

АЗЕРБАЙДЖАНСКАЯ РЕСПУБЛИКА

На правах рукописи

**ВЛИЯНИЕ ГЛИПТИНОВ НА ПОКАЗАТЕЛИ
УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА И
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ
У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА
С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ**

Специальность: 3205.01 – Внутренние болезни
3216.01 – Эндокринология

Отрасль науки: Медицина

Соискатель: **Гюнай Алигейдар гызы Исмаилова**

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора философии

Баку – 2021

Диссертационная работа выполнена на кафедре Внутренних болезней-2 Азербайджанского Медицинского Университета, на базе 4-ой Городской Клинической Больницы и в «Бакинском Центре Здоровья».

Научный руководитель: заслуженный деятель науки,
доктор медицинских наук, профессор
Рафик Муса оглу Мамедгасанов

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор
Сергей Нариман оглу Алиматов

доктор медицинских наук, доцент
Зиба-Беим Гулам гызы Ахмедова

доктор философии по медицине
Нармин Юсиф гызы Исмаилова

Диссертационный совет ВЕД 2.27/1 Высшей Аттестационной Комиссии при Президенте Азербайджанской Республики, действующей на базе Азербайджанского Медицинского Университета

Председатель диссертационного совета:
_____ доктор медицинских наук, профессор
Ягуб Зияддин оглу Гурбанов

Ученый секретарь диссертационного совета:
_____ доктор философии по медицине, доцент
Тора Акиф гызы Садыгова

Председатель научного семинара:
_____ доктор медицинских наук, профессор
Тамфира Тамерлан гызы Алиева

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Сахарный диабет (СД) 2-го типа является не только самостоятельным заболеванием, но также входит в число критериев метаболического синдрома (МС).^{1,2} Ежегодно, по статистическим данным, около 15% лиц с МС заболевает СД 2-го типа, что подчеркивает их взаимосвязь.

На сегодняшний день интерес исследователей прикован к разработке сахароснижающих препаратов, действие которых основано на новых механизмах.³ К группе таких препаратов относятся пероральные лекарственные средства глиптины или ингибиторы дипептидилпептидазы 4-го типа (ДПП-4).⁴

Инкретины оказывают защитное влияние на β -клетки, увеличивая их массу и снижая апоптоз.⁵ Их можно применять в сочетании с метформином.⁶ Есть предположение о том, что гастроингибирующий пептид (ГИП) может играть важную роль в регуляции

¹ Daşdəmirova, R.C. Metabolik sindromun epidemiologiyası, onun ürək-damar xəstəliyi ilə birgə gedişinin xüsusiyyətləri və müalicə prinsipləri // – Bakı: Sağlamlıq, – 2012. №3, – s.79-89.

² Беленков, Ю.Н. Метаболический синдром: история развития, основные критерии диагностики / Ю.Н. Беленков, Е.В Привалова, В.Ю. Каплунова [и др.] // – Москва: Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии, – 2018. т.14, №5, – с. 757-764.

³ Дедов, И.И. Сахарный диабет 2 типа и метаболический синдром: молекулярные механизмы, ключевые сигнальные пути и определение биомаркеров для новых лекарственных средств / И.И. Дедов, В. А. Ткачук, Н. Б. Гусев [и др.] // – Москва: Сахарный диабет, – 2018. т.21, №5, – с. 364-375.

⁴ Оскола, Е.В. Ангиопротективные свойства сахароснижающих препаратов из группы ингибиторов дипептидилпептидазы-4 / Е.В. Оскола, А.Т. Шубина, Ю.А. Карпов // – Москва: Тер.архив, – 2013. т.85, №9 – с.107-112.

⁵ Анциферов, М.Б. Глюкагоноподобный пептид-1, от физиологии к эффективному управлению сахарным диабетом 2-го типа // – Москва: Фарматека, – 2012. № 3, – с. 7-12.

⁶ Журавлёва, Л.В. Роль ингибиторов дипептидилпептидазы-4 в современной терапии сахарного диабета 2 типа / Л.В. Журавлёва, М.В. Филоненко // Восточно-европейский журнал внутренней и семейной медицины, – 2020. №2, – с. 80-84.

липидного обмена (ЛО), что на сегодняшний день активно обсуждается.⁷ Влияние ингибиторов ДПП-4 на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы (ССС) было предметом изучения в ряде исследований, однако, получить убедительные данные в отдельных случаях не удалось.⁸

Таким образом, есть необходимость дальнейшего изучения ингибиторов ДПП-4 – глиптинов с точки зрения их безопасности и эффективности, влияния на внутрисердечную и центральную гемодинамику, на параметры ЛО у больных СД 2-го типа в сочетании с МС при монотерапии и совместно с метформином, что подчеркивает актуальность проведенной нами научно-исследовательской работы.

Объект исследования. В исследовании принимало участие 126 больных СД типа 2 в сочетании с МС обоего пола: 57 мужчин и 69 женщин. У всех больных выявлялся основной критерий МС по резолюции Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) – СД 2-го типа., Продолжительность этого заболевания должна была быть не более 5 лет. В нашей работе участвовали пациенты с показателями гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) в пределах от 6,6% до 9%. Критериями включения пациентов в исследование явилось также наличие центрального (абдоминального) типа ожирения – отношение окружность талии (ОТ)/объем бедер (ОБ) > 0,9 у мужчин, >0,85 у женщин и/или индекс массы тела (ИМТ) >30 кг/м². Кроме того, у пациентов диагностировались оба или один из дополнительных критериев МС – артериальная гипертензия (АГ) (артериальное давление (АД) ≥140/90 мм рт.ст.) и дислипидемия.

⁷ Hemmingsen, B. Oral hypoglycemic agents, insulin resistance and cardiovascular disease in patient with type 2 diabetes / B. Hemmingsen, S. Laud, J. Wetterslev [et al.] // Eur. Journal Endocrinol., – 2009. vol.12, №3, – p. 27-30.

⁸ Петунина, Н.А Ситаглиптин – первый в мире ингибитор ДПП-4 / Н.А. Петунина, Е.В. Гончарова, М.Э. Тельнова [и др.] // – Москва: Медицинский совет, – 2019. №4, – с. 14-19.

Целью исследования было изучение исходного состояния углеводного и липидного обмена у больных СД 2-го типа в сочетании с МС и корректирование выявленных нарушений с применением инкретинов для оптимизации гликемического контроля и профилактики сердечно-сосудистых осложнений.

Задачи исследования:

1. Установить исходные характеристики гликемии у больных СД 2 типа при наличии МС на основании определения – HbA_{1c} , гликемии плазмы натощак (ГПН) и постпрандиальной гликемии (ППГ) и оценить сахароснижающий эффект вилдаглиптина и его комбинации с метформином на основании динамики основных маркеров гликемии.

2. Оценить глюкозозависимый инсулиотропный и цитопротективный эффект глиптинов на основании динамических изменений иммунореактивного инсулина (ИРИ) и С-пептида в плазме крови при наличии МС у больных СД 2-го типа. С целью косвенной оценки инсулинорезистентности (ИР) наблюдать динамику индекса НОМА (Homeostasis Model Assesment of Insulin Resistanse).

