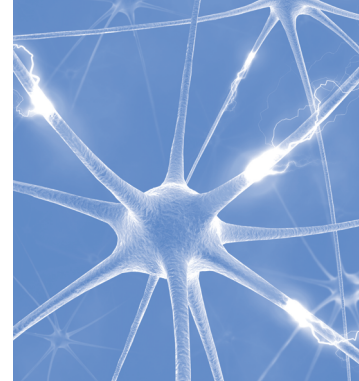


Глюкагоноподобный пептид-1 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа на инсулинотерапии



Лискер А.В.,
Семикова Г.В.,
Волкова А.Р.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197022, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

Одним из путей интенсификации сахароснижающей терапии при сахарном диабете 2-го типа (СД2) является назначение препаратов инсулина. Постпрандиальная динамика глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) у пациентов с СД2 изучена недостаточно.

Цель – оценить стимулированную секрецию ГПП-1 и С-пептида у пациентов с СД2 на инсулинотерапии.

Материал и методы. У 108 пациентов с СД2 на инсулинотерапии определяли остаточную секрецию инсулина по С-пептиду. Динамику С-пептида и ГПП-1 определяли у пациентов в пробе со «стандартным завтраком» через 30 мин, полученные результаты сравнивали с показателями здоровых людей, сопоставимых по возрасту и полу.

Результаты. Базальный уровень ГПП-1 у пациентов с СД2 был ниже, чем у здоровых людей, и не был ассоциирован с базальным уровнем С-пептида. Прирост уровня ГПП-1 в пробе со «стандартным завтраком» у пациентов с СД2 и признаками секреторного дефицита (С-пептид <1,1 нг/мл) был значимо выше, чем у пациентов с повышенным базальным уровнем С-пептида (>4,4 нг/мл) ($p < 0,001$).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Лискер А.В., Семикова Г.В., Волкова А.Р. Глюкагоноподобный пептид-1 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа на инсулинотерапии // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2022. Т. 11, № 2. С. 9–13. DOI: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2022-11-2-9-13>

Статья поступила в редакцию 24.12.2021. Принята в печать 01.04.2022.

Ключевые слова:

сахарный диабет 2-го типа; инсулинотерапия; С-пептид; глюкагоноподобный пептид-1

Glucagon-like peptide-1 in patients with type 2 diabetes mellitus on insulin therapy

Lisker A.V., Semikova G.V.,
Volkova A.R.

Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 197022, Saint Petersburg, Russian Federation

Insulin administration is one of the ways to intensify glucose-lowering therapy in type 2 diabetes mellitus (T2DM). The postprandial dynamics of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in patients with different secretory activity of pancreatic β -cells in patients with T2DM has not been adequately studied.

Aim is to evaluate the stimulated secretion of GLP-1 and C-peptide in patients with T2DM on insulin therapy.

Material and methods. In 108 patients with T2DM on insulin therapy, residual insulin secretion was determined by C-peptide. In patients with different secretory activity of β -cells of the pancreas in a test with “standard breakfast” the degree of changes in C-peptide and GLP-1 at 30 min point was measured, the results were compared with those of healthy individuals.

Results. The basal level of GLP-1 in patients with T2DM was lower than in healthy individuals and was not associated with the basal level of C-peptide. The increase in the level of GLP-1 after

Keywords:

type 2 diabetes mellitus; insulin therapy; C-peptide; glucagon-like peptide-1

standard breakfast in patients with T2DM and signs of secretory deficiency (C-peptide <1.1 ng/ml) was significantly higher than in patients with an increased basal level of C-peptide (>4.4 ng/ml) ($p<0.001$).

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

For citation: Lisker A.V., Semikova G.V., Volkova A.R. Glucagon-like peptide-1 in patients with type 2 diabetes mellitus on insulin therapy. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obucheniye* [Endocrinology: News, Opinions, Training]. 2022; 11 (2): 9–13. DOI: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2022-11-2-9-13> (in Russian)

Received 24.12.2021. **Accepted** 01.04.2022.

