



Мохорт Т.В.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Смена парадигмы лечения сахарного диабета 2-го типа – от метаболической коррекции к органопротекции

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 09.01.2026

Принята: 04.05.2026

Контакты: tatsianamokhort@gmail.com

Резюме

Введение. В период неуклонного роста распространенности сахарного диабета 2-го типа (СД2) происходит смена парадигмы лечения от глюкозоснижающей терапии к профилактике микро- и макрососудистых осложнений с увеличением продолжительности и улучшением качества жизни. Из многообразия глюкозоснижающих лекарственных средств только агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (АР ГПП1) и ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (ИНГКТ2), наряду с глюкозоснижающим эффектом, продемонстрировали неоспоримые преимущества с позиций органопротекции.

Цель. Систематический обзор литературы по оценке органопротективных влияний АР ГПП1 и ИНГКТ2.

Материалы и методы. Обзор проводился с использованием данных PubMed и Google Scholar. Для поиска применялись специфические слова и словосочетания, такие как «агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1», «ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа», «органопротекция при СД2», «кардиопротекция при СД2», «нефропротекция при СД2», «нейропротекция при СД2».

Результаты. Приведенные данные доказательно демонстрируют органопротективный потенциал АР ГПП1 и ИНГКТ2 с указанием особенностей влияния 2 классов препаратов. Наряду с кардио- и нефропротективными эффектами, рассмотрены особенности ретино- и нейропротективных (включая периферическую нейропатию, инсульт, когнитивные нарушения) влияний, а также уделено внимание возможности воздействия на метаболически ассоциированную жировую болезнь печени и ее эволюцию. Приведены данные об онкологических рисках при использовании АР ГПП1 и ИНГКТ2 и их влиянии на остеопороз.

Ключевые слова: органопротекция при сахарном диабете 2-го типа, агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, кардиопротекция при сахарном диабете 2-го типа, нефропротекция при сахарном диабете 2-го типа, нейропротекция при сахарном диабете 2-го типа, ретинопротекция при сахарном диабете 2-го типа

Mokhort T.

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Reversal Treatment Paradigm of Type 2 Diabetes Mellitus: From Metabolic Correction to Organoprotection

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 09.01.2026

Accepted: 04.05.2026

Contacts: tatsianamokhort@gmail.com

Abstract

Introduction. Against the backdrop of a steady rise in the prevalence of type 2 diabetes (T2D), there is a shift in the treatment paradigm from glucose-lowering therapy to preventing micro- and macrovascular complications, increasing life expectancy and improving life quality. Among the wide variety of glucose-lowering drugs, only type 1 glucagon-like peptide receptor agonists (GLP1 RA) and type 2 sodium-glucose cotransporter inhibitors (SGLT2 I), along with the glucose-lowering effect, have demonstrated undeniable advantages from the standpoint of organoprotection.

Purpose. To carry out a systematic review of the literature on the evaluation of the organoprotective effects of GLP1 RA and SGLT2 I.

Materials and methods. The review was conducted using PubMed and Google Scholar data. Specific words and phrases were used for the search, such as "glucagon-like peptide receptor 1 agonists", "sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors", "organoprotection in T2D", "cardioprotection in T2D", "nephroprotection in T2D", "neurotection in T2D", "retinoprotection in T2D".

Results. The data obtained demonstrate the organoprotective potential of GLP1 RA and SGLT2 I, indicating the specific effects of the 2 classes of drugs. Along with cardio- and nephroprotective effects, features of retinoprotective and neuroprotective effects (including peripheral neuropathy, stroke, and cognitive impairment) are considered, and attention is also paid to the potential impact on metabolically associated fatty liver disease and its progression. Data on oncological risks associated with the use of GLP1 RA and SGLT2 I. Its effect on osteoarthritis is presented.

Keywords: organoprotection in T2D, glucagon-like peptide 1 receptor agonists, type 2 sodium-glucose cotransporter inhibitors, cardioprotection in T2D, nephroprotection in T2D, neuroprotection in T2D, retinoprotection in T2D

■ ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет 2-го типа (СД2) является социально значимым заболеванием, распространенность которого неуклонно возрастает. Согласно отчету Международной федерации диабета, на конец 2024 г. в мире насчитывалось 588,7 млн пациентов с СД2, а с учетом будущих тенденций роста населения, старения населения и урбанизации число случаев диабета увеличится на 45% во всем мире – до 853 млн

к 2050 г. [1]. СД2 составляет подавляющее большинство всех случаев диабета, достигая 90–95%. Около 30% пациентов с СД2 имеют сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), и эти люди сталкиваются со значительно более высоким риском преждевременной смерти и серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий по сравнению с лицами без СД2. У пациентов с СД2 в мире проводится более 1 млн ампутаций в год, более 300 тыс. пациентов слепнут, у более 500 тыс. пациентов появляется необходимость почечно-заместительной терапии.

В последнее десятилетие происходит смена парадигмы лечения СД2 от глюкозоснижающей терапии к профилактике микро- и макрососудистых осложнений с увеличением продолжительности и улучшением качества жизни. Из многообразия глюкозоснижающих лекарственных средств только 2 класса (агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (АР ГПП1) и ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (ИНГКТ2), наряду с глюкозоснижающим эффектом, продемонстрировали неоспоримые преимущества с позиций органопротекции [2].

Органопротективные влияния определены экспрессией рецепторов ГПП1 и ИНГКТ2, помимо органов-мишеней – поджелудочной железы и почек, в различных органах и тканях: мозге, сердце, кишечнике, печени, сердечно-сосудистой системе, клетках иммунной системы [3, 4]. Эта широкая локализация рецепторов обуславливает разнообразные физиологические эффекты АР ГПП1 и ИНГКТ2 и потенциал их влияний при лечении различных расстройств, связанных с СД2.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Систематический обзор литературы по оценке органопротективных влияний АР ГПП1 и ИНГКТ2.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обзор проводился с использованием данных PubMed и Google Scholar. Для поиска применялись специфические слова и словосочетания, такие как «агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1», «ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа», «органопротекция при СД2», «кардиопротекция при СД2», «нефропротекция при СД2», «нейропротекция при СД2».

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Кардиопротекция

Исторически первыми были доказаны кардиопротективные свойства этих классов препаратов, что привело к тому, что Европейское общество кардиологов рекомендовало АР ГПП1 и ИНГКТ2 в качестве препаратов первой линии у пациентов с высоким и очень высоким кардиоваскулярным риском (рис. 1, 2) [5]. В табл. 1 приведен механизм глюкозоснижающего и кардиопротективного действия АР ГПП1 и ИНГКТ2.

Инновационный подход обосновывает комбинирование АР ГПП1 и ИНГКТ2 при СД2, что основано на естественном усилении контроля глюкозы, положительном влиянии на важные суррогатные маркеры заболевания почек при более выраженном воздействии на снижение риска сердечно-сосудистых событий.

Постанализ исследований Harmony Outcomes (альбиглутид и сердечно-сосудистые исходы у пациентов с диабетом 2-го типа и ССЗ), оценивающий влияние

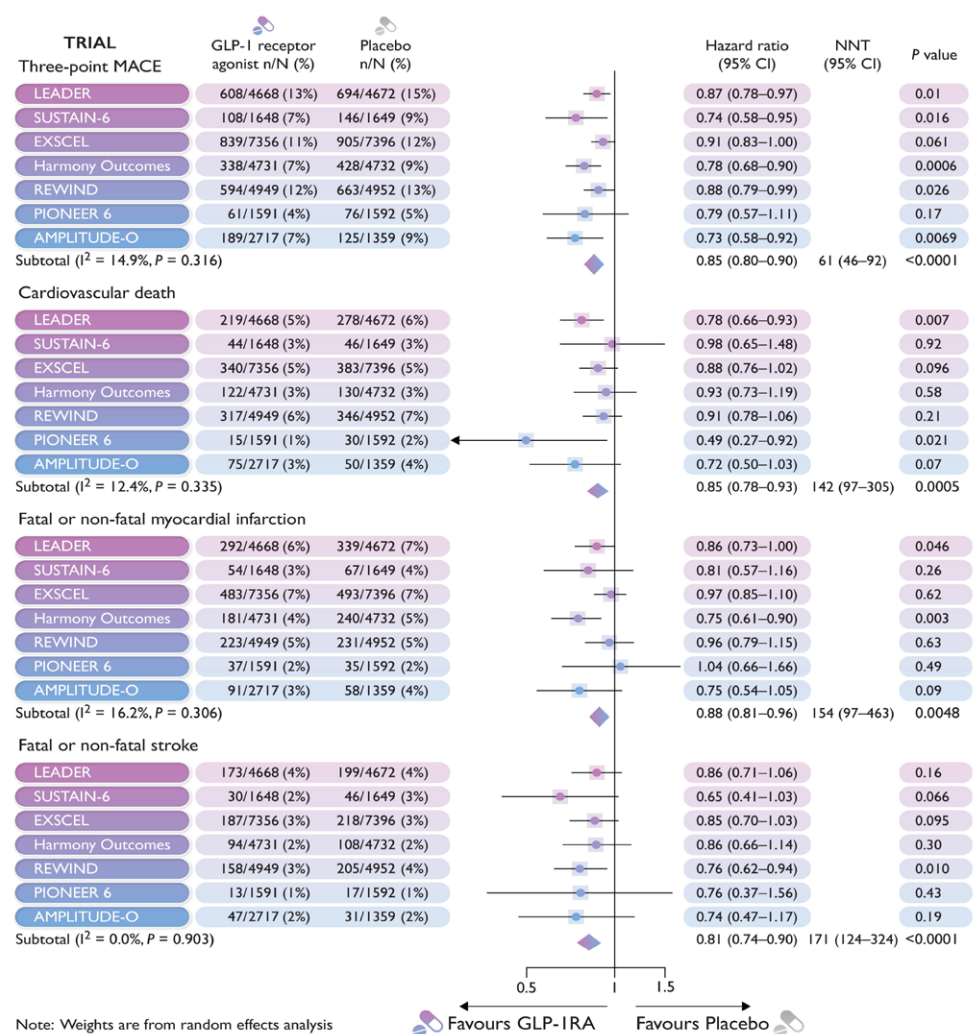
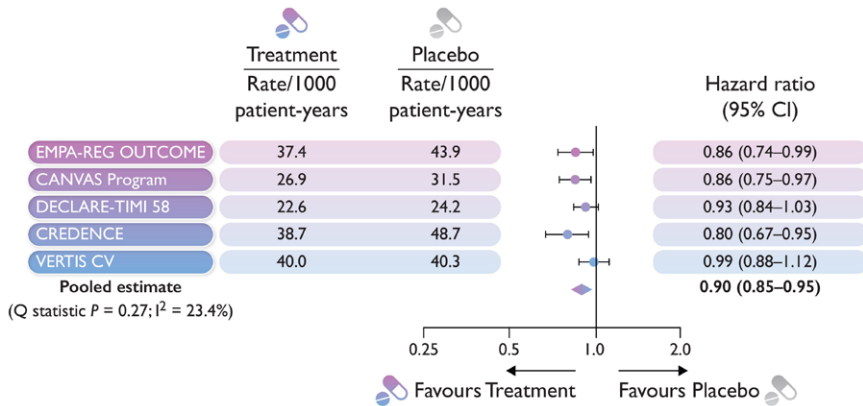


Рис. 1. Метаанализ кардиоваскулярных исходов РКИ с использованием АР ГПП1 [5]
Fig. 1. Meta-analysis of cardiovascular outcomes of RCT with GLP1 RA [5]

альбиглутида на СД2 с ССЗ на фоне применения ИНГКТ2, и AMPLITUDE-O (влияние эфпегленатида на сердечно-сосудистые исходы в зависимости от применения ИНГКТ2) включал 13 538 пациентов, из которых 1193 (8,8%) принимали ИНГКТ2. АР ГПП1 снизили риск основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, в первую очередь АСКВЗ, без значимого изменения результата при использовании ИНГКТ2, но были получены сведения по уменьшению числа госпитализаций по поводу сердечной недостаточности при комбинированной терапии [9].