3. Провести анализ действия глиптинов на факторы риска сердечно-сосудистой патологии на основании динамических изменений гемодинамики и антропометрических показателей.

4. Изучить влияние гипогликемических препаратов, а именно вилдаглиптина и его комбинации с метформином на основные показатели ЛО.

5. Оценить действие глиптинов на функциональное состояние сердца у больных СД 2-го типа в сочетании с МС.

Методы исследований: Методы исследования включали следующие параметры:

– антропометрическое исследование, на основе которого измеряли ОТ, ОБ, рассчитывали ИМТ и тем самым степень ожирения, отношение ОТ/ОБ;

– измерение АД и верификация АГ по соответствующей классификации;

- биохимическое исследование крови с определением основных параметров углеводного и липидного обмена;
- Электрокардиография (ЭКГ) с целью выявления ишемических изменений миокарда;
- Эхокардиография (Эхо-КГ) с целью выявления особенностей внутрисердечной гемодинамики и сократительной способности миокарда.
- статистическая обработка полученных данных.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. У больных СД 2 типа в сочетании с МС вилдаглиптин и его сочетание с метформином обеспечивают стабильный и адекватный контроль гликемии на протяжении 6-месячного наблюдения, верифицированный динамикой основных параметров углеводного обмена (УО) – HbA1c, ГПН и ППГ.

2. У больных СД 2 типа в сочетании с МС вилдаглиптин как в монотерапии, так и в комбинации с метформином оказывают положительное влияние на показатели ЛО, корректируют отдельные факторы риска (ФР), улучшают функциональное состояние ССС.

3. При лечении вилдаглиптином в монотерапии и в комбинации с метформином у больных СД 2 типа в сочетании с МС динамика ИРИ, С-пептид и индекс НОМА указывает на отсутствие отрицательного влияния препаратов на функциональное состояние β -клеток поджелудочной железы, что не способствует их истощению и преждевременному переходу на инсулинотерапию.

4. Вилдаглиптин как в монотерапии, так и в комбинации с метформином имеет абсолютное преимущество по сравнению с традиционной терапией сочетанием метформина с препаратами производных сульфонилмочевины (ПСМ) относительно безопасного и эффективного контроля основных параметров СД 2 типа и МС.

Научная новизна исследования. Впервые в Азербайджане:

- изучено влияние ингибиторов ДПП-4 -вилдаглиптин в монотерапии и в комбинации с метформином на показатели УО у больных СД 2-го типа в сочетании с МС.

– изучено влияние ингибиторов ДПП-4-вилдаглиптина в монотерапии и в комбинации с метформином на показатели ЛО у больных СД 2-го типа в сочетании с МС.

– проведена сравнительная оценка эффективности традиционной сахароснижающей терапии и лечения ингибиторами ДПП-4 как при монотерапии, так и при их сочетании с метформином у больных СД 2-го типа в сочетании с МС.

– изучено влияние ингибиторов ДПП-4-вилдаглиптина в монотерапии и в комбинации с метформином на функциональное состояние сердца у больных СД 2-го типа в сочетании с МС.

Практическое значение. Результаты проведенного исследования позволят врачам выбрать правильную тактику в лечении больных СД 2-го типа в сочетании с МС для достижения оптимального контроля гликемии без побочных эффектов.

Улучшение параметров, отражающих состояние ЛО и функционального состояния сердца вследствие применения вилдаглиптина как в монотерапии, так и в комбинации с метформином, позволит предотвратить или замедлить развитие осложнений, неизбежных при сочетании СД 2-го типа с МС и имеющих место при проведении традиционной сахароснижающей терапии, что усилит приверженность больного к лечению, особенно у лиц, страдающих СД 2-го типа.

Апробация работы. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на: научной конференции, посвященной 90-летнему юбилею засл.деят.науки, докт. мед. наук Захры Таир кызы Кулиевой (Баку, 2013); международной научной конференции, посвященной 95-летию кафедры «Анатомия человека» Азербайджанского медицинского университета (Баку, 2014); X международной научно-практической конференции «Международное обозрение проблем и перспектив современной науки и образования» (Бостон, США, 2016); конгрессе по дислипидемии «Anitshkov Day» (Санкт-Петербург, Россия, 2016); VI международной конференции «European Applied Sciences: challenges and solutions» (Штутгарт, Германия, 2016), научной конференции «Современное общество, образование и наука» (Тамбов, Россия, 2021).

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на: заседании кафедры Внутренних болезней-2 Азербайджанского Медицинского Университета (29.11.2017, протокол №8); научном семинаре Апробационной комиссии Диссертационного Совета D.03.012 при Азербайджанском Медицинском Университете (15.03.2021).

Внедрение результатов в практику. Полученные результаты внедрены в клиническую практику «Бакинского Центра Здоровья» и используются в учебном процессе кафедры Внутренних болезней-2 Азербайджанского Медицинского Университета.

Место проведения исследования. Исследовательская работа выполнена на кафедре Внутренних болезней-2 Азербайджанского Медицинского Университета, на базе 4-ой Городской Клинической Больницы и в «Бакинском Центре Здоровья».

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 14 научных работ, из которых 8 статей и 6 тезисов. 6 статей по теме диссертации (из них 2 – зарубежом) опубликованы в журналах, входящих в международную базу цитирования (Scopus, PubMed, EBSCO, Ulrichs Periodicals Directory, RINC).

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 151 странице компьютерного текста (204.900 символов) и состоит из введения (13.600 символов), обзора литературы (49.300 символов), описания материала и методов исследования (18.900 символов), 2 глав результатов собственных исследований и их обсуждения (22.000 + 67.000 символов), заключения, выводов, практических рекомендаций (34.100 символов), списка литературы, содержащего 188 источника, из которых 40 – работы отечественных авторов. Диссертация иллюстрирована 14 таблицами и 17 графиками.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа была выполнена за период с 2012 по 2016 гг. на базе 4-ой Городской Клинической Больницы и «Бакинского Центра Здоровья». Из исследования были исключены лица с дыхательной недостаточностью, с острым и хроническим панкреатитом в анамнезе, с тяжелыми нарушениями функции печени и почек, с тяжелыми заболеваниями и резекцией отделов желудочно-кишечного тракта, с хронической сердечной недостаточностью III-IV Функционального класса (NYHA – New-York Heart Association), с онкологическими заболеваниями, тяжелыми осложнениями СД, злоупотреблявшие алкоголем. Таким образом, в исследовании принимало участие 126 больных СД типа 2 в сочетании с МС обоего пола: 57 мужчин и 69 женщин. Возраст больных находился в возрастном диапазоне от 32 до 67 лет. У всех больных выявлялся основной критерий МС: наличие СД 2-го типа, диагностированный согласно рекомендациям ВОЗ, а продолжительность заболевания должна быть не более 5 лет. Критериями включения пациентов в исследование явилось также наличие центрального (абдоминального) типа ожирения (АО) – „отношение ОТ /ОБ “ $>0,9$ у мужчин, $>0,85$ у женщин и/или ИМТ >30 кг/м². Кроме того, у пациентов диагностировались оба или один из дополнительных критериев МС – АГ (АД $\geq 140/90$ мм рт. ст.) и дислипидемия.