Сахарный диабет 2-го типа (СД2) является распространенным заболеванием, значительно повышающим риск смерти, в том числе от сердечно-сосудистых заболеваний. Модификация образа жизни и назначение сахароснижающих препаратов не всегда приводят к удовлетворительному контролю гликемии [1]. Инсулинотерапия является одним из способов интенсификации сахароснижающей терапии. Согласно современным рекомендациям, назначение препаратов инсулина пациентам с СД2 в анамнезе показано при отсутствии достижения индивидуальных целей гликемического контроля на фоне лечения оптимальными дозами других сахароснижающих препаратов или их комбинаций [2]. Тем не менее, даже несмотря на инициацию и интенсификацию инсулинотерапии, 61,6% пациентов с СД2 не достигают целевых значений гликемии (данные исследования ФОРСАЙТ-СД2, 2017) [3, 4].

Известно, что у пациентов с СД2 нарушена постпрандиальная секреция инсулина за счет угнетения инкретинового ответа, в частности из-за снижения уровня глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) [5, 6]. При этом есть данные, что уровень ГПП-1 у больных с выраженным секреторным дефицитом при СД 1-го типа сопоставим с показателями у здоровых людей, а постпрандиальное нарастание ГПП-1 сохранено [7, 8]. Данные об особенностях секреции ГПП-1 при СД2 представлены в основном исследованиями на пациентах с гиперинсулинемией и инсулинорезистентностью [9, 10]. Работы, посвященные исследованию ГПП-1 у пациентов с длительным течением СД2 и сниженной активностью β -клеток, немногочисленны и включают небольшое количество людей. Представляет интерес сравнение секреции ГПП-1 при сохранной и сниженной секреторной активности поджелудочной железы для уточнения патофизиологических особенностей инкретинового ответа у пациентов с СД2 на фоне инсулинотерапии.

Цель – оценить стимулированную секрецию ГПП-1 и С-пептида у пациентов с СД2 на инсулинотерапии.

Материал и методы

Исследование проводили с 2019 по 2020 г. на базе отделения эндокринологии клиники НИИ сердечно-сосудистых заболеваний ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России.

Дизайн исследования: первым этапом было одноцентровое одномоментное исследование у пациентов с СД2 на инсулинотерапии.

Вторым этапом проводили отбор пациентов в 2 группы: с повышенным и низким уровнем С-пептида. Группу сравнения составили люди без ожирения и нарушений углеводного обмена, с нормальным уровнем С-пептида, сопоставимые по возрасту и полу с группой с секреторным дефицитом. Обследуемым во всех группах была проведена проба со «стандартным завтраком», после чего оценена динамика С-пептида и ГПП-1 (рис. 1).

Критерии включения в исследование: установленный диагноз СД2, инсулинотерапия не менее 3 лет, возраст от 18 до 75 лет, подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения в исследование: отказ пациента участвовать в исследовании, наличие антител к глутаматдекарбоксилазе (анти-GAD), применение препаратов на основе сульфонилмочевины, глинидов, ингибиторов дипептидилпептидазы 4-го типа или агонистов рецепторов ГПП-1 в течение 1 года до включения в исследование.

В исследование были включены 108 пациентов (в том числе 72 женщины) с СД2, получающих инсулинотерапию в базальном ($n=39$) и в базис-болюсном ($n=69$) режимах.