Недавно были опубликованы результаты обзора 50 доступных клинических исследований преимуществ и рисков комбинирования 2 классов лекарственных средств, основанного на методе номинальной группы (структурированный, анонимный метод генерации и оценки идей и принятия групповых решений, который

A



B

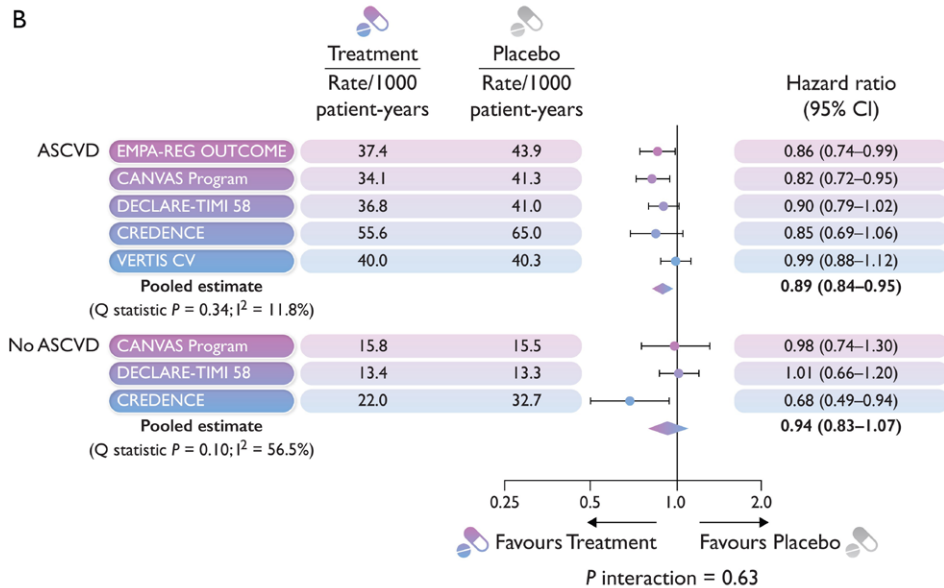


Рис. 2. Метаанализ кардиоваскулярных исходов РКИ с использованием ИНГКТ2: А – общие серьезные неблагоприятные сердечно-сосудистые события; В – серьезные неблагоприятные сердечно-сосудистые события в зависимости от статуса АСКВЗ [5]
Fig. 2. Meta-analysis of cardiovascular outcomes of RCT with SGLT2 I: A – overall serious adverse cardiovascular events; B – serious adverse cardiovascular events depending on ASCVD status [5]

позволяет каждому члену команды высказаться и избежать доминирования отдельных участников). Эксперты констатировали, что основные механизмы, по-видимому, являются синергическими, а не антагонистическими для большинства исходов, а комбинированная терапия АР ГПП1 и ИНГКТ2 может потенциально улучшить большинство, но не все результаты. Бесспорно позитивный эффект комбинированной терапии прослеживался в снижении уровня HbA1c, уменьшении массы тела и кардиоваскулярных рисков. Менее значимым было влияние на рСКФ, альбумин/креатининовое соотношение [10].

Таблица 1

Механизм глюкозоснижающего и кардиопротективного действия АР ГПП1 и ИНГКТ2 [6–8]

Table 1

Mechanism of glucose-lowering and cardioprotective action of GLP1 RA and SGLT2 I [6–8]

АР ГПП1	ИНГКТ2
Являюся аналогами эндогенного ГПП1 – пептида, синтезируемого в желудочно-кишечном тракте человека. Обеспечивают контроль постпрандиальной гликемии, стимулируя глюкозозависимую секрецию инсулина. Эффект стимуляции инсулина реализуется в ответ на попадание пищи в желудок, что обеспечивает отсутствие риска гипогликемии. Приводят к глюкозозависимому снижению секреции глюкагона, задержке скорости опорожнения желудка, снижению аппетита и значимому уменьшению массы тела	Основной механизм действия – инсулинонезависимый, связан с увеличением экскреции глюкозы с мочой. Натрий-глюкозный котранспортер 2-го типа селективно экспрессируется в почках, при этом он является основным переносчиком, участвующим в процессе реабсорбции глюкозы в проксимальных почечных канальцах. Торможение почечного транспорта глюкозы сопровождается снижением ее реабсорбции в почечных канальцах и выведением с мочой
Минимизируют развитие атеросклероза, вызывая уменьшение сосудистых поражений, вероятно, посредством противовоспалительного механизма. Обеспечивают незначительное снижение АД, обусловленное сохранением эндотелий-опосредованной вазорелаксации, предотвращением ремоделирования сосудов и фиброза. Оказывают влияние на миокард (повышение поглощения глюкозы миокардом и сдвиг в сторону более энергетически благоприятного метаболизма субстрата за счет повышения окисления глюкозы и лактата, что поддерживает сердечную сократимость и снижает апоптоз кардиомиоцитов). Снижают частоту инсультов (за счет задействования многофакторных механизмов, в том числе влияния на агрегацию тромбоцитов). Уменьшают риск прогрессии сердечной недостаточности (уменьшение экспрессии в миокарде провоспалительного маркера TNF-α и ядерной локализации ядерного фактора-κB; повышение выработки АТФ; уменьшение эпикардиальных жировых депо; снижение апоптоза кардиомиоцитов)	Кардиопротективные эффекты обусловлены: – гемодинамическими влияниями (натрийурез и осмотический диурез); – внутриклеточными метаболическими эффектами (увеличение продукции кетоновых тел, в частности свободных жирных кислот и β-гидроксibuтирата, вследствие повышения уровня глюкагона и увеличения продукции АТФ); – электролитными изменениями (блокада натрий-водородного обменника 1 сопровождается снижением уровня натрия и кальция в цитозоле, повышением кальция в митохондриях и повышением синтеза АТФ); – влиянием на маркеры ССЗ (уровни N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида, высокочувствительного тропонина I, растворимой изоформы стимулирующего фактора роста, экспрессируемого геном 2, и галектина-3 и др.). Выраженные сердечные антифибротические эффекты посредством увеличения активации макрофагов M2 и ингибирования дифференциации миофибробластов

Целью следующего исследования был систематический обзор и метаанализ 10 РКИ по эффективности и безопасности комбинированной терапии. В исследование был включен 42 651 участник (2820 находились на комбинированной терапии, а остальные – на монотерапии ИНГКТ2 (37,1%), АР ГПП1 (20,1%) или традиционной терапии (42,8%). Результаты показали, что комбинированная терапия имела более низкий риск госпитализации по поводу сердечной недостаточности по сравнению с монотерапией АР ГПП1 (ОР=0,37, 95% ДИ: 0,22; 0,65), монотерапией ИНГКТ 2Т-2 (ОР=0,37, 95% ДИ: 0,19–0,75) и традиционной терапией (ОР=0,43, 95% ДИ: 0,24–0,75). Комбинированная терапия продемонстрировала более выраженное снижение веса и HbA1c, более низкий риск МАСЕ по сравнению с традиционной терапией, несмотря на более частые побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта [11].

Приведенные данные позволили сформулировать вопрос: «Зачем выбирать между ИНГКТ2 и АР ГПП1, если можно использовать оба?» Ответ на этот вопрос дали

Когорта CARDIAB 138 397 пациентов с СД2 и АСКВ3
Выживаемость при использовании комбинации

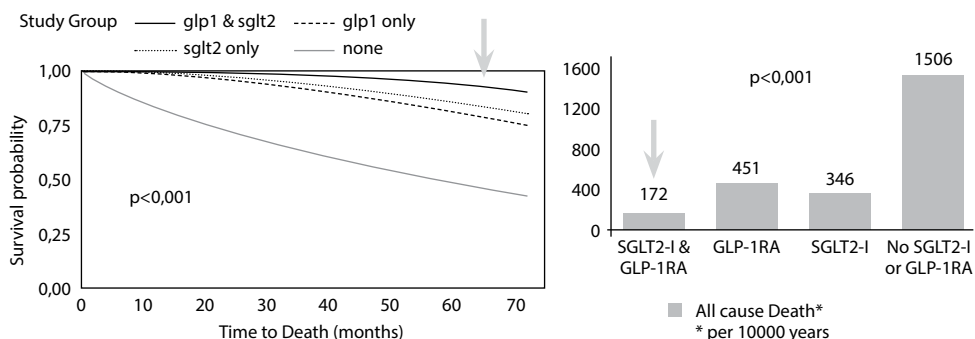


Рис. 3. Кривые выживаемости Каплана – Майера и смерти от всех причин на 10 000 пациенто-лет в зависимости от группы лечения [12]

Fig. 3. Kaplan – Mayer survival curves and all-cause mortality per 10,000 patient-years, depending on the treatment group [12]

Arow Z. с соавт. в когорте CARDIAB (кардиоваскулярные заболевания и диабет), включавшей 138 397 пациентов, разделенных на 4 группы в зависимости от лечения с оценкой смертности от всех причин. На рис. 3 показаны кривые выживаемости Каплана – Майера и смерти от всех причин на 10 000 пациенто-лет в зависимости от группы лечения. Данные кривые наглядно демонстрируют обоснованность комбинированной терапии, хотя авторы указывают на значительные пробелы в анализе и на необходимость оптимизации применения доказательной терапии в этой группе высокого риска [12].

Нефропротекция

Бесспорно признанным эффектом АР ГПП1 и ИНГКТ2 является нефропротекция.