Из антропометрических показателей определяли ростовые параметры, ОТ и ОБ и их соотношение (ОТ/ОБ), ИМТ. Определяли систолическое и диастолическое АД (САД, ДАД). На основании последнего выявляли АГ с соответствующими категориями по классификации ВОЗ.

Определяли уровень ГПН, ППГ и HbA_{1c}. В исследование были включены больные с уровнем HbA_{1c} в пределах $\geq 6,5\%$ и $\leq 9\%$.

Исследовали содержания ИРИ и С-пептида в сыворотке крови. Для оценки ИР использовался индекс НОМА.

Изучение ЛО включало определение средней концентрации в плазме крови общего холестерина (ОХС), холестерина липопр-

теидов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ), а также проводили расчет коэффициента атерогенности (КА).

Состояние сердечно-сосудистой системы оценивали по данным функциональных методов исследования – электро- и эхокардиографии.

Все лабораторные и антропометрические измерения осуществляли исходно, а также с интервалом в 3 и 6 месяцев.

В зависимости от выбранной тактики гипогликемической терапии больные были разделены в 3 клинические группы по 42 человека в каждой.

В I группу вошли больные СД 2-го типа с МС, которые получали сахароснижающую терапию только глиптинами – вилдаглиптин в дозе 50 мг/сутки.

II группа состояла из больных СД 2-го типа с МС, получавших вилдаглиптин в той же дозировке, но уже в комбинации с метформином в дозе 500 мг или 850 мг 2-3 раза в сутки. Эту группу составили больные СД 2-го типа, не достигшие компенсации УО на фоне предшествующей терапии метформином.

III группу составили больные СД 2-го типа с МС, которым была продолжена терапия метформином в прежних дозировках с добавлением препарата ПСМ: Diabeton 60 мг или Амарил 2-4 мг 1 раз в сутки. Основными клиническими группами были I и II группы больных, получавшие в качестве гипогликемической терапии вилдаглиптин и его комбинацию с метформином соответственно. III группа больных, которым проводили стандартное лечение метформином и препаратами производными сульфонилмочевины, бралась в качестве сравниваемой контрольной группы.

Статистическая обработка материала проводилась с использованием критерия Стьюдента при помощи программы Microsoft Excel (2007). Определяли минимальные и максимальные показатели выборки, среднюю арифметическую вариационного ряда (M), ошибку средней (m). За достоверность различий изучаемых параметров принимали $p < 0,05$, т.е. когда вероятность различий была $> 95\%$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Влияние глиптинов на показатели углеводного обмена больных сахарным диабетом 2-го типа в сочетании с метаболическим синдромом

Влияние ингибиторов дипептидилпептидазы-4 на динамику гликемии у больных сахарным диабетом в сочетании с метаболическим синдромом. Результаты исследования показали, что уровень HbA_{1c} в группе лиц принимавших вилдаглиптин изначально был значительно выше рекомендованного Международной Диабетической Ассоциацией и составил $7,2 \pm 0,04\%$. Далее этот показатель на 3-ем месяце наблюдения статистически достоверно уменьшался до $6,5 \pm 0,06\%$, ($p < 0,05$). На 6-ом месяце наблюдения снижение было еще более значительным ($6,1 \pm 0,05\%$) ($p < 0,05$), т.е. уровень HbA_{1c} за 6 месяцев лечения уменьшился в 1,2 раза. Таким образом, применяя вилдаглиптин, нам удалось к 6-ому месяцу наблюдения достичь целевого уровня HbA_{1c} .

Что касается ГПН, то исходное значение его в I группе за 6 месяцев лечения уменьшилось в 1,3 раза.

ППГ на сегодняшний день – основной показатель адекватности проводимой гипогликемической терапии. За 6 месяцев лечения уровень ППГ снизился в 1,4 раза [5, 10, 13].

Во II группе больных уровень HbA_{1c} через 6 месяцев наблюдения снизился в 1,3 раза. Изначально он составил $8,3 \pm 0,07\%$. Далее через 3 месяца его значение статистически достоверно уменьшалось до $7,1 \pm 0,08\%$ ($p < 0,05$). На 6-ом месяце результат был еще меньше и составил $6,5 \pm 0,07\%$ ($p < 0,05$).

Среднее значение ГПН у лиц этой группы за 6 месяцев уменьшилось в 1,4 раза.

И, наконец, среднее значение ППГ в этой группе так же изначально имело максимальное значение $14,2 \pm 0,2$ ммоль/л. За все время исследования данный показатель уменьшился в 1,3 раза [5, 10, 13].

Полученные результаты свидетельствовали о высоком гипогликемическом эффекте вилдаглиптина как в монотерапии, так и в комбинации с метформином. Причем, статистически достоверная динамика достигалась уже на 3-ем месяце лечения.

И наконец, в III группе наблюдения HbA_{1c} имел показатель равный $8,4 \pm 0,07\%$. Отмечалось его статистически достоверное уменьшение к 3-ему месяцу наблюдения до $6,9 \pm 0,07\%$ ($p < 0,05$), которое продолжалось до 6-го месяца наблюдения ($6,5 \pm 0,06\%$, $p < 0,05$). Значит, уровень HbA_{1c} в III группе по прошествии 6 месяцев наблюдения снизился в 1,3 раза. Среднее значение ГПН за 6 месяцев так же демонстрировало уменьшение своего значения в 1,3 раза, а ППГ в 1,2 раза по сравнению с исходными [5, 10, 13].

Таким образом, прием вилдаглиптина как в монотерапии так и в комбинации с метформином так же как и традиционная сахаросни-жающая терапия обеспечивает уникальную возможность по всем 3-м показателям достичь уровня, рекомендованного ВОЗ и Международной Диабетической Ассоциацией как критерии нормы для HbA_{1c} , ГПН и ППГ.

Основные показатели инсулинозависимого эффекта ингибиторов дипептидилпептидазы-4. Учитывая тот факт, что в основе формирования СД 2-го типа и МС лежит ИР и связанная с ней ГИ, было изучено влияние вилдаглиптина как в виде монотерапии, так и в сочетании с метформином, а также сочетания метформина с ПСМ на концентрацию иммунореактивного инсулина (ИРИ) в плазме крови [4, 7].

Результаты показали, что прием вилдаглиптина сопровождался статистически достоверным уменьшением содержания ИРИ на 18,2%. Во II группе за 6 месяцев уровень ИРИ снизился на 24,8%. В III группе через 6 месяцев лечения показатель ИРИ был выше по сравнению с исходным на 8,8% (график 1).

Как известно, С-пептид является предшественником инсулина, показателем его синтеза и обмена углеводов. В нашем исследовании у больных I и II групп исходный показатель С-пептида составил соответственно $2,4 \pm 0,1$ и $2,7 \pm 0,2$ нг/мл. В процессе

лечения, к концу 6 месяца отмечалось его малодостовверное снижение с низкими значениями по сравнению с исходными. Следовательно, как при монотерапии вилдаглиптином, так и при его сочетании с метформином, отсутствовала необходимость в чрезмерной стимуляции β -клеток.