У пациентов, госпитализированных в отделение эндокринологии, оценивали данные анамнеза: возраст на момент установки диагноза СД2, длительность СД2, наличие и выраженность хронических осложнений СД2, суммарную суточную дозу инсулина на момент госпитализации, эпизоды зарегистрированных гипогликемий в анамнезе, длительность инсулинотерапии, пероральную сахароснижающую терапию, наличие и выраженность

Пациенты с сахарным диабетом 2-го типа на инсулинотерапии ($n=108$)		
Оценка уровня С-пептида натощак, гликированного гемоглобина		
1-я группа ($n=17$; С-пептид $>4,4$ нг/мл)	2-я группа ($n=17$; С-пептид $<1,1$ нг/мл)	Группа сравнения ($n=17$; С-пептид $1,1-4,4$ нг/мл)
Проба со «стандартным завтраком»		
Оценка динамики С-пептида и глюкагоноподобного пептида-1		

Рис. 1. Дизайн исследования

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика пациентов с сахарным диабетом 2-го типа на инсулинотерапии и различной секреторной активностью β -клетки, Me ($Q1-Q3$)

Показатель	1-я группа (С-пептид >4,4 нг/мл)	2-я группа (С-пептид <1,1 нг/мл)	p
Количество пациентов, n	17	17	
С-пептид, нг/мл	7,12 (4,65–8,61)	0,48 (0,32–0,71)	0,001
Возраст, годы	61 (54–66)	68 (65–72)	0,026
Длительность СД2, годы	10 (8–14)	21 (18–26)	<0,001
ИМТ, кг/м ²	34,8 (29,7–36,4)	30,2 (26,9–32,4)	0,014
HbA1c, %	10,2 (9,4–11,6)	9,5 (9,0–10,3)	>0,05
СДИ, ЕД	69 (58–86)	52 (40–66)	0,018

Примечание. СД2 – сахарный диабет 2-го типа; ИМТ – индекс массы тела; СДИ – суммарная суточная доза инсулина; HbA1c – гликированный гемоглобин.

сопутствующих заболеваний. Средний возраст обследованных составил 64 (54–72) года.

Исходно у всех пациентов проводилось лабораторное исследование: контроль гликемии в динамике (1 раз в 4 ч на протяжении 14 дней), гликированный гемоглобин (HbA1c); для оценки степени секреторной недостаточности определяли С-пептид. Пациентам со сниженным уровнем С-пептида (<1,1 нг/мл) определяли анти-GAD. Целевые значения HbA1c и гликемии оценивали отдельно для каждого пациента на основании Алгоритмов специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (Дедов И.И. и др., 2019).

Для дальнейшего обследования были отобраны пациенты, сопоставимые по полу и уровню HbA1c, с повышенным уровнем С-пептида (>4,4 нг/мл, $n=17$, женщин 15; 1-я группа) и низким уровнем С-пептида (<1,1 нг/мл, $n=17$, женщин 14; 2-я группа). В группе с секреторным дефицитом пациенты были старше и имели большую длительность СД2. Пациентам определяли уровни С-пептида и ГПП-1 натощак (после 12-часового голодания). Выполнен корреляционный анализ. Для оценки функционального резерва инсулярного аппарата и секреции ГПП-1 использовали пробу со «стандартным завтраком». После употребления «стандартного завтрака» у пациентов проводили повторный забор крови через 30 мин и определяли стимулированный уровень С-пептида и ГПП-1. Рассчитывали степень изменения показателей – Δ С-пептид (исходно – 30 мин), Δ ГПП-1 (исходно – 30 мин). Группу сравнения составили здоровые добровольцы ($n=17$, женщин 14) без ожирения и нарушений углеводного обмена (средний HbA1c 5,2%), сопоставимые по полу и возрасту с пациентами с признаками секреторного дефицита (С-пептид <1,1 нг/мл). Время повторного забора крови было выбрано исходя из литературных данных – согласно исследованию «площади под кривой» секреции ГПП-1, пик секреции приходится на 30–45-ю минуту [11].

«Стандартный завтрак» включал сбалансированную смесь для энтерального питания Nutricia Nutridrink (Nutricia Advanced Medical Nutrition, Нидерланды), объемом 150 мл (на 100 г: 150 ккал, белки – 5,9 г, жиры – 5,8 г, углеводы – 18,4 г), которую пациенты выпивали через трубочку. Полученные данные сопоставляли с данными группы сравнения. Уровень ГПП-1 определяли методом иммуноферментного анализа (Peninsula LI Inc, Beckman). Референсные значения уровня ГПП-1 на момент исследования не установлены.