Нефропротективное влияние ИНГКТ2 было выявлено по результатам анализа РКИ (CANVAS, EMPA-REG OUTCOME, DECLARE-TIMI CREDENCE, DAPA-CKD, EMPA-KIDNEY и FLOW) и подтверждено исследованиями в реальной клинической практике при использовании эмпаглифлозина, дапаглифлозина, канаглифлозина и других ИНГКТ2

Таблица 2

Основные механизмы нефропротекции АР ГПП1 и ИНГКТ2 [21]

Table 2

The main mechanisms of nephroprotection of GLP1 RA and SGLT2 I [21]

АР ГПП1	ИНГКТ2
Прямое влияние на Na-водородный обменник 3 апикальной мембраны эпителия – снижение реабсорбции Na, локального воспаления и оксидативного стресса. Улучшение функции эндотелия. Снижение воспаления, агрегации тромбоцитов. Уменьшение пролиферации гладких мышц. Улучшение стабильности бляшки	Восстановление клубочковой гемодинамики через увеличение концентрации натрия в дистальных канальцах и macula densa, активацию тубулогломерулярной обратной связи и сужение приносящей артериолы клубочка. Снижение внутриклубочкового давления – уменьшает альбуминурию. Уменьшение почечной гипоксии. Противовоспалительное и антифибротическое действие. Снижение системного артериального давления

[13, 14]. Аналогичные результаты были зафиксированы при анализе использования АР ГПП1 [15–20]. Тем не менее отмечено, что ИНГКТ2 были более эффективны в уменьшении клубочковой гиперfiltrации и снижении риска сердечной недостаточности, а АР ГПП1 оказались особенно полезны для снижения альбуминурии и риска атеросклеротических сердечно-сосудистых событий.

В табл. 2 приведены данные о нефропротективном влиянии АР ГПП1 и ИНГКТ2.

Понимание нефропротективного действия АР ГПП1 и ИНГКТ2 привело к включению их в рекомендации экспертов *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* в качестве препаратов 1–2-й линии и к рекомендациям использования других классов глюкозоснижающих препаратов с учетом предпочтений пациентов, коморбидной патологии, рСКФ, стоимости [22].

Исследования последних лет акцентированы на потенциале комбинированного применения этих классов препаратов. По сравнению с АР ГПП1 комбинация была связана с 30% снижением риска серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (7,0 vs 10,3 события на 1000 человеко-лет) и 57% снижением риска серьезных почечных событий (2,0 vs 4,6 события на 1000 человеко-лет); по сравнению с ИНГКТ2 комбинация ассоциировалась со снижением риска серьезных сердечно-сосудистых событий на 29% (7,6 vs 10,7 события на 1000 человеко-лет), тогда как серьезные почечные события имели широкий доверительный интервал (1,4 vs 2,0 события на 1000 человеко-лет) [23].

Ретинопатия

В оценке риска развития и прогрессии диабетической ретинопатии (ДР) данные оказались противоречивыми. В 6 РКИ по оценке кардиоваскулярных исходов после применения АР ГПП1 было отмечено, что снижение HbA1c связано с повышенным риском ДР, а степень снижения HbA1c коррелировала с риском ДР у пациентов с СД2 и другими факторами риска ССЗ [24]. Более поздний масштабный метаанализ 93 исследований офтальмологических побочных эффектов показал, что применение АР ГПП1 было достоверно связано с повышенным риском ранней стадии ДР (ОР=1,31, 95% ДИ: 1,01–1,68), но по сравнению с инсулином применение АР ГПП1 оказалось протективным в отношении поздней стадии ДР (ОР=0,38, 95% ДИ: 0,15–0,98) [25].

Не вызывает сомнений, что гипогликемия парадоксальным образом усугубляет ДР. Эффект связан с сигнальным путем, фактором, индуцируемым гипоксией (HIF-1), и его ответом на низкий уровень глюкозы в сетчатке. Белок HIF-1α контролирует экспрессию генов, участвующих в ангиогенезе и выработке вазоактивных веществ, включая фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и ангиопоэтинподобный белок 4 (ANGPTL4) [26]. В классическом исследовании DCCT раннее ухудшение ДР было получено в группе интенсивной инсулинотерапии, что свидетельствует о негативном влиянии гипогликемий на прогноз развития ДР [27].

Суммируя результаты многочисленных публикаций, можно констатировать, что применение АР ГПП1 связано с незначительным повышением риска возникновения ДР, однако у меньшего числа пациентов наблюдались угрожающие зрению осложнения ДР, включая слепоту, даже среди пациентов с ранее существовавшим ДР [28–30].

Особый интерес представляет исследование, выполненное на шведских регистрах и основанное на подходе, интегрирующем данные из полногеномного ассоциативного исследования (GWAS) для оценки влияния уровней экспрессии генов

на результаты. Генетические варианты цис-eQTL использовались в качестве инструментальной переменной для экспрессии гена GLP1R, целевого гена рецепторов GLP1. По сравнению с пациентами, не получавшими АР ГПП1, частота развития ДР составила 12,85 на 1000 человеко-лет, скорректированное отношение рисков развития ДР составило 0,42 (95% ДИ: 0,29–0,61). Генетически предсказанная экспрессия GLP1R (цель АР ГПП1) показала обратную связь с фоновой (коэффициент шансов (ОШ) = 0,83, 95% ДИ: 0,71–0,97) и тяжелой непролиферативной ДР (ОШ = 0,72, 95% ДИ: 0,53–0,98), а также незначимую связь с общей (ОШ = 0,97, 95% ДИ: 0,92–1,03) и пролиферативной ДР (ОШ = 0,98, 95% ДИ: 0,91–1,05) [31].

Использование ИНГКТ2 продемонстрировало ретинопротективный эффект [32, 33].

Исследования, проводящие сравнительный анализ разных классов глюкозоснижающих препаратов, безусловно подчеркивают ретинопротективный эффект ИНГКТ2 с различиями по влиянию АР ГПП1 [33, 34]. Lin D.S. с соавт. в ретроспективном когортном исследовании сравнения АР ГПП1 и ИНГКТ2 разделили 97 413 пациентов на тех, у кого ранее была диагностирована ДР, и тех, у кого не было диагностировано ДР. Первичной конечной точкой в группе ДР была совокупность впервые выявленной пролиферативной ДР, кровоизлияния в стекловидное тело и тракционной отслойки сетчатки, а в группе без ДР первичной конечной точкой была совокупность впервые диагностированной ДР любой степени тяжести, кровоизлияния в стекловидное тело. У пациентов с уже существующей ДР частота любого события прогрессирования была значительно выше в группе АР ГПП1, чем в группе ИНГКТ2 (коэффициент риска субраспределения 1,50, 95% ДИ: 1,01–2,23), в первую очередь из-за повышенного риска тракционной отслойки сетчатки. У пациентов без ДР на исходном уровне риски всех офтальмологических исходов были схожими в группах сравнения (рис. 4) [35].

Неартериитная передняя ишемическая оптическая нейропатия (NAION) рассматривается в качестве патологии, риск может быть повышен при использовании АР ГПП1, однако результаты неоднозначны, а максимальный риск выявлен у пациентов с ожирением, получающих большие дозы АР ГПП1 (суммарная заболеваемость NAION при СД2 составила <0,1% в течение 5 лет) [36–39].

Несмотря на приведенные механизмы ретинопротекции, следует понимать, что влияние АР ГПП1 на риски ДР неоднозначно, но эти риски ниже, чем при использовании производных сульфонилмочевины [43]. Данные по сравнению рисков применения АР ГПП1 и инсулинотерапии отсутствуют, но повышенный риск гипогликемий при инициации инсулинотерапии и ее последствий не вызывает сомнений. Важно знать об этих потенциальных влияниях АР ГПП1 и учитывать состояние ДР при назначении современных гипогликемизирующих препаратов, чтобы обеспечить надлежащее наблюдение за пациентами на предмет развития возможных осложнений, угрожающих зрению.

Нейропротекция

Влияние СД2 на нервную систему многопланово и включает следующие эффекты:

- снижение уровня внеклеточной СОД и глутатиона, что способствует воспалению и окислительному стрессу в периферических нервах;
- стимуляция продукции активных форм кислорода, что приводит к активации энхансера легких цепей ядерного фактора κ , активационного белка-1 и сигнальных

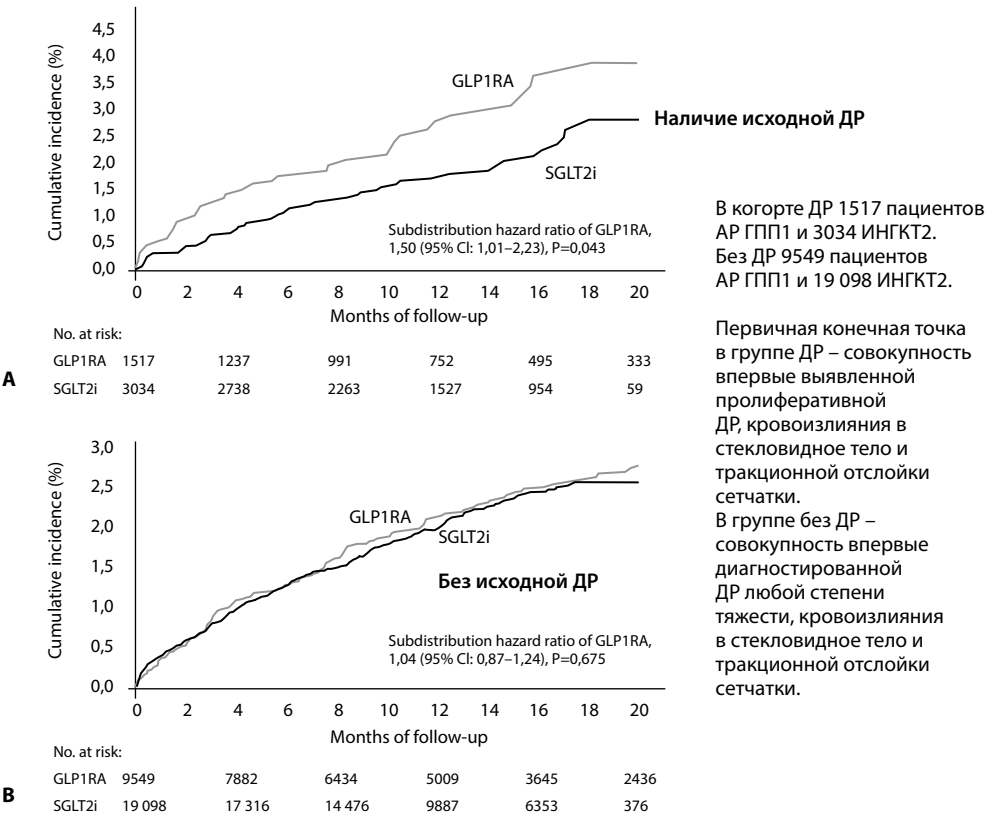


Рис. 4. АР ГПП1 vs ИНГКТ2: кумулятивная частота первичных конечных точек в группах сравнения [35]
Fig. 4. GLP1 RA vs SGLT2 I: cumulative frequency of primary endpoints in comparison groups [35]

путей трансдуктора и активатора транскрипции, что вызывает повышение уровня воспалительных цитокинов и усиление разрушения гематоэнцефалического барьера;

- повышение уровня динаминродственного белка 1 в митохондриях нейронов и стимуляция избыточной продукции АФК, что приводит к нарушению морфологии и функции митохондрий, что, в свою очередь, вызывает апоптоз нейронов [44].