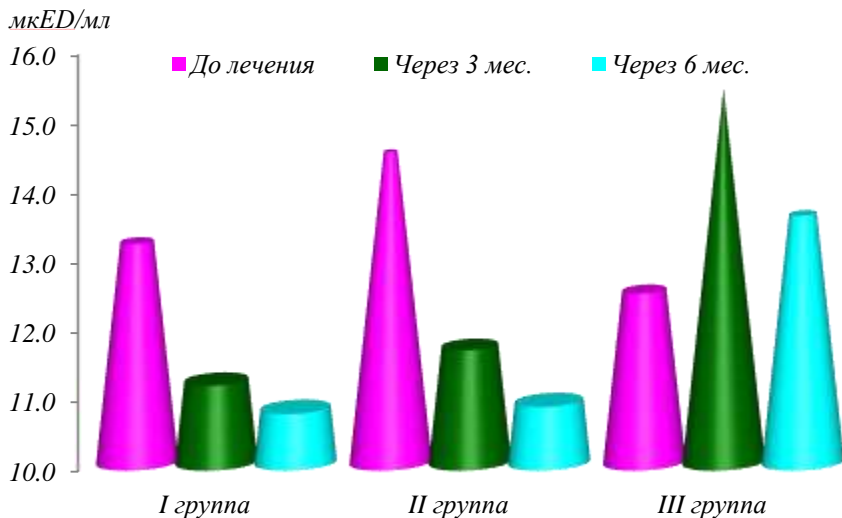


График 1. Динамика иммунореактивного инсулина у больных СД 2-го типа в сочетании с МС в зависимости от типа гипогликемической терапии.

И, наконец, в III группе исходная концентрация С-пептида, равная $2,3 \pm 0,1$ нг/мл, статистически достоверно увеличивалась к концу 3-го месяца наблюдения до $2,8 \pm 0,1$ нг/мл ($p < 0,05$), что свидетельствовало об увеличении стимуляции выработки инсулина β -клетками. Однако, через 6 месяцев показатель снизился до уровня $2,4 \pm 0,1$ нг/мл, сохраняя высокое значение по сравнению с результатами до лечения [7].

Таким образом, результат нашего исследования показал, что вилдаглиптин продемонстрировал положительный эффект в отношении основных показателей функционального состояния β -клеток. Традиционная терапия в этом отношении оказалась не

только малоэффективной, но очевидно, способствовала прогрессивному и преждевременному истощению β -клеток поджелудочной железы.

Далее мы изучили динамику индекса НОМА. Во всех группах обследованных лиц индекс НОМА в начале исследования был в 1,5-2 раза выше нормы, т.е. во всех сравниваемых группах отмечается высокий уровень ИР. Через 6 месяцев терапии в I группе значение индекса НОМА снизилось более чем в 1,5 раза. На 6-м месяце терапии во II группе так же было зарегистрировано почти 2-х кратное уменьшение изучаемого показателя. И это так же можно связать с приемом вилдаглиптина. Что касается III группы, то здесь отмечалось наличие динамики от начала лечения до 6 месяца, но без статистической достоверности ($p > 0,05$). На 6-ом месяце здесь регистрировалось самое высокое значение индекса НОМА.

Использование индекса НОМА позволило достоверно доказать инсулинзависимый гипогликемический эффект вилдаглиптина и сочетания его с метформином у больных СД 2-го типа в сочетании с МС. На этом основании можно сделать вывод о доказанной безопасности и эффективности вилдаглиптина, что обусловлено механизмом глюкозозависимого инсулинотропного эффекта глиптинов [7].

**Влияние глиптинов на показатели
сердечно-сосудистой системы
больных сахарным диабетом 2-го типа
в сочетании с метаболическим синдромом**

Основные показатели артериального давления и их динамика под влиянием блокаторов дипептидилпептидазы-4. С целью изучения влияния глиптинов на показатели сердечно-сосудистой системы, мы проследили динамику отдельных ФР у обследованных больных в указанные выше сроки. При изучении показателей АД выявлено следующее. У лиц I группы в начале среднее значение САД было очень высоким, что составляло $169 \pm 4,6$ мм рт. ст. и ДАД – $87,6 \pm 2,2$ мм рт. ст. В целом

это можно оценить как изолированную систолическую АГ. По прошествии 6 месяцев наблюдения у лиц, принимавших в качестве монотерапии СД 2-го типа вилдаглиптин, среднее значение САД уменьшилось на 26% и стало равным $125,6 \pm 1,5$ мм рт. ст., а ДАД уменьшилось на 12% ($76,7 \pm 1,5$ мм рт.ст. ($p < 0,05$)) Налицо значительный положительный гипотензивный эффект. Его происхождение на фоне приема прежних доз гипотензивных препаратов можно оценить как плейотропный эффект.

Аналогичный анализ был проведен и во II группе. Здесь у больных СД 2-го типа в сочетании с МС начальное среднее значение САД и ДАД составило соответственно $168,6 \pm 2,8$ мм рт.ст и $93,9 \pm 1,6$ мм рт.ст. Через 6 месяцев терапии сочетанием вилдаглиптина с метформинном среднее значение САД статистически достоверно снизилось до $130,1 \pm 1,3$ мм рт.ст. ($p < 0,05$), что было на 23% меньше по сравнению с исходным, а ДАД до $78,6 \pm 1,0$ мм рт.ст. ($p < 0,05$), что было на 12% меньше по сравнению с начальным показателем [5, 9].

Учитывая то, что увеличение показателя АД на 1 мм рт. ст. выше оптимального сопровождается адекватным увеличением риска ИБС, достигнутые цифровые значения ДАД можно расценить как эффективная профилактика сердечно-сосудистой патологии.

Анализируя частоту регистрации АГ, мы нашли подтверждение того, что АГ является очень частым спутником СД 2-го типа и МС.⁹ Но через 6 месяцев лечения нами было зарегистрировано достоверное снижение САД в I группе в 1,4 раза, во II группе в 1,3 раза, и ДАД в I группе в 1,1 раз, во II группе в 1,2 раза, что было доказательством плейотропного гипотензивного эффекта вилдаглиптина [5, 9].

Что касается причины, то она, скорее всего, заключается в адекватной коррекции этим препаратами ГИ, которая, как известно, присутствует при формировании, как СД 2-го типа, так и

⁹ Жернакова, Ю.В. Распространенность сахарного диабета в популяции больных артериальной гипертензией. По данным исследования ЭССЕ-РФ / Ю.В. Жернакова, И.Е.Чазова, Е.В.Ощепкова [и др.] // Системные гипертензии, – 2018. т.15, №1, – с. 56-62.

МС. Именно ГИ ответственна за формирование АГ у лиц с МС и СД 2-го типа.¹⁰

Анализ роста-весовых показателей был проведен по всем трем выделенным группам. В I группе после 6-и месяцев терапии вилдаглиптином было зарегистрировано статистически недостоверное уменьшение среднего значения массы тела до $88,5 \pm 2,3$ кг, т.е. на 4,6%. В этом случае ИМТ составил $32,4 \pm 0,7$ кг/м², что было меньше начального показателя на 4,4% [5]. Большую роль в формировании поражения ССС отводят повышению показателя ОТ, т.е. скоплению жировой ткани в области поясницы.¹¹ Если учесть, что для женщин отклонением от нормы является ОТ более 80 см, а для мужчин >94 см, то установленный нами размер свидетельствует об очень высоком значении этого показателя среди обследованных. Причины этого могут быть различны. Одна из них заключается в том, что по данным профессора Азизова В.А. популяцию нашего региона характеризует атерогенный тип потребления продуктов питания.¹²

В целом ОТ у лиц I группы через 6 месяцев уменьшался на 4,1% ($p < 0,05$). Положительная динамика наблюдалась и в отношении ОТ/ОБ, который в начале составлял $1,01 \pm 0,02$, а через 6 месяцев лечения стал равен $0,98 \pm 0,02$ ($p > 0,05$) [5].