Методы статистического анализа данных: статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием программной системы Statistica для Windows (версия 10). При анализе использовали методы непараметрической статистики; данные представлены в виде медианы (Me) и межквартильного интервала ($Q1-Q3$). Достоверность различий средних значений определяли с помощью критерия Манна–Уитни, значимыми считали различия групп при $p<0,05$.

Результаты

Исходно в исследование были включены 108 пациентов. Индивидуальных целевых значений HbA1c на фоне терапии достигли 34 (31,5%) пациента. Уровень С-пептида натощак у всех включенных в исследование находился в интервале от 0,01 до 13,3 нг/мл и составил 4,4 нг/мл (2,5–8,0). Низкий уровень С-пептида (<1,1 нг/мл) выявлялся у 17 (15,7%) пациентов, нормальный (1,1–4,4 нг/мл) – у 33 (30,5%). У оставшихся 58 (53,7%) пациентов уровень С-пептида превышал нормальные значения (>4,4 нг/мл).

Как видно из представленных в табл. 1 данных, пациенты с низкой секреторной активностью инсулярного аппарата (2-я группа) были старше и имели большую длительность СД2, что в целом характеризует естественное течение заболевания. Индекс массы тела (ИМТ) у пациентов с низким уровнем С-пептида был значимо меньше ($p=0,014$), что, вероятно, отражает секреторный дефицит. Тем не менее суточная доза инсулина у пациентов во 2-й группе была меньше ($p=0,018$) и соответствовала физиологической потребности. У пациентов 1-й группы, напротив, ИМТ был выше, возможно, на фоне применения более высоких доз инсулина. Вероятно, больший ИМТ тела у пациентов с повышенным уровнем С-пептида (1-я группа) был связан с большей суточной дозой инсулина, что, впрочем, не было ассоциировано с достижением целевого значения HbA1c. По уровню HbA1c значимых различий не выявлено ($p>0,05$). Целевых значений HbA1c пациенты не достигали.

Для оценки функционального резерва инсулярного аппарата и секреции ГПП-1 использовали пробу со «стандартным завтраком».

Как видно из представленных в табл. 2 данных, у пациентов с СД2 на инсулинотерапии на фоне пробы со «стандартным завтраком» значимого прироста уровня С-пептида не произошло, в отличие от лиц в группе сравнения ($p=0,001$).

Таблица 2. Динамика уровня С-пептида и глюкагоноподобного пептида-1 в пробе со «стандартным завтраком» у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа на инсулинотерапии и с различной секреторной активностью β -клеток, Ме (Q1–Q3)

Показатель	1-я группа (С-пептид >4,4 нг/мл)	2-я группа (С-пептид <1,1 нг/мл)	3-я группа (сравнение)	<i>p</i>
Количество пациентов, <i>n</i>	17	17	17	
С-пептид, нг/мл, исходно	7,12 (4,65–8,61)	0,48 (0,32–0,71)	2,12 (1,40–3,23)	$p_{1/2, 1/3} < 0,001$ $p_{2/3} = 0,002$
С-пептид, нг/мл, 30 мин	8,30 (5,34–8,71)	0,74 (0,37–1,12)	7,42 (5,32–9,17)	$p_{1/2} < 0,001$
Δ (С-пептид), нг/мл	1,11 (0,42–1,99)	0,21 (0,08–0,58)	5,30 (3,60–6,14)	$p_{1/3, 2/3} < 0,001$
<i>p</i>	>0,05	>0,05	<0,001	–
ГПП-1, пмоль/л, исходно	2,42 (1,70–2,98)	3,26 (2,11–6,18)	6,12 (4,29–8,11)	$p_{1/3} < 0,001$ $p_{2/3} = 0,013$
ГПП-1, пмоль/л, 30 мин	3,11 (2,45–4,71)	8,72 (5,41–9,22)	9,92 (6,80–11,44)	$p_{1/2, 1/3} < 0,001$
Δ ГПП-1, пмоль/л	0,71 (0,12–1,30)	5,46 (2,15–5,93)	3,80 (2,53–7,17)	$p_{1/2, 1/3} < 0,001$ $p_{2/3} = 0,052$
<i>p</i>	0,06	<0,001	0,008	–