В результате у людей с СД2 повышен риск диабетической нейропатии, инсульта и когнитивных нарушений.

Нейропротекторное действие АР ГПП1, выходящее за рамки контроля гликемии, подтверждено в исследованиях *in vitro* и *in vivo* с использованием доклинических моделей нейродегенеративных расстройств и обусловлено противовоспалительными, антиоксидантными свойствами, что приводит к снижению апоптоза и обеспечивает нейропротективный эффект.

К сожалению, исследований по эффективности АР ГПП1 при периферической невропатии немного, но применение АР ГПП1 привело к значительному увеличению плотности ветвей нервов роговицы и улучшению вибрационной чувствительности [45, 46]. В экспериментальном исследовании использование АР

Таблица 3

Основные механизмы ретинопротекции AP ГПП1 и ИНГКТ2 [40–42]

Table 3

Main mechanisms of retinoprotection of GLP1 RA and SGLT2 I [40–42]

AP ГПП1	ИНГКТ2
Рецепторы ГПП1 в большом количестве экспрессируются в сетчатке человека, а их стимуляция – как местная, так и системная – приводит к усилению сигнальных путей, способствующих выживанию клеток Активация рецептора ГПП1 снижает внеклеточную токсичность глутамата и, таким образом, апоптоз и воспаление, индуцированные глутаматом, которые являются основными медиаторами ДР. AP ГПП1 оказывают нейропротекторное и васкулотропное действие посредством нескольких механизмов, что приводит к предотвращению проницаемости сосудов – раннего этапа патогенеза ДР: – Ингибируют повреждение нервов за счет снижения апоптоза нервных клеток и активации глиальных клеток; – Защищают внутренний – гематоретинальный барьер и внешний гематоретинальный барьер	↓ Прогрессирование образования катаракты, предотвращение удлинения пиков колебательного потенциала на электроретинограмме ↓ Экспрессия НАДФН-оксидазы, вызванная RAGE, в эпителиальных клетках хрусталика за счет инактивации переносчиков глюкозы и снижения количества активных форм кислорода ↓ Дегенерация сетчатки у мышей с диабетом 1 типа, ↓ системный окислительный стресс Предотвращение активации глиального фибриллярного кислого белка и экспрессии белка VEGF в сетчатке ↓ сосудистая утечка, подтвержденная ↓ окрашиванием альбумином стекловидного тела, ↓ экспрессией VEGF в сетчатке Предотвращение снижения уровня адипонектина сетчатки и ↑ проницаемости сосудов ↓ Накопление аминокислот с разветвленной цепью в сетчатке, ↓ воспалительные и ангиогенные факторы (TNF-α, IL-6, VCAM-1 и VEGF) ↓ Апоптоз сетчатки, независимый от гликемии, ↓ выработка арахидоновой кислоты в эндотелиальных клетках микрососудов сетчатки человека, ↓ апоптоз эндотелиальных клеток микрососудов сетчатки человека, вызванный гипергликемией, посредством ингибирования ERK1/2/cPLA2/AA/ROS

ГПП1 семаглутид значительно снизил аллодинию и гипералгезию в группе с экспериментальным СД2, что связали с уменьшением количества провоспалительных цитокинов в спинном мозге и заднем роге спинного мозга, активации микроглии и астроцитов в заднем роге спинного мозга. Авторы считают, что полученные результаты свидетельствуют о возможности использования AP ГПП1 в качестве антигипералгезических и противовоспалительных препаратов для лечения нейропатической боли [47].

В то же время не вызывает сомнений тот факт, что AP ГПП1 обеспечивают снижение риска ишемического инсульта у пациентов с СД2, независимо от наличия ожирения. В РКИ SUSTAIN 6 (Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-Term Outcomes With Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes) и PIONEER 6 (Peptide Innovation for Early Diabetes Treatment) с использованием семаглутида при СД2 с высоким сердечно-сосудистым риском, наряду с оценкой кардиоваскулярных исходов, анализировался риск развития инсульта. Всего у 106 из 6480 участников был инсульт (1,0 события / 100 пациенто-лет наблюдения). Семаглутид снизил частоту возникновения инсульта по сравнению с плацебо (0,8 против 1,1 события / 100 пациенто-лет; ОР=0,68; 95% ДИ: 0,46–1,00; $p=0,048$) за счет значительного снижения риска окклюзии мелких сосудов (0,3 vs 0,7 события / 100 пациенто-лет; ОР=0,51; 95% ДИ: 0,29–0,89; $p=0,017$). Коэффициенты риска развития инсульта при применении семаглутида по сравнению с плацебо составили 0,60 (95% ДИ: 0,37–0,99; 0,5 vs 0,9 события / 100 пациентов с инсультом) и 0,89 (95% ДИ: 0,47–1,69; 2,7 vs 3,0 события / 100 пациентов с инсультом) у пациентов без инсульта и с инсультом в анамнезе соответственно (рис. 5) [48].

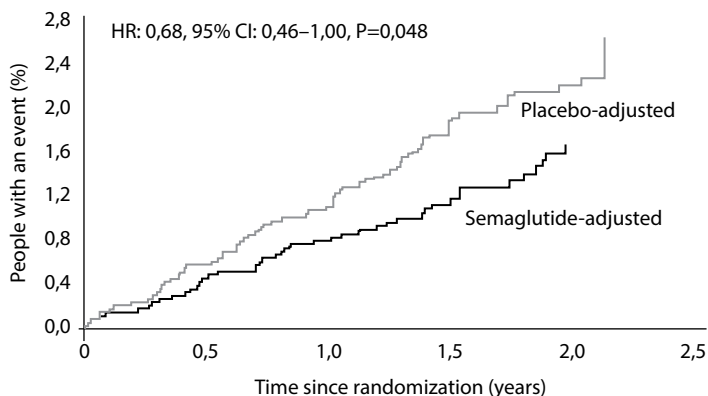


Рис. 5. Графики Аалена – Йохансена для времени до первого возникновения любого инсульта при использовании семаглутида при СД2 (по данным SUSTAIN 6 и PIONEER 6) [48]
Fig. 5. Aalen – Johansen graphs for the time before the first occurrence of any stroke when using semaglutide in T2D (according to data from SUSTAIN 6 and PIONEER 6) [48]

Накапливающиеся данные подтверждают, что АР ГПП1 могут снижать риск инсульта, помимо их гипогликемического воздействия и снижения веса [49–53]. Масштабный метаанализ испытаний 79 РКИ включал результаты наблюдения за 206 387 пациентами. В парном метаанализе использование АР ГПП1 было связано с более низким риском общего инсульта по сравнению с плацебо (OR= –0,17; 95% ДИ: –0,27... –0,07). В сетевом метаанализе только использование ИНГКТ2 было связано

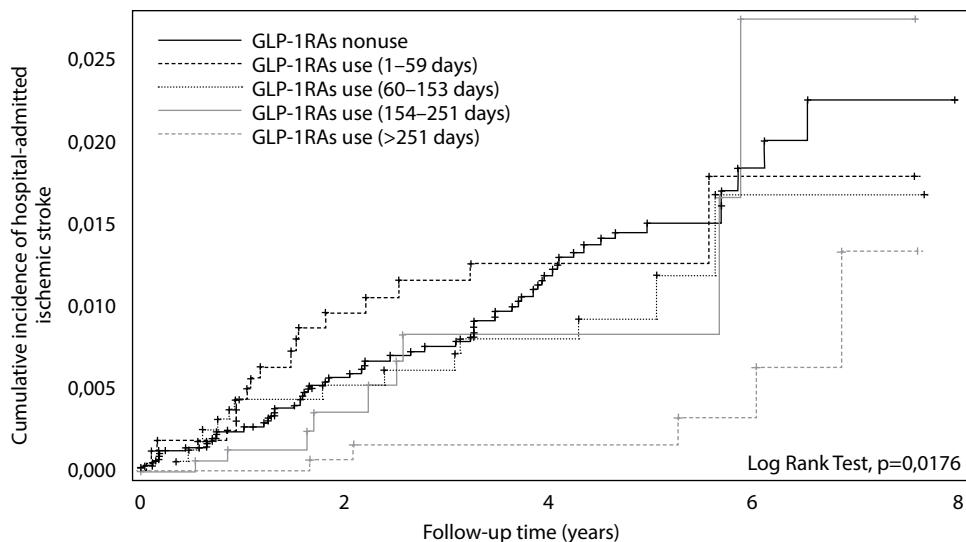


Рис. 6. Кумулятивная частота ишемических инсультов у пациентов с СД2 при использовании АР ГПП1, сгруппированная по дням приема [55]
Fig. 6. Cumulative incidence of ischemic strokes in T2D patients when using GLP1 RA, grouped by admission days [55]

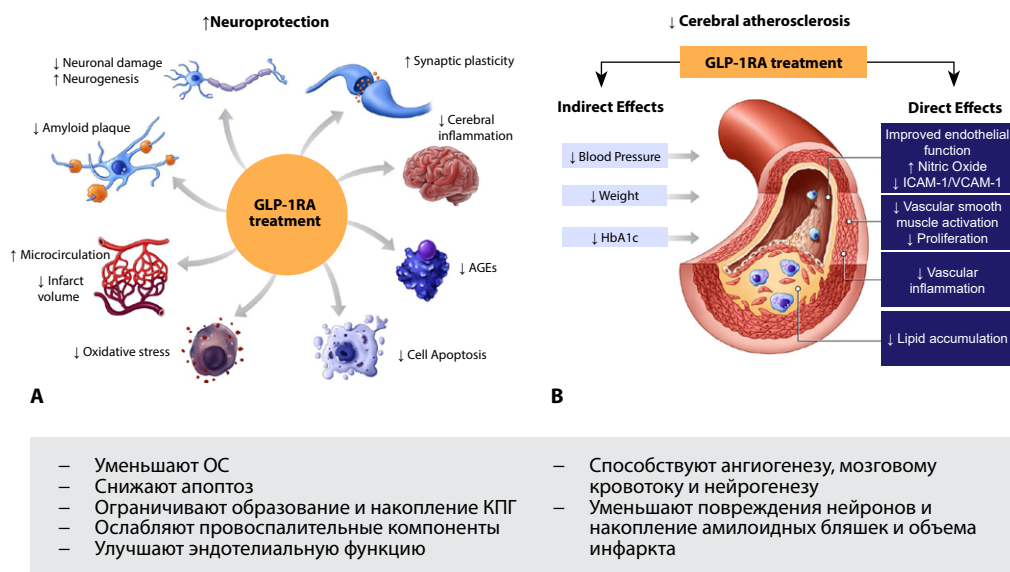


Рис. 7. Потенциальные механизмы снижения риска инсульта при использовании АР ГПП1 [56]
Fig. 7. Potential mechanisms of stroke reduction with GLP1 RA [56]

с уменьшением общего инсульта по сравнению с плацебо ($RR=0,81$; 95% ДИ: 0,67–0,98), а анализ подгрупп показал, что применение ИНГКТ2 и АР ГПП1 ассоциировано с более низким риском инсульта у лиц с высоким уровнем HbA1c ($\geq 8,0$) и низким риском ССЗ [54]. Важно понимать, что более длительное применение АР ГПП1 и более высокая кумулятивная доза были связаны со снижением риска госпитализации по поводу ишемического инсульта (рис. 6) [55].