Во II группе масса тела через 6 месяцев уменьшилась на 3,8%, ($p > 0,05$). Через 6 месяцев терапии ИМТ в I группе составил в среднем $33 \pm 0,7$ кг/м², что было на 4,1% меньше с исходным. Через 6 месяцев ОТ уменьшился на 4,6% ($p < 0,05$). Положительная динамика была зафиксирована и в отношении показателя ОТ/ОБ, где исходное цифровое значение через 6 месяцев лечения

¹⁰ Резник, Е.В. Алгоритм ведения больных с артериальной гипертензией при метаболическом синдроме / Е.В. Резник, И.Г. Никитин // – Архив внутренней медицины, – 2019. т. 9, №5, – с. 327-347.

¹¹ Ротарь, О.А. Распространенность кардиометаболических нарушений, поражения органов-мишеней и механизмы их прогрессирования у офисных работников. / О.А. Ротарь – Автореф. дис. д-ра мед. наук. С-Пб. – 2016. – 250 с.

¹² Азизов, В.А. Риск инфаркта миокарда у находившихся на амбулаторном лечении женщин, больных сахарным диабетом типа 2 / В.А. Азизов, В.А. Мирзаде, Э.З. Керимова // – Bakı: Saglamlıq, – 2010. №1, – с.164-167.

уменьшалось с $1,03 \pm 0,02$ до $1 \pm 0,01$, $p > 0,05$.

Таким образом, очевидно, что и во II группе использование вилдаглиптина продемонстрировало ряд положительных эффектов – уменьшение массы тела, показателя ИМТ, ОТ, и их отношения [5].

В III группе через 6 месяцев терапии регистрировалось развитие ряда отрицательных эффектов, таких как увеличение массы тела, ИМТ, ОТ и отношения ОТ/ОБ, хотя оно чаще и не было статистически достоверно значимым ($p > 0,05$) (график 2) [5].

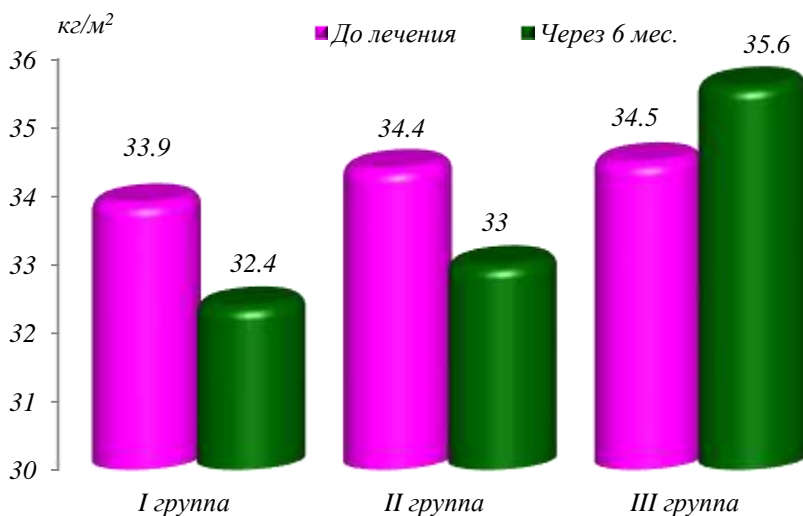


График 2. Динамика индекса массы тела под влиянием гипогликемической терапии у больных СД 2-го типа в сочетании с МС.

Зарегистрировав уменьшение таких важнейших факторов риска как ИМТ и АО, мы получили еще одно подтверждение эффективности вилдаглиптина, ликвидирующего основу для развития инсулинорезистентности и далее гиперинсулинемии. Этот весьма положительный результат мы объяснили снижением под действием глиптинов в крови гормона голода – грелина, что было доказано в ряде клинических исследований ряда авторов по отно-

шению к другому представителю глиптинов, а именно ситаглиптину.¹³

Одной из поставленных нами задач было изучение динамики основных составляющих ЛО в процессе лечения вилдаглиптином.

У лиц, принимавших вилдаглиптин в виде монотерапии, положительная динамика ОХС за 6 месяцев лечения была очевидна и статистически достоверна (с $220,5 \pm 10,8$ мг/дл до $177,4 \pm 6,4$ мг/дл, $p < 0,05$) (таблица 1). Через 6 месяцев и ХС ЛПНП имел более низкое значение по сравнению с результатами до лечения (с $136,1 \pm 9,4$ мг/дл до $101,1 \pm 5,4$ мг/дл, $p < 0,05$). Далее в динамике был подвержен обсуждению показатель, характеризовавший среднюю концентрацию ХС ЛПОНП. К 6-ому месяцу наблюдения динамика уже была статистически достоверной ($42,2 \pm 2,8$ мг/дл и $30,9 \pm 1,7$ мг/дл, $p < 0,05$).

Таблица 1

Динамика основных показателей ЛО у больных СД 2-го типа в сочетании с МС в I группе

Показатели	До лечения	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	p1-2	p1-3	p2-3
ОХС мг/дл	$220,5 \pm 10,8$	$193,4 \pm 8,3$	$177,4 \pm 6,4$	$>0,05$	$<0,05$	$>0,05$
ХС ЛПНП мг/дл	$136,1 \pm 9,4$	$111,7 \pm 7,8$	$101,1 \pm 5,4$	$>0,05$	$<0,05$	$>0,05$
ХС ЛПВП мг/дл	$42,2 \pm 1,4$	$45,5 \pm 1,4$	$45,3 \pm 1,2$	$>0,05$	$>0,05$	$>0,05$
ХС ЛПОНП мг/дл	$42,2 \pm 2,8$	$36,1 \pm 2,2$	$30,9 \pm 1,7$	$>0,05$	$<0,05$	$>0,05$
ТГ мг/дл	$210,5 \pm 13,9$	$181,8 \pm 11,3$	$153,3 \pm 8,3$	$>0,05$	$<0,05$	$<0,05$
КА	$4,6 \pm 0,4$	$3,5 \pm 0,3$	$3,0 \pm 0,2$	$<0,05$	$<0,05$	$<0,05$

Помимо атерогенных липидов в организме человека присутствует и антиатерогенная фракция, представленная ХСЛПВП. Через 6 месяцев этот показатель был выше исходных значений ($42,2 \pm 2,8$ мг/дл до $45,3 \pm 1,2$ мг/дл, $p > 0,05$). При анализе концен-

¹³ Аметов, А.С. Негликемические эффекты ингибиторов ДПП-4 / А.С. Аметов, Л.Л. Камынина // – Москва: Терапевтический архив, – 2013. т.85, № 1, – с. 98-102.