Примечание. ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид-1.

Уровень ГПП-1 у пациентов с СД2 был ниже, чем у здоровых людей, и значимо не различался у пациентов с признаками инсулинорезистентности и секреторного дефицита. Тем не менее через 30 мин после приема «стандартного завтрака» у пациентов с признаками секреторного дефицита и у здоровых людей произошло значимое нарастание уровня ГПП-1, а у пациентов в 1-й группе уровень ГПП-1 не претерпел существенных изменений (рис. 2). При сопоставлении базальных уровней С-пептида и ГПП-1 значимых корреляций не выявлено, а также не выявлено связи между уровнями стимулированного С-пептида и стимулированного ГПП-1 вне зависимости от группы пациентов.

Обсуждение

Возможно, полученные данные о стимулированной секреции ГПП-1 и С-пептида отражают нарушение физиологического ответа поджелудочной железы и L-клеток кишечника на прием пищи у пациентов с СД2. Известно, что у пациентов с СД2 и ожирением выявляются базальная гиперинсулинемия, отсутствие первого пика секреции инсулина, а второй пик секреции инсулина запаздывает. У пациентов с признаками секреторного дефицита уровень С-пептида в пробе со «стандартным завтраком» не нарастал статистически достоверно, что, вероятно, характеризует низкий функциональный резерв инсулярного аппарата. У здоровых людей закономерно произошло значимое повышение уровня С-пептида через 30 мин после употребления «стандартного завтрака». Таким образом, степень изменения уровня С-пептида у пациентов с СД2 вне зависимости от исходного уровня была значимо ниже, чем у здоровых людей.

В представленном исследовании пациенты с СД2 и исходно высоким уровнем С-пептида имели низкий прирост как уровня С-пептида, так и уровня ГПП-1 в пробе со «стандартным завтраком». Вероятно, отсутствие прироста С-пептида в пробе со «стандартным завтраком» основывалось на различных механизмах патогенеза: у пациентов с секреторным дефицитом нет достаточного количества β -клеток для адекватной постпрандиальной секреции инсулина, а у пациентов с исходно высоким уровнем С-пептида это может объясняться липо-, глюкозотоксичностью

и утратой способностью β -клетки к адекватной секреции инсулина в ответ на колебания гликемии [1]. У пациентов с признаками секреторного дефицита прироста С-пептида не произошло, однако было выявлено значимое повышение уровня ГПП-1, сопоставимое со значениями здоровых людей, что соответствует литературным данным, например в исследовании В. Katra и соавт. У пациентов с выраженным секреторным дефицитом также отмечался значимый прирост ГПП-1 [8].

Возможно, в условиях сниженного функционального резерва инсулярного аппарата поджелудочной железы у пациентов с длительным течением СД2 увеличение секреции ГПП-1 отчасти является адаптацией к снижению количества функционирующих β -клеток [5, 6]. Отсутствие значимого прироста ГПП-1 у пациентов с исходно высоким уровнем С-пептида в данном исследовании к 30-й минуте может объясняться замедлением его секреции