На рис. 7 показаны потенциальные нейропротективные эффекты АР ГПП1 [56]. Особенности глюкозоснижающего действия, обеспечивающего практически полное отсутствие риска гипогликемий, могут быть фактором, оказывающим влияние на развитие ишемического инсульта. По анализу базы данных Medicare с 2016 по 2019 год выявлена повышенная вероятность острого ишемического инсульта после воздействия гипогликемии (риск развития инсульта оказался самым высоким в первый день после снижения уровня глюкозы, а затем постепенно снижался, оставаясь статистически значимым спустя 30 дней после перенесенной гипогликемии) [57].

В пост-hoc-анализах исследований SUSTAIN и PIONEER семаглутид статистически значимо снижал риск инсульта ($OR=0,68$; 95% ДИ: 0,49–1,0; $p=0,048$) и ишемического инсульта легкой степени ($OR=0,7$; 95% ДИ: 0,29–0,89; $p=0,017$). Эти данные демонстрируют достоверное снижение риска инсульта у пациентов, получающих семаглутид. SGLT2-ингибиторы преимущественно снижают риск сердечной недостаточности и госпитализаций, но не имеют подтвержденных, статистически достоверных данных, показывающих влияние на снижение риска инсульта [58].

Второй аспект потенциала применения АР ГПП1 связан с последствиями инсульта. СД2 повышает частоту рецидива инсульта в 2–4 раза: даже при 3 неделях двойной антиагрегантной терапии у 12,8% пациентов с СД2 с небольшим острым

ишемическим инсультом наблюдался рецидив в течение 90 дней. Исследование LAMP (РКИ с использованием лираглутида) для профилактики повторного инсульта после малого ишемического инсульта или ТИА высокого риска у 636 пациентов с СД2 показало, что повторный инсульт произошел у 13,8% пациентов в группе стандартной терапии по сравнению с 7,9% в группе лираглутида, что в анализе intention-to-treat привело к коэффициенту риска 0,56 в пользу лираглутида (95% ДИ: 0,34–0,91; $p=0,02$), хотя из-за недостаточного размера выборки статистическая мощность составила всего 67% [59].

СД2 усугубляет последствия инсульта и снижает устойчивость нервной системы, способствуя прогрессии постишемической когнитивной дисфункции. АР ГПП1 демонстрируют потенциал для профилактики развития когнитивного дефицита посредством модулирования синаптической пластичности и уменьшения нейродегенерации в эксперименте и ограниченных клинических исследованиях [60].

В ретроспективном когортном исследовании (каждая когорта включала 23 386 пациентов (семаглутид против ситаглиптина), 22 584 пациента (против эмпаглифлозина) и 19 206 пациентов (против глипизиды)) сравнили риски 22 неврологических и психиатрических исходов в течение года с момента назначения индексного препарата. Использование семаглутида не ассоциировалось с повышенным риском неврологических и психиатрических исходов, но было связано со сниженным риском когнитивного дефицита по сравнению с ситаглиптином и глипизидом, деменции по сравнению с ситаглиптином и злоупотребления никотином в большинстве сравнений, что должно стимулировать валидацию в клинических исследованиях [61]. Аналогичный метаанализ 26 РКИ был направлен на изучение влияния глюкозоснижающей терапии (ИНГКТ2, АР ГПП1, пиоглитазон) на когнитивную функцию: только АР ГПП1 были связаны со статистически значимым снижением деменции ($OR=0,55$; 95% ДИ: 0,35–0,86) [62].

Наряду с когнитивными нарушениями, доказано, что риск развития болезни Альцгеймера у лиц с СД2 равен 56%. Связь активации ГПП1 с болезнью Альцгеймера доказана, так как его активность может влиять на агрегацию амилоидных белков, которые накапливаются в мозге и образуют бляшки, инициируя заболевание. К настоящему времени получены данные, которые свидетельствуют о потенциально благоприятном воздействии на этот процесс АР ГПП1.

Исследования по сравнению семаглутида с 7 другими противодиабетическими препаратами (метформин, ИДПП4, ИНГКТ2, ПСМ, пиоглитазон, другие антидиабетические препараты, включая другие АР ГПП1) показали, что диагноз болезни Альцгеймера впервые был поставлен в течение трехлетнего периода наблюдения и что семаглутид ассоциировался со значительным снижением риска первичной диагностики болезни Альцгеймера, наиболее сильно по сравнению с инсулином ($OR=0,33$; 95% ДИ: 0,21–0,51) и наименее – по сравнению с другими АР ГПП1 ($OR=0,59$; 95% ДИ: 0,37–0,95). Аналогичные результаты наблюдались в зависимости от степени ожирения, пола и возраста. Эффект начинался в течение первых 30 дней и увеличивался с течением времени, что указывает на потенциальную длительную эффективность семаглутида в задержке или замедлении развития болезни Альцгеймера [63].

Фармакоэпидемиологические исследования с использованием данных реальной клинической практики показали, что применение АР ГПП1 (лираглутид и семаглутид) в сравнении с ИДПП4 связано со сниженным риском болезни Альцгеймера,

с аналогичными результатами при использовании ИНГКТ2 (дапаглифлозин, канаглифлозин и эмпаглифлозин) [64].

В то же время ИНГКТ2 экспрессируются преимущественно в перикаитах и паренхиме головного мозга. ИНГКТ2, экспрессируемый в перикаитах, способствует транспорту глюкозы, обеспечивая их питание и метаболические функции, а также выполняет дополнительную функцию распределения глюкозы между соседними астроцитами. В итоге ИНГКТ2 повышают чувствительность к инсулину в мозге тучных крыс, уменьшая воспаление, апоптоз и окислительный стресс, значительно улучшая синаптическую пластичность гиппокампа, подавляют нейровоспаление, улучшают метаболизм глюкозы и энергоснабжение мозга, модулируют нейротрофические факторы и синаптическую пластичность [65].

Доступно небольшое количество клинических наблюдений. Одноцентровое проспективное когортное исследование 113 пожилых пациентов (≥65 лет) с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса показало, что регулярное применение ИНГКТ2 оказывает положительное влияние на когнитивные нарушения по шкале оценки психического статуса (MMSE) [66]. В другом масштабном когортном

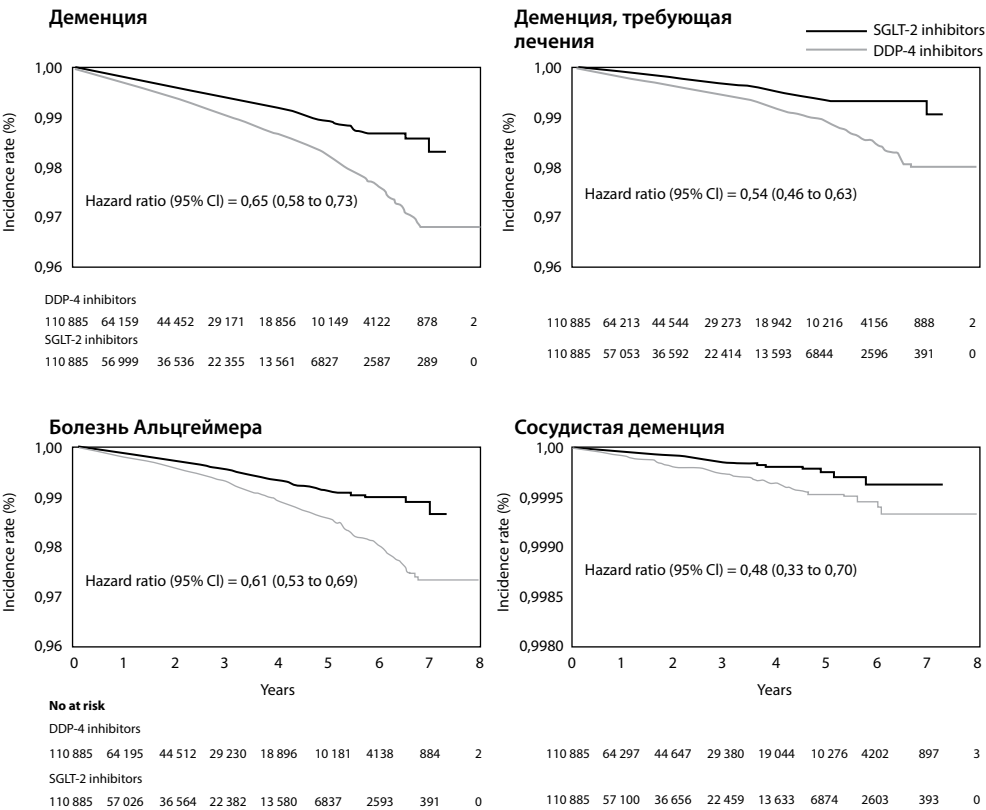


Рис. 8. Кривые Каплана – Майера для выживаемости без деменции, сравнивающие ИНГКТ2 и ИДПП4 [67]

Fig. 8. Kaplan – Mayer curves for dementia-free survival comparing SGLT2 I and IDPP4 [67]

исследовании было проведено сравнение риска развития деменции у 110 885 пар пациентов с СД2, получающих ИДПП4 и ИНГКТ2 в среднем в течение 670 дней. В итоге показано, что ИНГКТ2 могут замедлять развитие деменции, обеспечивая более выраженный эффект при более длительном лечении (рис. 8) [67].

По приведенным данным можно заключить, что в настоящее время уровень доказательности нейропротективного эффекта выше у АР ГПП1 семаглутида, чем у ИНГКТ2.

Традиционный подход выделяет микро- и макрососудистые осложнения СД2. Однако в последние годы произошел сдвиг парадигмы в отношении классификации и патогенеза осложнений СД – акцент сместился на оценку взаимодействия между риском и защитными факторами. В связи с увеличением продолжительности жизни с СД2 рассматривается возможность пересмотра классификации осложнений с выделением категорий сосудистых, паренхиматозных и гибридных осложнений. Паренхиматозные осложнения затрагивают в основном несосудистые компоненты органов и включают болезнь Альцгеймера, остеоартриты и злокачественные новообразования. Такой подход расширяет спектр потенциальных органопротективных эффектов современных глюкозоснижающих препаратов [68].