трации ТГ в плазме крови у лиц I группы через 6 месяцев наблюдения этот показатель снизился с $210,5 \pm 13,9$ мг/дл до $153,3 \pm 8,3$ мг/дл, $p < 0,05$. Далее нами была проанализирована и динамика такого показателя как КА. В начале исследования он составил $4,6 \pm 0,4$. На 3-ем месяце наблюдения этот показатель статистически достоверно уменьшался до $3,5 \pm 0,3$, а на 6-ом месяце это снижение было еще более значительным и достигало $3,0 \pm 0,2$ ($p < 0,05$) [11, 12].

Нами так же был проведен анализ регистрации нарушений ЛО у обследованных нами лиц. В I группе было отмечено уменьшение частоты регистрации гиперхолестеринемии (ГХС) в 1,4 раза (где частота регистрации гипо-ХСЛПВП была почти в 1,9 раза меньше по сравнению с начальным результатом), а гипертриглицеридемии (ГТГ) в 1,4 раза.

Во II группе средняя концентрация ОХС в плазме крови изначально была выше критерия, рекомендованного ВОЗ, и составляла $204,3 \pm 12,0$ мг/дл (таблица 2).

Таблица 2

**Динамика основных показателей ЛО
у больных СД 2-го типа в сочетании с МС во II группе**

Показатели	До Лечения	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	p1-2	p1-3	p2-3
ОХС мг/дл	$204,3 \pm 12,0$	$189,5 \pm 10,1$	$167,8 \pm 8,3$	$>0,05$	$<0,05$	$<0,05$
ХС ЛПНП мг/дл	$124,6 \pm 11,0$	$112,5 \pm 9,6$	$95,5 \pm 7,7$	$>0,05$	$<0,05$	$>0,05$
ХС ЛПВП мг/дл	$40,8 \pm 1,8$	$42,6 \pm 1,5$	$42,4 \pm 1,4$	$>0,05$	$>0,05$	$>0,05$
ХС ЛПОНП мг/дл	$38,9 \pm 2,8$	$34,6 \pm 2,3$	$31,7 \pm 2,1$	$>0,05$	$<0,05$	$>0,05$
ТГ мг/дл	$192,5 \pm 13,7$	$169,4 \pm 11,5$	$151,7 \pm 9,6$	$>0,05$	$<0,05$	$>0,05$
КА	$4,7 \pm 0,5$	$3,9 \pm 0,4$	$3,2 \pm 0,3$	$<0,05$	$<0,05$	$<0,05$

На 6-ом месяце этот показатель статистически достоверно уменьшился до $167,8 \pm 8,3$ мг/дл, $p < 0,05$. Аналогичная динамика определялась и в отношении ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП. За этот же период лечения средняя концентрация ТГ в плазме крови статистически достоверно уменьшилась и достигла $151,7 \pm 9,6$ мг/дл, $p < 0,05$. Что касается ХС ЛПВП, то через 6 месяцев этот показатель был выше исходных значений ($40,8 \pm 1,8$ мг/дл до

42,4±1,4 мг/дл, $p>0,05$). И, наконец, КА в начале значительно превышал норму (4,7±0,5), а затем на 3-ем (3,9±0,4) и далее на 6-ом (3,2±0,3) месяце наблюдения статистически достоверно уменьшался ($p<0,05$).

Через 6 месяцев терапии частота регистрации ГХС в целом во II группе снизилась в 1,5 раза (где уменьшение частоты регистрации гипо-ХС ЛПВП также составляла 1,5 раз), а ГТГ в 1,4 раза [11, 12].

В III группе показатели атерогенных фракций в результате проводимой терапии демонстрировали увеличение своих цифровых значений, причем, статистически достоверное, что было расценено как отрицательный результат (таблица 3). В то же время динамическое изменение антиатерогенной фракции полностью отсутствовало [11, 12].

Таблица 3

**Динамика основных показателей ЛО
у больных СД 2-го типа в сочетании с МС в III группе**

Показатели	До лечения	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	p1-2	p1-3	p2-3
ОХС мг/дл	202,2±8,4	213,7±9,5	218,0±9,3	>0,05	>0,05	>0,05
ХС ЛПНП мг/дл	130,2±8,1	138,7±9,4	144,0±8,8	>0,05	>0,05	>0,05
ХС ЛПВП мг/дл	38,6±1,1	39,2±1,3	38,9±1,1	>0,05	>0,05	>0,05
ХС ЛПОНП мг/дл	34,2±2,1	36,4±2,2	38,8±2,4	>0,05	>0,05	>0,05
ГТГ мг/дл	170,6±10,4	181,4±11,1	194,1±11,8	>0,05	>0,05	>0,05
КА	4,5±0,33	4,8±0,4	4,9±0,3	>0,05	>0,05	>0,05

Таким образом, вилдаглиптин позволил нам добиться очень важного результата, а именно, уменьшения значений атерогенных липидов и увеличение антиатерогенных. Следует отметить, что вилдаглиптин даже при сочетанном использовании с метформином не терял свой положительный эффект и продолжал адекватное влияние на состояние ЛО. Такое действие вилдаглиптина мы объяснили положительной динамикой ИМТ и АО под его действием как в монотерапии, так и в комбинации с метформином, которая будет соответственно способствовать повышению

уровня адипонектина в крови, который, как известно, имеет отрицательную корреляцию с индексом атерогенности и положительную корреляцию с ЛПВП.^{14,15}

Положительное влияние вилдаглиптина на липидный обмен у лиц Азербайджанской популяции можно также объяснить влиянием вилдаглиптина на ИР. По данным наших исследований глиптины снижают ИР как в монотерапии так же и в комбинации с метформином. В Азербайджане было проведено исследование по изучению взаимосвязи ИР и уровнем гормона адипонектин у больных СД2. В результате было выявлена обратная корреляция между ИР и уровнем адипонектина у лиц азербайджанской национальности.¹⁵

Что же касается традиционной терапии сочетанием ПСМ с метформином, то здесь явно прослеживается резко отрицательный эффект в отношении всех изучавшихся основных показателей ЛО. Подобное следует рассматривать в комплексе, а именно, анализировать не только чисто влияние, связанное с этими препаратами как фармакологической единицы со специфической химической структурой.

Влияние ингибиторов дипептидилпептидазы-4 на функциональное состояние сердца. С целью изучения функционального состояния сердца были использовано два рутинных метода, а именно ЭКГ и ЭхоКГ. В I группе за 6 месяцев почти в 4 раза уменьшилась частота регистрации ишемии миокарда. Во II группе на фоне приема метформина у 33% регистрировалась ишемия миокарда. Однако, после добавления к терапии вилдаглиптина отмечалось статистически достоверное уменьшение частоты регистрации ишемических изменений в 3 раза через 6 месяцев от начала лечения.

¹⁴ Парфенова, Н.С. Адипонектин: благоприятное воздействие на метаболические и сердечно-сосудистые нарушения / Н.С. Парфенова, Д.А. Танянский // – Ст.Петербург: Артериальная гипертензия, – 2013. т.19, №1, – с. 84-96.