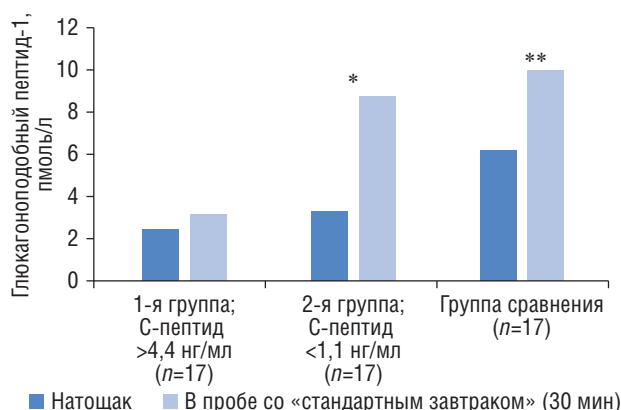


Рис. 2. Динамика уровня глюкагоноподобного пептида-1 в пробе со «стандартным завтраком» у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа на инсулинотерапии и различной секреторной активностью β -клеток поджелудочной железы и в группе сравнения

* – $p < 0,001$, значимое увеличение уровня ГПП-1 через 30 мин в пробе со «стандартным завтраком» по сравнению с исходными значениями у пациентов с низким уровнем С-пептида;
** – $p = 0,008$, значимое увеличение уровня ГПП-1 через 30 мин в пробе со «стандартным завтраком» по сравнению с исходными значениями у пациентов в группе сравнения.

в условиях инсулинорезистентности и липотоксичности [12]. Вероятно, для сравнения стимулированной секреции ГПП-1 у пациентов с различной секреторной активностью целесообразно дальнейшее исследование с многократным взятием крови после приема «стандартного завтрака» и расчетом площади под кривой.

Полученные данные представляются крайне важными, поскольку расширяют представление о секреции ГПП-1 у пациентов с СД2 в зависимости от функции инсулярного аппарата β -клетки и требуют дальнейшего изучения.

Выводы

1. Базальный уровень ГПП-1 у пациентов с СД2 был ниже, чем у здоровых людей, вне зависимости от базального уровня С-пептида.

2. Прирост уровня ГПП-1 в пробе со «стандартным завтраком» у пациентов с СД2 и признаками секреторного дефицита (С-пептид $<1,1$ нг/мл) был значимо выше, чем у пациентов с повышенным базальным уровнем С-пептида ($>4,4$ нг/мл) ($p < 0,001$).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация:

Лискер Анна Владимировна (Anna V. Lisker) – заведующий отделением эндокринологии

E-mail: a.lisker@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0003-4295-1202>

Семикова Галина Владимировна (Galina V. Semikova) – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой

E-mail: semikovagv@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0003-0791-4705>

Волкова Анна Ральфовна (Anna R. Volkova)* – доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой

E-mail: volkovaa@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-5189-9365>

ЛИТЕРАТУРА

1. Аметов А.С. Инсулинотерапия. Роль и место в управлении СД 2-го типа // РМЖ. 2014. Т. 22, № 13. С. 970–973.
2. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 10-й вып. Москва, 2021.
3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Государственный регистр сахарного диабета в Российской Федерации: статус 2014 г. и перспективы развития // Сахарный диабет. 2015. Т. 18, № 3. С. 5–22.
4. Дедов И.И., Калашникова М.Ф., Белоусов Д.Ю. и др. Фармакоэпидемиологические аспекты мониторинга здоровья пациентов с сахарным диабетом: результаты Российского наблюдательного многоцентрового исследования ФОРСАЙТ-СД 2 // Сахарный диабет. 2016. Т. 19, № 6. С. 443–456.
5. Nauck M.A., Meier J.J. Incretin hormones: their role in health and disease // Diabetes Obes. Metab. 2018. Vol. 20, suppl. 1. P. 5–21.
6. Nauck M.A., Meier J.J. The incretin effect in healthy individuals and those with type 2 diabetes: physiology, pathophysiology, and response to therapeutic interventions // Lancet Diabetes Endocrinol. 2016. Vol. 4, N 6. P. 525–536.