Гепатопротекция

Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЗБП) двусторонне связана с СД2. С одной стороны, МАЗБП выявляется у более чем половины пациентов с СД2, с другой – ее наличие является значимым фактором риска развития СД2. Выявление МАЗБП ассоциировано с акселерацией СД2, повышением риска микро- и макрососудистых осложнений, включая повышение кардиоваскулярного риска, увеличение скорости развития печеночного фиброза. АР ГПП1 оказывают влияние на клинические, биохимические и гистологические маркеры жировой дистрофии печени и фиброза [69]. В августе 2025 г. на основании блока исследований FDA одобрило семаглутид для лечения взрослых со стеатогепатитом, связанным с метаболической дисфункцией, и фиброзом печени от умеренной до прогрессирующей степени [70]. В продолжающемся РКИ 1197 пациентов с МАЗБП, подтвержденной биопсией, и фиброзом 2-й или 3-й стадии разрешение стеатогепатита без ухудшения фиброза наблюдалось у 62,9% пациентов в группе семаглутида (против 34,3% в группе плацебо), а уменьшение фиброза печени без ухудшения стеатогепатита наблюдалось у 36,8% пациентов в группе семаглутида (против 22,4% в группе плацебо). Механизм действия обусловлен снижением веса и прямым влиянием на процессы воспаления и маркеры фиброза.

Экспрессия котранспортеров ИНГКТ2 обнаружена в первичных клетках гепатоцитов человека, что определяет потенциал ИНГКТ2 при МАЗБП. Исследования показали, что большинство ИНГКТ2 показывают антипролиферативную активность в нескольких линиях гепатоцеллюлярных клеток, способствуют замедлению апоптоза посредством активации каспазы 3 в клетках HepG2 и т. д. [71]. Приведенные данные определили доказательства гепатопротективного эффекта на экспериментальных моделях [72].

По результатам метаанализа 10 клинических исследований (7 РКИ и 3 когортных) выявлены значительные улучшения в содержании жира в печени, воспалительных маркеров, а также тенденция к улучшению маркеров фиброза после лечения ИНГКТ2 [73].



Представляет интерес работа Wu J.Y. с соавт., в которой анализировалась эффективность комбинированной терапии – добавления АР ГПП1 к ИНГКТ2 – в сравнении с монотерапией ИНГКТ2 при стеатозе печени, ассоциированном с МАЖБП. Комбинированная терапия связана с более низким риском первичных составных исходов (госпитализации по любой причине, смертности от любой причины, MACE), основных неблагоприятных почечных событий и основных неблагоприятных печеночных исходов (HR=0,87; 95% ДИ: 0,84–0,91) [74]. Необходимы дальнейшие исследования для понимания влияния ИНГКТ2 на МАЖБП и их способности предотвратить прогрессирование.

Онкопротекция

Наличие СД2 связано с повышенным риском развития некоторых видов рака (поджелудочной железы, печени, желчных путей, желчного пузыря, поджелудочной железы, желудочно-кишечного тракта, почек, мочевого пузыря, легких, щитовидной железы, молочной железы, яичников, эндометрия, полости рта, лейкемии, глиомы и меланомы). Эта связь до конца не изучена и может быть обусловлена общими факторами риска (ожирение, неправильное питание и малоподвижный образ жизни) и непосредственным влиянием СД2 (гиперинсулинемия и избыток ростовых факторов, активация воспаления и др.) [75]. С этой точки зрения важно знать, какое влияние на риски развития рака оказывают АР ГПП1 и ИНГКТ2.

Ретроспективное когортное исследование включало 1 651 452 пациентов с впервые выявленным СД2, которым в период 2005–2018 г. были назначены АР ГПП1, инсулин или метформин. Прием АР ГПП1 по сравнению с инсулином был связан со значительным снижением риска в 10 из 13 локализаций рака, включая рак желчного пузыря, менингиому, рак поджелудочной железы, гепатоцеллюлярную карциному, рак яичников, колоректальный рак, множественную миелому, рак пищевода, рак эндометрия и рак почки, и слабо достоверным снижением риска рака желудка. АР ГПП1 не были связаны со снижением риска постменопаузального рака молочной железы или рака щитовидной железы. По сравнению с теми, кто принимал метформин, снижение риска не было статистически значимым. Эти результаты предоставляют предварительные доказательства потенциальной пользы АР ГПП1 для профилактики рака в группах высокого риска и подтверждают необходимость дальнейших исследований [76].

В связи с экспрессией рецепторов ГПП1 на экзокринных клетках поджелудочной железы с момента начала использования АР ГПП1 существовала настороженность в отношении повышения риска заболеваемости раком поджелудочной железы. В одном из последних исследований (из 1 636 056 пациентов 167 091 пациент получал АР ГПП1 и 1 468 965 пациентам был назначен другой противодиабетический препарат) было показано, что использование АР ГПП1 ассоциировалось со статистически значимым снижением риска развития рака поджелудочной железы по сравнению с остальными противодиабетическими препаратами с коэффициентом риска от 0,42 до 0,82 (снижение было более выраженным у пациентов с ожирением и курящих) (рис. 9) [77]. В другом когортном исследовании пациентов с СД2 не было выявлено данных, подтверждающих увеличение заболеваемости раком поджелудочной железы в течение 7 лет после начала лечения АР ГПП1, однако авторы заключают, что мониторинг по-прежнему необходим [78].

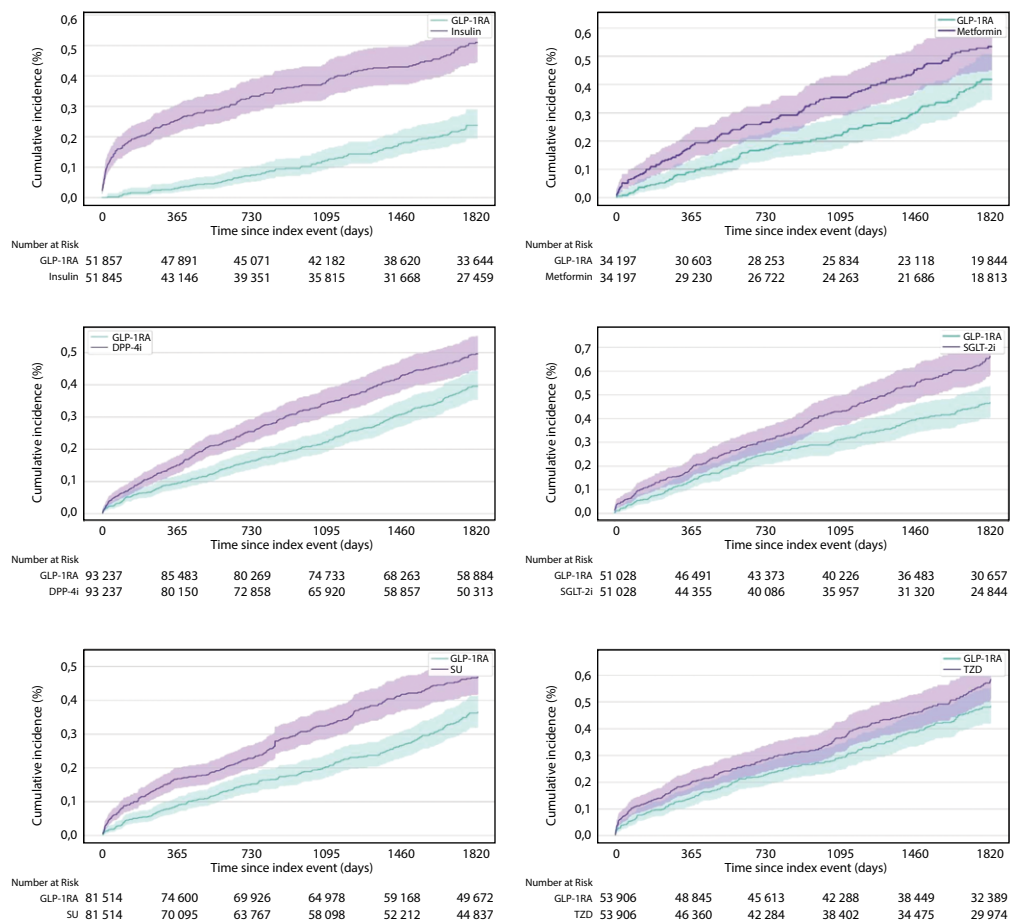


Рис. 9. Кумулятивная частота заболеваемости панкреатическим раком в сравнении при использовании АР ГПП1 и глюкозоснижающей терапии [77]
Fig. 9. Cumulative incidence of pancreatic cancer when comparing GLP 1 RA and glucose-lowering therapy [77]

Рак щитовидной железы является предметом внимания, так как на начальном этапе изучения АР ГПП1 в экспериментальных исследованиях на грызунах было получено увеличение риска тиреоидной карциномы. В настоящее время считается, что тиреоидная карцинома и АР ГПП1 не имеют прямой причинно-следственной связи. Это утверждение основано на множестве исследований, в которых не было выявлено повышенного риска развития опухолей щитовидной железы [79–81]. В то же время в некоторых исследованиях, несмотря на низкий абсолютный риск рака щитовидной железы, среди пациентов, получающих терапию АР ГПП1, наблюдался повышенный риск новых случаев рака щитовидной железы в течение первого года терапии [82]. Этот результат может быть обусловлен проведением активного скрининга, поэтому



необходимы дальнейшие исследования для понимания основных причин этой связи. Однако Рабочая группа по профилактическим услугам США (USPSTF) рекомендовала не проводить рутинный скрининг на рак щитовидной железы у бессимптомных взрослых, так как частота его выявления увеличивалась на 4,5% в год в течение десятилетия без соответствующего изменения уровня смертности [83].

Взаимосвязь между ИНГКТ2 и раком сложна и все еще изучается, и результаты противоречивы. Высказывается точка зрения, что ИНГКТ2 обладают потенциальными онкопротективными свойствами, подавляя рост опухоли и улучшая исходы при некоторых видах рака, таких как рак печени и желудочно-кишечного тракта. Исследования показывают, что ИНГКТ2 обладают противораковым потенциалом при раке молочной железы, печени и поджелудочной железы, подавляя рост опухоли и повышая эффективность химиотерапии. Их противораковые эффекты не связаны с механизмами, оказывающими влияние на метаболизм глюкозы, и включают воздействие на пролиферацию клеток, метаболизм и апоптоз раковых клеток, что подтверждается лабораторными исследованиями и немногочисленными клиническими данными [84].

Метаанализ 76 исследований, включающий 116 375 участников, продемонстрировал, что ИНГКТ не снижали и не увеличивали общий риск рака и смертность от рака [85]. Отдельное внимание хочется уделить раку мочевого пузыря, что обусловлено тем, что постмаркетинговые РКИ показали неоднозначные результаты: от численного дисбаланса событий рака мочевого пузыря при применении эмпаглифлозина, нейтрального эффекта при применении канаглифлозина до снижения заболеваемости при применении дапаглифлозина. Многоцентровое популяционное когортное исследование с участием новых пользователей и активным компаратором позволило заключить, что при краткосрочном наблюдении ИНГКТ2 не были связаны с повышенным риском рака мочевого пузыря по сравнению с АР ГПП1 и ИДПП4 [86].

В то же время, хотя АР ГПП1 связаны с более низкой частотой возникновения некоторых видов рака, а эффект ИНГКТ2 также рассматривается как потенциально онкопротективный, их влияние на выживаемость пациентов с раком остается неясным. Сравнение АР ГПП1, ИДПП4 и ИНГКТ2 показало, что использование АР ГПП1 у пожилых пациентов с онкологическими заболеваниями и СД2 было связано с более низкой смертностью от всех причин по сравнению с применением ИДПП4 без существенной разницы по сравнению с ИНГКТ2 [87].