¹⁵ Ширалиева, Р.К. Взаимосвязь адипонектина с инсулинорезистентностью у больных с диабетической нейропатией / Р.К. Ширалиева, Н.Г. Гейдарова, С.Р. Оруджева [və b.] // – Bakı: Sağlamlıq, – 2019. №1, – s. 107-113.

Таким образом, вилдаглиптин продемонстрировал антиишемический эффект, по всей видимости, обусловленный ликвидацией гипергликемии, отсутствием резких колебаний уровня гликемии, уменьшении массы тела, ОТ, стабилизацией АД и параметров ЛО.

В III группе на протяжении всего периода наблюдений, существенной динамики в отношении частоты регистрации ишемических изменений на ЭКГ не регистрировалось.

Далее нами было исследовано влияние вилдаглиптина на сократительную способность миокарда, который в группе лиц, получавших вилдаглиптин в виде монотерапии, показал отсутствие каких-либо статистически значимых изменений Эхо-КГ показателей. Во II группе обследованных нами лиц было зарегистрировано некоторое увеличение на 6 месяце лечения фракции выброса ЛЖ ($53,0 \pm 0,8\%$ и $54,8 \pm 0,6\%$, $p > 0,05$) и фракции укорочения ЛЖ ($26,8 \pm 0,5\%$ и $27,5 \pm 0,4\%$, $p > 0,05$). В III группе наблюдалось незначительное уменьшение средней величины фракции выброса ЛЖ ($53,5 \pm 0,8\%$ и $52,3 \pm 1,0\%$, $p > 0,05$) и фракции укорочения ЛЖ ($26,5 \pm 0,5\%$ и $25,9 \pm 0,6\%$, $p > 0,05$) [8].

И в I, и во II группах нами были зарегистрированы достоверно положительные результаты в отношении коронарного кровообращения, которое улучшает снабжение кардиомиоцитов кислородом и тем самым должно приводить к улучшению сократительной функции миокарда. Кроме того, имеются сведения о том, что под действием глиптинов усиливается поглощение глюкозы кардиомиоцитами, приводящее к повышению ими синтеза АТФ и далее к улучшению энергетического метаболизма миокарда, что, в свою очередь, приводит к улучшению сократительной способности миокарда.^{16,17}

¹⁶ Аметов, А.С. Влияние ингибиторов ДПП-4 на функциональное состояние миокарда у больных сахарным диабетом 2-го типа / А.С. Аметов, Т.А. Трифонова // – Москва: Фарматека, – 2012. №10, – с.93-100.

¹⁷ Петунина, Н.А. Кардиоваскулярная безопасность глиптинов / Н.А. Петунина, Е.В. Гончарова, С.А. Потапова // – Москва: Медицинский совет, – 2017. №3, – с.32-37.

Однако наш анализ не дал достоверных результатов о влиянии вилдаглиптина на сократительные особенности миокарда. По всей видимости, здесь определенную роль сыграли временные рамки исследования, т.е. 6 месяцев было недостаточным сроком для достоверного проявления влияния вилдаглиптина на функциональное состояние миокарда. И это необходимо учесть в дальнейших исследованиях.

Таким образом, эффективность и безопасность вилдаглиптина достоверно установлена нами в результате всестороннего анализа [14]. Использование вилдаглиптина в схемах лечения больных СД 2-го типа, особенно в сочетании с МС должно быть закреплено в рекомендациях европейского общества эндокринологов.

ВЫВОДЫ

1. Исходная характеристика гликемии у больных СД 2-го типа в сочетании с метаболическим синдромом во всех группах заключалась в превышении показателей HbA_{1c} в 1,1-1,3 раза, гликемии плазмы натощак в 1,2-1,5 раз и постпрандиальной гликемии в 1,3-1,4 раза. Динамический контроль основных показателей гликемии через 6 месяцев свидетельствовал о высокой и достоверной гипогликемической эффективности вилдаглиптина: HbA_{1c} снизился в 1,2 раза, ГПН в 1,3 раза, ППГ в 1,4 раза и вилдаглиптин в комбинации с метформином: HbA_{1c} и ППГ снизились в 1,3 раза, а ГПН в 1,4 раза [5, 10, 13].

2. Результаты проведенного исследования доказали наличие у вилдаглиптина глюкозозависимого инсулино-тропного, цитопротективного эффекта на β -клетки поджелудочной железы, выражающееся в достоверном снижении в I группе иммунореактивного инсулина и С-пептида в 1,2 раза, индекса НОМА в 1,5 раз, а во II группе иммунореактивного инсулина и С-пептида в 1,3 раза, индекс НОМА в этой группе уменьшался в 1,9 раз. Традиционная терапия комбинации метформина с производными сульфонилмочевины в этом отношении оказалась не только малоэффективной,

но очевидно, способствовала прогрессивному и преждевременному истощению β - клеток поджелудочной железы, выражающееся в увеличении показателей иммунореактивного инсулина и С-пептида в 1,1 раз [7].

3. После 6-ти месяцев терапии вилдаглиптином как в монотерапии, так и в комбинации с метформином было зарегистрировано уменьшение среднего значения массы тела, ИМТ, ОТ и ОТ/ОБ в 1,03-1,05 раз [5]. Такой результат демонстрировал выраженный терапевтический эффект препарата как в монотерапии, так и в фиксированной комбинации относительно снижению выраженности основных факторов риска сердечно-сосудистых осложнений у этого контингента больных. Как монотерапия вилдаглиптином, так и сочетание его с метформином способствовали коррекции еще одного важнейшего фактора риска развития сердечно-сосудистых осложнений - АД в виде достоверного снижения САД в I группе в 1,4 раза, во II группе в 1,3 раза, и ДАД в I группе в 1,1 раз, во II группе в 1,2 раза, что было доказательством плейотропного гипотензивного эффекта вилдаглиптина, обусловленного адекватной коррекцией гиперинсулинемии, ответственной за формирование артериальной гипертензии у лиц СД 2-го типа и МС [5, 9].

4. Терапия вилдаглиптином и его сочетанием с метформином способствовала достоверной коррекции параметров липидного обмена по отношению к ОХС, ХСЛПНП, ХСЛПОНП, ТГ, КА и недостоверной коррекции ХСЛПВП. Так частота регистрации дислипидемии у больных (усредненное значение по совокупности параметров) в I группе снизилась в 1,7 раз, во II группе в 1,5 раз. В III группе отмечено увеличение числа больных с нарушением липидного обмена через 6 месяцев лечения в 1,1 раз. Таким образом, эффективность лечения по данным липидного обмена составила в I группе 71%, во II группе 71,5% [11, 12].

5. За 6 месяцев лечения вилдаглиптином, а также сочетанием его с метформином было получено статистически достоверное уменьшения частоты регистрации ишемических изменений на ЭКГ: в I группе в 4 раза, во II группе в 3 раза. Кроме этого, тера-

пия вилдаглиптином предотвратила развитие гипертрофии и дилатации сердца. А во II группе даже было зарегистрировано некоторое увеличение фракции выброса и фракции укорочения левого желудочка [8]. Даже незначительное улучшение в функциональном состоянии сердца у лиц, имеющих сочетание СД 2-го типа и МС, является положительным фактом, свидетельствующим против ремоделирования левого желудочка и декомпенсации сердца.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Больным СД 2-го типа в сочетании с МС необходимо назначение вилдаглиптина, а также его сочетание с метформином с целью адекватной и безопасной коррекции гликемии.