7. Stanchev P., Orbetzova M., Terzieva D. Serum levels of incretin hormones – GLP-1 and GIP in patients with type 1 diabetes mellitus // Folia Med. (Plovdiv). 2019. Vol. 61, N 1. P. 76–83.
8. Katra B., Fedak D., Matejko B. The enteroendocrine-osseous axis in patients with long-term type 1 diabetes mellitus // Bone. 2021. Vol. 153. Article ID 116105.
9. Chia C.W., Egan J.M. Incretins in obesity and diabetes // Ann. N.Y. Acad. Sci. 2020. Vol. 1461, N 1. P. 104–126.
10. Wysham C., Shubrook J. Beta-cell failure in type 2 diabetes: mechanisms, markers, and clinical implications // Postgrad. Med. 2020. Vol. 132, N 8. P. 676–686.
11. Jirapinyo P., Jin D.X., Qazi T.A. Meta-analysis of GLP-1 after Roux-En-Y gastric bypass: impact of surgical technique and measurement strategy // Obes. Surg. 2018. Vol. 28, N 3. P. 615–626. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11695-017-2913-1>
12. Hong J.H., Kim D.H., Lee M.K. Glucolipototoxicity and GLP-1 secretion // BMJ Open Diabetes Res Care. 2021. Vol. 9, N 1. Article ID e001905. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2020-001905>

REFERENCES

1. Ametov A.S. Insulin therapy. Role and place in management of type 2 diabetes mellitus. RMZh [Russian Medical Journal]. 2014; 22 (13): 970–3. (in Russian)
2. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A. Yu. 10th Edition, Moscow, 2021. (in Russian)
3. Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. National register of diabetes mellitus in Russian Federation. Sakharniy diabet [Diabetes Mellitus]. 2015; 18 (3): 5–22. DOI: <https://doi.org/10.14341/DM201535-22> (in Russian)
4. Dedov I.I., Kalashnikova M.F., Belousov D.Y., et al. Assessing routine healthcare pattern for type 2 diabetes mellitus in Russia: the results of pharmacoepidemiological study (FOR SIGHT-DM2). Sakharniy diabet [Diabetes Mellitus]. 2016; 19 (6): 443–46. DOI: <https://doi.org/10.14341/DM8146> (in Russian)
5. Nauck M.A., Meier J.J. Incretin hormones: their role in health and disease. Diabetes Obes Metab. 2018; 20 (suppl 1): 5–21.
6. Nauck M.A., Meier J.J. The incretin effect in healthy individuals and those with type 2 diabetes: physiology, pathophysiology, and response to therapeutic interventions. Lancet Diabetes Endocrinol. 2016; 4 (6): 525–36.

7. Stanchev P., Orbetzova M., Terzieva D. Serum levels of incretin hormones – GLP-1 and GIP in patients with type 1 diabetes mellitus. Folia Med (Plovdiv). 2019; 61 (1): 76–83.
8. Katra B., Fedak D., Matejko B. The enteroendocrine-osseous axis in patients with long-term type 1 diabetes mellitus. Bone. 2021; 153: 116105.
9. Chia C.W., Egan J.M. Incretins in obesity and diabetes. Ann N Y Acad Sci. 2020; 1461 (1): 104–26.
10. Wysham C., Shubrook J. Beta-cell failure in type 2 diabetes: mechanisms, markers, and clinical implications. Postgrad Med. 2020; 132 (8): 676–86.
11. Jirapinyo P., Jin D.X., Qazi T.A. Meta-analysis of GLP-1 after Roux-En-Y gastric bypass: impact of surgical technique and measurement strategy. Obes Surg. 2018; 28 (3): 615–26. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11695-017-2913-1>
12. Hong J.H., Kim D.H., Lee M.K. Glucolipototoxicity and GLP-1 secretion. BMJ Open Diabetes Res Care. 2021; 9 (1): e001905. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2020-001905>

* Автор для корреспонденции.