Недавнее исследование показало, что высокая экспрессия рецептора ГПП1 в опухолях предсказывает более длительную выживаемость при некоторых видах рака (мочевого пузыря, молочной железы, аденокарциноме пищевода, светлоклеточной карциноме почки и раке щитовидной железы), но более короткую при других (плоскоклеточном раке шейки матки, плоскоклеточном раке легких, аденокарциноме желудка, раке эндометрия тела матки), что подчеркивает гетерогенность сигнализации [88]. Наблюдаемые различия в выживаемости могут отражать системные эффекты, специфичные для каждого класса препаратов. АР ГПП1 демонстрируют большее снижение уровня HbA1c и уменьшение массы тела, улучшение функции β -клеток и сердца, а также снижение альбуминурии, что может замедлить прогрессирование рака за счет уменьшения гиперинсулинемии и воспаления, а также снизить общую смертность за счет более широкого улучшения здоровья.

Остеоартрит

Как указано выше, остеоартрит может рассматриваться как паренхиматозное осложнение СД2. АР ГПП1 не только обеспечивают снижение веса, что является фактором уменьшения нагрузки, но и оказывают прямое противовоспалительное действие, которое может уменьшить боль и улучшить функциональные возможности.

68-недельное двойное слепое РКИ STEP-9 показало у пациентов с ожирением и клиническим и рентгенологическим диагнозом умеренного остеоартрита коленного сустава, наряду со снижением массы тела (–13,7% при приеме семаглутида и –3,2% при приеме плацебо ($p<0,001$)), одновременное изменение балла боли по шкале WOMAC (–41,7 балла при приеме семаглутида и –27,5 балла при приеме плацебо ($p<0,001$)). Также пациенты, получавшие семаглутид, показали большее улучшение балла физической функции SF-36, чем участники в группе плацебо (среднее изменение 12,0 балла против 6,5 балла; $p<0,001$) [89]. Кроме снижения веса, АР ГПП1 продемонстрировали потенциал снижения окислительного стресса и провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли- α и интерлейкин-6), что оказывает влияние на сохранение хряща [90].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

АР ГПП1 и ИНГКТ2 имеют доказательную базу органопротективных влияний, имеющих различный спектр для этих классов препаратов, что принципиально важно при планировании лечения пациента с СД2.

В настоящее время экспертами рекомендовано использование АР ГПП1 для коррекции гликемии, массы тела, предупреждения больших кардиоваскулярных событий, нефро- и гепатопротекции. Нейропротективные эффекты АР ГПП1, в частности семаглутида, определяют потенциал использования для профилактики ишемического инсульта и снижения когнитивной функции. Инновации в линейке инкретинов связаны с появлением «твинкетина» тирзепатида, являющегося агонистом рецепторов ГПП1 и глюкозозависимого инсулинотропного полипептида, ретатрутида – агониста рецепторов ГПП1 и глюкозозависимого инсулинотропного полипептида и глюкагона, кагрилиптида – двойного агониста рецепторов амилина и кальцитонина, и «малых молекул» АР ГПП1 – орфоглипрона, которые в основном направлены на коррекцию массы тела (исключение – тирзепатид). Ученым еще предстоит развернутая оценка органопротективных свойств этих препаратов.

ИНГКТ2 экспертными организациями рекомендованы для коррекции гликемии, профилактики сердечно-сосудистых рисков, лечения сердечной недостаточности и нефропротекции. ИНГКТ2 рассматриваются как сенотерапевтические препараты, способные оказывать геропротективные влияния, которые воздействуют на клеточные процессы, связанные со старением (аутофагию, воспаление и клеточное старение), и опосредованное влияние на теломеры. Новые представители класса: эртуглифлозин, бексаглифлозин, сотаглифлозин, генаглифлозин и другие – успешно проходят оценку органопротективных эффектов.

С целью минимизации количества принимаемых пациентом таблеток созданы комбинированные препараты ИНГКТ2 и метформина, ИНГКТ2 и ИДПП4.

В то же время существуют определенные нюансы, различающие потенциал органопротекции при использовании АР ГПП1 и ИНГКТ2, что следует учитывать при выборе тактики лечения. Важно понимать, что некоторые риски, описанные в данной

статье, невелики, а в сравнении с использованием инсулинотерапии вообще теряют свою значимость. Тем не менее исследования по этой проблеме продолжаются, что позволит в будущем уточнить ответы на пока открытые вопросы.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Duncan BB, Magliano DJ, Boyko EJ. IDF diabetes atlas 11th edition 2025: global prevalence and projections for 2050. *Nephrol Dial Transplant*. 2025;gfaf177. doi: 10.1093/ndt/gfaf177
2. Gong B, Li C, et al. GLP-1 receptor agonists: exploration of transformation from metabolic regulation to multi-organ therapy. *Front Pharmacol*. 2025;16:1675552.
3. Brent A, McLean BA, Wong CK, et al. Revisiting the Complexity of GLP-1 Action from Sites of Synthesis to Receptor Activation. *Endocrine Reviews*. 2021;42(2):101–132.
4. Wright EM. SGLT2 Inhibitors: Physiology and Pharmacology. *Kidney360*. 2021;2(12):2027–2037.
5. Marx N, Federici M, et al. ESC Scientific Document Group, 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes: Developed by the task force on the management of cardiovascular disease in patients with diabetes of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2023;44(39):4043–4140.
6. Mullur N, Morissette A, et al. GLP-1 receptor agonist-based therapies and cardiovascular risk: a review of mechanisms. *J Endocrinol*. 2024;263(1):e240046.
7. Verma S, McMurray JJV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia*. 2018;61(10):2108–2117.
8. Lee TM, Chang NC, Lin SZ. Dapagliflozin, a selective SGLT2 inhibitor, attenuated cardiac fibrosis by regulating the macrophage polarization via STAT3 signaling in infarcted rat hearts. *Free Radic Biol Med*. 2017;104:298–310.
9. Neves J, Borges-Canha M, et al. GLP-1 Receptor Agonist Therapy With and Without SGLT2 Inhibitors in Patients With Type 2 Diabetes. *JACC*. 2023;82(6):517–525.
10. Yepes-Cortés CA, Cardenas-Moreno IC, et al. Combining GLP-1 Receptor Agonists and SGLT2 Inhibitors in Type 2 Diabetes Mellitus: A Scoping Review and Expert Insights for Clinical Practice Utilizing the Nominal Group Technique. *Diabetes Ther*. 2025;16(5):813–849.
11. Mousavi A, Shojaei S, et al. Safety, efficacy, and cardiovascular benefits of combination therapy with SGLT-2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetol Metab Syndr*. 2025;17(1):68. doi: 10.1186/s13098-025-01635-6
12. Arow Z, Hornik-Lurie T, et al. CARDIAB research group. SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists: impact on mortality in diabetic patients with cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol*. 2025;24(1):353. doi: 10.1186/s12933-025-02874-7
13. Suzuki Y, Kaneko H, et al. Kidney outcomes in patients with diabetes mellitus did not differ between individual sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. *Kidney Int*. 2022;102(5):1147–1153.
14. Heerspink HJL, Stefánsson BV, et al. DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *NEJM*. 2020;383(15):1436–1446.
15. Wiviott SD, Raz I, et al. DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *NEJM*. 2019;380(4):347–357.
16. Neal B, Perkovic V, et al. CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *NEJM*. 2017;377(7):644–657.
17. Zinman B, Wanner C, et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *NEJM*. 2015;373(22):2117–2128.
18. Gerstein HC, Colhoun HM, et al. REWIND Investigators. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;394(10193):121–130.
19. Marso SP, Daniels GH, et al. LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *NEJM*. 2016;375(4):311–322.
20. Aroda VR, Ahmann A, et al. Comparative efficacy, safety, and cardiovascular outcomes with once-weekly subcutaneous semaglutide in the treatment of type 2 diabetes: Insights from the SUSTAIN 1–7 trials. *Diabetes Metab*. 2019;45(5):409–418.
21. Rangaswami J, Bhalla V, et al. American Heart Association Council on the Kidney in Cardiovascular Disease; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; and Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health. Cardiorenal Protection With the Newer Antidiabetic Agents in Patients With Diabetes and Chronic Kidney Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2020;142(17):e265–e286.
22. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2022;102(5S):S1–S127.
23. Simms-Williams N, Treves N, et al. Effect of combination treatment with glucagon-like peptide-1 receptor agonists and sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on incidence of cardiovascular and serious renal events: population based cohort study. *BMJ*. 2025;385:e078242.
24. Bethel MA, Diaz R, et al. HbA1c Change and Diabetic Retinopathy During GLP-1 Receptor Agonist Cardiovascular Outcome Trials: A Meta-analysis and Meta-regression. *Diabetes Care*. 2021;44(1):290–296.
25. Kapoor I, Sarvepalli SM, et al. GLP-1 receptor agonists and diabetic retinopathy: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Surv Ophthalmol*. 2023;68(6):1071–1083.
26. Guo C, Deshpande M, et al. HIF-1α accumulation in response to transient hypoglycemia may worsen diabetic eye disease. *Cell Rep*. 2023;42(1):111976.
27. Early worsening of diabetic retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Arch Ophthalmol*. 1998;116(7):874–886.
28. Jiao X, Peng P, et al. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist and Risk of Diabetic Retinopathy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. *Clin Drug Investig*. 2023;43(12):915–926.
29. Ramsey DJ, Makwana B, et al. GLP-1 Receptor Agonists and Sight-Threatening Ophthalmic Complications in Patients With Type 2 Diabetes. *JAMA Netw Open*. 2025;8(8):e2526321.