2. В связи с глюкозозависимым, т. е. физиологичным действием вилдаглиптин представляется удобным и безопасным назначать его также и пациентам пожилого возраста, т.к. он не вызывает риска развития гипогликемических состояний, не требует постоянного мониторинга гликемии, не приводит к резкой декомпенсации в случае пропуска одной дозы препарата.

3. Ввиду важности потенциальной способности глиптинов оказывать протективное действие на β -клетки поджелудочной железы (что даст надежду пациентам сохранить их функцию), рекомендовать прием вилдаглиптина как в виде монотерапии, так и в сочетании с метформином больным СД 2-го типа в сочетании с МС.

4. Учитывая независимое влияние, оказываемое вилдаглиптином и его сочетания с метформином на показатели ЛО, САД и ДАД, ЭКГ и Эхо КГ, АО, ИМТ его назначение в виде монотерапии с учетом установленных плеiotропных эффектов позволит еще более усилить приверженность больных к лечению.

5. Рекомендовать использование основных результатов исследования в лекционном материале курсов усовершенствования врачей и учебном процессе медицинских университетов.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1. Магеррамов, М.А., Исмаилова, Г.А. Метаболический синдром и сахарный диабет // Ə.е.х., т.е.d. Zəhra Tahir qızı Quliyevanın 90 illik yubileyinə həsr edilmiş elmi konfransın materialları, – Bakı: – 2013, – s.213-215.

2. Мамедгасанов, Р.М., Исмаилова, Г.А. Действие ингибиторов ДПП-4 на факторы риска развития сердечно-сосудистых осложнений при сахарном диабете 2-го типа // ATU-nun insan anatomiyası kafedrasının yaradılmasının 95 illik yubileyinə həsr olunmuş beynalxalq elmi konfrans materiallarının toplusu, –Bakı: – 2014, – s.228-232.

3. Исмаилова, Г.А. Инновации в лечении сахарного диабета 2-го типа: применение глиптинов // – Bakı: Azərbaycan Tibb Jurnalı, – 2014. – №2, – s.116-119.

4. Исмаилова, Г.А. Сахарный диабет в сочетании с метаболическим синдромом – одна из основных проблем современной эндокринологии // – Баку: Биомедицина, – 2015. – №2, – с.33-35.

5. Исмаилова, Г.А. Влияние глиптинов на углеводный обмен и факторы риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом 2-го типа при сочетании с метаболическим синдромом // – Москва: Терапевт, – 2015. – №10, – с. 41-50.

6. Мамедгасанов, Р.М., Исмаилова, Г.А. Новая эра в лечении сахарного диабета 2-го типа // – Bakı: Azərbaycan Təbabətinin Müasir Nailiyyətləri, – 2016. №1, – s.25-31.

7. Исмаилова, Г.А. Изучение протективного действия Галвуса на бета-клетки при сахарном диабете 2-го типа с метаболическим синдромом // – Bakı: Sağlamlıq, – 2016. №1, – s.114-120.

8. Исмаилова, Г.А. Особенности эхокардиографических показателей у больных сахарным диабетом 2-го типа в сочетании с метаболическим синдромом в зависимости от гипогликемической терапии // – Bakı: Azərbaycan Tibb Jurnalı, – 2016. №2, – s.35-40.

9. Исмаилова, Г.А. Влияние ингибитора ДПП-4 Вилдаглиптина на динамику артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с метаболическим синдромом // X Международная научно-практическая конференция «Международное научное обозрение проблем и перспектив современной науки и образования», – США, Бостон: – 2016, – с.294-298.

10. Исмаилова, Г.А. Инкретины – современный подход к лечению сахарного диабета 2-го типа в сочетании с метаболическим синдромом // – Baki: Metabolizm Jurnalı, – 2016. cild 13, №1, – s.21-25.

11. Исмаилова, Г.А. Влияние ингибиторов дипептидилпептидазы-4 на показатели липидного обмена у больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с метаболическим синдромом // – Минск: Кардиология в Беларуси, – 2016. т.8, №1, – с. 138-147.

12. Исмаилова, Г.А., Касымова, Ф.Н. Галвус при коррекции дислипидемии у больных сахарным диабетом типа 2 в сочетании с метаболическим синдромом // Конгресс по дислипидемии "Anitshkov Day" – St.Petersburg, Russia: –2016, – p. 231.

13. Мамедгасанов, Р.М., Исмаилова, Г.А. Повышение эффективности гипогликемической терапии у больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с метаболическим синдромом // Материалы VI Международной конференции «European Applied Sciences: challenges and solutions», –Германия, Штутгарт: – 2016, – p. 30-32.

14. Исмаилова Г.А. Эффективность вилдаглиптина у лиц, страдающих сахарным диабетом 2-го типа в сочетании с метаболическим синдромом// Вестник научных конференций. Современное общество, образование и наука, –Тамбов: 2021, – № 3-2(67), с. – 78-80.

Список условных сокращений

КА	– коэффициент атерогенности
АГ	– артериальная гипертензия
АД	– артериальное давление
АО	– абдоминальное ожирение
ВОЗ	– Всемирная Организация Здравоохранения
ГИП	– гастрингибирующий пептид
ГПН	– гликемия плазмы натощак
ГТГ	– гипертриглицеридемия
ГХС	– гиперхолестеринемия
ДАД	– диастолическое артериальное давление
ДПП-4	– дипептидилпептидаза-4
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИМТ	– индекс массы тела
ИР	– инсулинорезистентность
ИРИ	– иммунореактивный инсулин
ЛО	– липидный обмен
МС	– метаболический синдром
ОХС	– общий холестерин
ППГ	– постпрандиальная гликемия
ПСМ	– производное сульфаниламочевины
САД	– систолическое артериальное давление
СД	– сахарный диабет
ССС	– сердечно-сосудистая система
ТГ	– триглицериды
ФР	– факторы риска
ХС ЛПВП	– холестерин липопротеидов высокой плотности
ХС ЛПНП	– холестерин липопротеидов низкой плотности
ХС ЛПОНП	– холестерин липопротеидов очень низкой плотности
ЭКГ	– электрокардиография
ЭхоКГ	– эхокардиография
HbA _{1c}	– гликированный гемоглобин
НОМА-IR	– индекс инсулинорезистентности (Homeostasis Model Assesment of Insulin Resistanse)

Защита диссертации состоится « ___ » _____ 2021 года в « ___ » часов на заседании Диссертационного совета ВЕД 2.27/1, действующего на базе Азербайджанского Медицинского Университета

Адрес: AZ 1022, г. Баку, Ул. Ф.Гасымзаде, 14 (конференц-зал).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Азербайджанского медицинского университета

Электронная версия диссертации и автореферата размещена на официальном сайте Азербайджанского Медицинского Университета (amu.edu.az)

Автореферат разослан по соответствующим адресам « ___ » _____ 2021 года.

Подписано в печать: 04.05.2021

Формат бумаги: 60 x 84 1/16

Объем: 37 000 символов

Тираж: 70