatkina, Dmitriy S. Ruyatkin**
Collection and processing of material – **Lyudmila A. Ruyatkina, Dmitriy S. Ruyatkin**
Literature review – **Lyudmila A. Ruyatkina, Dmitriy S. Ruyatkin**
Material analysis – **Lyudmila A. Ruyatkina, Dmitriy S. Ruyatkin**
Statistical processing – **Lyudmila A. Ruyatkina, Dmitriy S. Ruyatkin, Lilia V. Shcherbakova**
Editing – **Lyudmila A. Ruyatkina, Dmitriy S. Ruyatkin**
Approval of the final version of the article – **Lyudmila A. Ruyatkina, Dmitriy S. Ruyatkin, Irina S. Iskhakova**

Информация об авторах:

Руюткина Людмила Александровна, д.м.н., профессор, Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52; larut@list.ru

Руюткин Дмитрий Сергеевич, к.м.н., доцент, Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52; dr79@mail.ru

Щербакова Лилия Валерьевна, старший научный сотрудник, Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины; 630089, Россия, Новосибирск, ул. Б. Богаткова, д. 175/1; 9584792@mail.ru

Исхакова Ирина Сергеевна, к.м.н., врач-эндокринолог, ООО «Андромед-Клиника»; 630005, Россия, Новосибирск, ул. Гоголя, д. 42; tyutyunjon@mail.ru

Information about the authors:

Lyudmila A. Ruyatkina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630091, Russia; larut@list.ru

Dmitriy S. Ruyatkin, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630091, Russia; dr79@mail.ru

Lilia V. Shcherbakova, Senior Researcher, Research Institute of Internal and Preventive Medicine; 175/1, B. Bogatkov St., Novosibirsk, 630089, Russia; 9584792@mail.ru

Irina S. Iskhakova, Cand. Sci. (Med.), Endocrinologist, LLC Andromed-Clinic; 42, Gogol St., Novosibirsk, 630001, Russia; tyutyunjon@mail.ru