30. Phu A, Banghart M, et al. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors, sodium glucose cotransporter 2 inhibitors, and glucagon-like peptide 1 receptor agonists do not worsen diabetic macular edema. *J Diabetes Complications*. 2024;38(8):108808. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2024.108808
31. Zheng D, Li N, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and diabetic retinopathy: nationwide cohort and Mendelian randomization studies. *BMC Med*. 2023;21(1):40.
32. Yen FS, Wei JC, et al. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Risk of Retinopathy in Patients With Type 2 Diabetes. *JAMA Netw Open*. 2023;6(12):e2348431.
33. Wai KM, Mishra K, et al. Impact of GLP-1 Agonists and SGLT-2 Inhibitors on Diabetic Retinopathy Progression: An Aggregated Electronic Health Record Data Study. *Am J Ophthalmol*. 2024;265:39–47.
34. Eleftheriadou A, Riley D, et al. Risk of diabetic retinopathy and diabetic macular oedema with sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and glucagon-like peptide 1 receptor agonists in type 2 diabetes: a real-world data study from a global federated database. *Diabetologia*. 2024;67(7):1271–1282.
35. Lin DS, Lo HY, et al. Incidence and progression of diabetic retinopathy in patients treated with glucagon-like peptide-1 receptor agonists versus sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: A population-based cohort study. *Diabetes Obes Metab*. 2024 Jul 19. doi: 10.1111/dom.15788
36. Hathaway JT, Shah MP, et al. Risk of Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy in Patients Prescribed Semaglutide. *JAMA Ophthalmol*. 2024;142(8):732–739.
37. Chou CC, Pan SY, et al. Association between Semaglutide and Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy: A Multinational Population-Based Study. *Ophthalmology*. 2025;132(4):381–388.
38. Abbass NJ, Nahlawi R, et al. The Effect of Semaglutide and GLP-1 RAs on Risk of Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy. *American journal of ophthalmology*. 2025;274:24–31. doi: 10.1016/j.ajo.2025.02.025
39. Hsu AY, Wang YH, et al. NAION risk with semaglutide: what we know so far. *Eye*. 2025;39:1655–1656. <https://doi.org/10.1038/s41433-025-03833-y>
40. Wolos-Klosowicz K, Matuszewski W, et al. Will GLP-1 Analogues and SGLT-2 Inhibitors Become New Game Changers for Diabetic Retinopathy? *J Clin Med*. 2022;11(20):6183.
41. Pang B, Zhou H, Kuang H. The potential benefits of glucagon-like peptide-1 receptor agonists for diabetic retinopathy. *Peptides*. 2018;100:123–126.
42. Simó R, Hernández C. GLP-1R as a Target for the Treatment of Diabetic Retinopathy: Friend or Foe? *Diabetes*. 2017;66(6):1453–1460.
43. Barkmeier AJ, Herrin J, et al. Comparative Effectiveness of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists, Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors, Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors, and Sulfonylureas for Sight-Threatening Diabetic Retinopathy. *Ophthalmol Retina*. 2024;8(10):943–952.
44. Mei J, Li Y, Niu L, et al. SGLT2 inhibitors: a novel therapy for cognitive impairment via multifaceted effects on the nervous system. *Transl Neurodegener*. 2024;13(1):41. doi: 10.1186/s40035-024-00431-y
45. Ponirakis G, Abdul-Ghani MA, Jayyousi A, et al. Effect of treatment with exenatide and pioglitazone or basal-bolus insulin on diabetic neuropathy: a substudy of the Qatar Study. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020;8(1):e001420.
46. Jaiswal M, Martin CL, et al. Effects of exenatide on measures of diabetic neuropathy in subjects with type 2 diabetes: results from an 18-month proof-of-concept open-label randomized study. *J Diabetes Complications*. 2015;29(8):1287–1294.
47. Lee SO, Kuthati Y, et al. Semaglutide Ameliorates Diabetic Neuropathic Pain by Inhibiting Neuroinflammation in the Spinal Cord. *Cells*. 2024;13(22):1857.
48. Strain WD, Frenkel O, et al. Effects of Semaglutide on Stroke Subtypes in Type 2 Diabetes: Post Hoc Analysis of the Randomized SUSTAIN 6 and PIONEER 6. *Stroke*. 2022;53(9):2749–2757.
49. Ghosh-Swaby OR, Goodman SG, Leiter LA, et al. Glucose-lowering drugs or strategies, atherosclerotic cardiovascular events, and heart failure in people with or at risk of type 2 diabetes: an updated systematic review and meta-analysis of randomised cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8:418–435.
50. Lim S, Oh TJ, et al. Diabetes drugs and stroke risk: Intensive versus conventional glucose-lowering strategies, and implications of recent cardiovascular outcome trials. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22:6–15.
51. Kristensen SL, Rørth R, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7:776–785.
52. Bellastella G, Maiorino MI, et al. Glucagon-like Peptide-1 receptor agonists and prevention of stroke systematic review of cardiovascular outcome trials with meta-analysis. *Stroke*. 2020;51:666–669.
53. Malhotra K, Katsanos AH, et al. GLP-1 receptor agonists in diabetes for stroke prevention: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2020;267:2117–2122.
54. Kim JS, Lee G, et al. Comparative Effect of Glucose-Lowering Drugs for Type 2 Diabetes Mellitus on Stroke Prevention: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Diabetes Metab J*. 2024;48(2):312–320.
55. Yang YS, Chen HH, Huang CN. GLP-1RAs for Ischemic Stroke Prevention in Patients With Type 2 Diabetes Without Established Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Diabetes Care*. 2022;45(5):1184–1192.
56. Goldenberg RM, Cheng AYY, et al. Benefits of GLP-1 (Glucagon-Like Peptide 1) Receptor Agonists for Stroke Reduction in Type 2 Diabetes: A Call to Action for Neurologists. *Stroke*. 2022;53(5):1813–1822.
57. Makam S, Mandip BA, Dhamoon S. Hypoglycemic Events May Trigger Acute Ischemic Stroke Within 30 Days in Those With Diabetes: A Case-Crossover Study. *Stroke*. 2024;56(1). <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.124.049178>
58. Tuttle KR, Bosch-Traberg H, Cherney DZI. Post hoc analysis of SUSTAIN 6 and PIONEER 6 trials suggests that people with type 2 diabetes at high cardiovascular risk treated with semaglutide experience more stable kidney function compared with placebo. *Kidney Int*. 2023;103(4):772–781.
59. Zhu H, et al. LB44. Presented at: International Stroke Conference; Feb. 5–7, 2025; Los Angeles (hybrid meeting).
60. Chai S, Liu F, et al. Cognitive protection of incretin-based therapies in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis based on clinical studies. *J Diabetes Investig*. 2023;14(7):864–873.
61. De Giorgi R, Koychev I, et al. 12-month neurological and psychiatric outcomes of semaglutide use for type 2 diabetes: a propensity-score matched cohort study. *EclinicalMedicine*. 2024;74:102726.
62. Seminer A, Mulihano A, et al. Cardioprotective Glucose-Lowering Agents and Dementia Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Neurol*. 2025;82(5):450–460.
63. Wang W, Wang Q, et al. Associations of semaglutide with first-time diagnosis of Alzheimer's disease in patients with type 2 diabetes: Target trial emulation using nationwide real-world data in the US. *Alzheimers Dement*. 2024 Oct 24. doi: 10.1002/alz.14313
64. Zhang P, Mao C, et al. Real-world observations of GLP-1 receptor agonists and SGLT-2 inhibitors as potential treatments for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2025;21(9):e70639.

65. Mei J, Li Y, et al. SGLT2 inhibitors: a novel therapy for cognitive impairment via multifaceted effects on the nervous system. *Transl Neurodegener.* 2024;13(1):41.
66. Li J, Wang X, et al. Effects of SGLT2 inhibitors on cognitive impairment in elderly inpatients with heart failure with reduced ejection fraction: a prospective cohort study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2025;25(1):485.
67. Shin A, Koo BK, et al. Risk of dementia after initiation of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors versus dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in adults aged 40–69 years with type 2 diabetes: population based cohort study. *BMJ.* 2024;386:e079475.
68. Yu MG, Gordin D, et al. Protective Factors and the Pathogenesis of Complications in Diabetes. *Endocrine Reviews.* 2024;45(2):227–252.
69. Nevola R, Epifani R, et al. GLP-1 Receptor Agonists in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Current Evidence and Future Perspectives. *Int J Mol Sci.* 2023;24(2):1703.
70. Sanyal AJ, Newsome PN, et al. ESSENCE Study Group. Phase 3 Trial of Semaglutide in Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2025;392(21):2089–2099.
71. Lin XF, Cui XN, et al. SGLT2 inhibitors ameliorate NAFLD in mice via downregulating PFKFB3, suppressing glycolysis and modulating macrophage polarization. *Acta Pharmacol Sin.* 2024;45(12):2579–2597.
72. Androutsakos T, Nasiri-Ansari N, et al. SGLT-2 Inhibitors in NAFLD: Expanding Their Role beyond Diabetes and Cardioprotection. *Int J Mol Sci.* 2022;23(6):3107.
73. Wong C, Yaow CYL, et al. Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Asian Patients With Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;11:609135.
74. Wu JY, Hsu WH, et al. A retrospective analysis of combination therapy with GLP-1 receptor agonists and SGLT2 inhibitors versus SGLT2 inhibitor monotherapy in patients with MASLD. *Nat Commun.* 2025;16:7459.
75. Rey-Reñones C, Baena-Díez JM, et al. Type 2 Diabetes Mellitus and Cancer: Epidemiology, Physiopathology and Prevention. *Biomedicines.* 2021;9(10):1429. doi: 10.3390/biomedicines9101429
76. Wang L, Xu R, et al. Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists and 13 Obesity-Associated Cancers in Patients With Type 2 Diabetes. *JAMA Netw Open.* 2024;7(7):e2421305.
77. Wang L, Wang QQ, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and pancreatic cancer risk: target trial emulation using real-world data. *Journal of the National Cancer Institute.* 2025;117(3):476–485.
78. Dankner R, Murad H, et al. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists and Pancreatic Cancer Risk in Patients With Type 2 Diabetes. *JAMA Netw Open.* 2024;7(1):e2350408.
79. Silverii GA, Monami M, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and risk of thyroid cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *DOM.* 2024;26(3):891–900.
80. Morales DR, Bu F, Viernes B, et al. Risk of Thyroid Tumors With GLP-1 Receptor Agonists: A Retrospective Cohort Study. *Diabetes Care.* 2025;48(8):1386–1394.
81. Baxter SM, Lund LC, et al. Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists and Risk of Thyroid Cancer: An International Multisite Cohort Study. *Thyroid.* 2025;35(1):69–78.
82. Brito JP, Herrin J, et al. GLP-1RA Use and Thyroid Cancer Risk. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2025;151(3):243–252.
83. US Preventive Services Task Force; Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, et al. Screening for Thyroid Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA.* 2017;317(18):1882–1887.
84. Miao X, Zhang J, et al. Research Progress of SGLT2 Inhibitors in Cancer Treatment. *Drug Des Devel Ther.* 2025;19:505–514.
85. Spiazzi BF, Naibo RA, et al. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and cancer outcomes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract.* 2023;198:110621.
86. Abrahamsi D, Tesfaye H, et al. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and the Short-term Risk of Bladder Cancer: An International Multisite Cohort Study. *Diabetes Care.* 2022;45(12):2907–2917.
87. Radwan RM, Lu Y, Dai H, et al. GLP-1 RA Use and Survival Among Older Adults With Cancer and Type 2 Diabetes. *JAMA Netw Open.* 2025;8(7):e2521887.
88. Ungvari Z, Bartha Á, et al. Prognostic impact of glucagon-like peptide-1 receptor (GLP1R) expression on cancer survival and its implications for GLP-1R agonist therapy: an integrative analysis across multiple tumor types. *Geroscience.* 2025;47(3):4413–4427.
89. Bliddal H, Bays H, et al. STEP 9 Study Group. Once-Weekly Semaglutide in Persons with Obesity and Knee Osteoarthritis. *NEJM.* 2024;391(17):1573–1583.
90. Ryan M, Megyeri S, et al. The potential role of GLP-1 receptor agonists in osteoarthritis. *Pharmacotherapy.* 2025;45(3):177–186.