Влияние агониста рецептора GPR119 на уровень глюкозы, массу тела и потребление пищи у животных с ожирением, обусловленным высокожировой и углеводной диетой

Член-корр. РАН. И.Н. ТЮРЕНКОВ¹, к.фарм.н. Д.В. КУРКИН¹, Д.А. БАКУЛИН^{1*}, к.м.н. Е.В. ВОЛОТОВА¹, к.х.н. М.А. ШАФЕЕВ²

¹ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет», Волгоград, Россия; ²ЗАО «Исследовательский институт химического разнообразия», Химки, Московская область, Россия

Средства, влияющие на систему инкретинов, все чаще используются при лечении сахарного диабета 2-го типа и ожирения, поскольку, помимо гипогликемического действия, им свойственны гипофагические эффекты. С открытием ряда рецепторов на enteroэндокринных клетках кишечника, в частности рецептора GPR119, появилась возможность фармакологической стимуляции секреции эндогенных инкретинов. Соединение ZB-16 представляет собой высокоактивный (IC₅₀=7 нМ) агонист рецептора GPR119. Активация последнего повышает секрецию основных инкретинов (ГПП-1 и ГИП), влияющих на метаболизм глюкозы и пищевое поведение.

Цель исследования — изучить влияние агониста рецептора GPR119 соединения ZB-16 на уровень глюкозы в крови, массу тела и потребление пищи у животных, длительно содержавшихся в условиях высокожировой и калорийной диеты.

Материал и методы. Беспородных крыс-самцов массой 390—400 г в течение 12 нед содержали на высокожировой и углеводной диете. Далее в течение 4 нед животные получали перорально ZB-16 (1 мг/кг) и метформин (400 мг/кг), после чего регистрировали потребление пищи и воды, гликемию, а также проводили пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ). Результаты. Соединение ZB-16 и метформин снижали гликемию натощак и массу тела экспериментальных животных, тогда как у крыс, не получавших лечения, отмечалось его увеличение. В ходе ПГТТ агонист GPR119 снижал площадь под кривой «концентрация глюкозы—время» более выражено, чем метформин.

Выводы. Агонист GPR119, соединение ZB-16, оказывает сопоставимый с метформином гипогликемический и анорексигенный эффект у животных с ожирением, обусловленным высокожировой и углеводной диетой.

Ключевые слова: рецептор GPR119, диета, крысы, избыточный вес, ожирение, глюкоза, толерантность к глюкозе.

The influence of novel GPR119 agonist on body weight, food intake and glucose metabolism in obesity rats provoked high-fat and -carbohydrate diet

I.N. TYURENKOV¹, D.V. KURKIN¹, D.A. BAKULIN¹, E.V. VOLOTOVA¹, M.A. CHAFEEV²

¹Volgograd State Medical University, Department for Pharmacology and Biopharmacy, Volgograd, Russia; ²Chemical Diversity Research Institute, Khimki, Russia

The search for new drugs for the treatment of type 2 diabetes mellitus (T2DM) and obesity remains an urgent problem. Drugs with influence on incretin system are widely used in the treatment of T2DM and obesity, since in addition to the hypoglycemic action of their inherent hypophagic effects. With the discovery of GPR119 receptor, there is the opportunity to pharmacological stimulation of endogenous secretion of incretins. Compound ZB-16 is active GPR119 agonist with IC₅₀=7 nM. Its activation leads to increased secretion of the major incretins (GLP-1 and GIP), which are able to influence glucose metabolism and feeding behavior.

Aims — to study the effect of GPR 119 receptor agonist compounds ZB-16 on blood glucose, body weight and food intake in rats with obesity.

Material and methods. Male rats with initial weight 390—400 g were fed with high-carbohydrate and high-fat diet. During the next four weeks the animals orally received ZB-16 (1 mg/kg) and metformin (400 mg/kg) and then we assessed the level of water and food consumption, blood glucose levels, and performed oral glucose tolerance test (OGTT).

Results. Compound ZB-16 and metformin reduced fasting blood glucose levels and weight of experimental animals, while the control rats gained weight. GPR119 agonist is more pronounced than metformin reduced the area under the curve «glucose of concentration—time» during the OGTT.

Conclusions. Novel GPR119 agonist — ZB-16 is comparable to metformin in hypoglycemic and anorexigenic effect in animals with obesity caused high-carbohydrate and high-fat diet.

Keywords: GPR119, high-carbohydrate diet, high-fat diet, T2DM, obesity, rats.

doi: 10.14341/probl201662144-49

По данным ВОЗ, опубликованным в 2015 г., более 1,9 млрд людей в возрасте 18 лет и старше имеют избыточную массу тела (38% мужчин и 40% женщин), причем свыше 600 млн из них страдают ожирением (11% мужчин и 13% женщин). С 1980 по 2008 г.

число лиц, страдающих ожирением, увеличилось более чем в 2 раза [1]. Сахарный диабет 2-го типа (СД2) манифестирует, как правило, в зрелом и пожилом возрасте. Почти в 50% случаев заболевание диагностируется у лиц с ожирением, а среди боль-

ных СД2 80—90% имеют избыточную массу тела или ожирение. Таким образом, ожирение следует рассматривать как значительную угрозу здоровью и жизни населения [2, 3].

Немедикаментозные методы лечения ожирения и СД2 практически неэффективны, а показания к бариатрическим операциям имеют существенные ограничения. Самой доступной, безопасной и эффективной тактикой терапии этих состояний остается фармакотерапия [4].

Способность антидиабетических лекарственных средств снижать массу тела (в частности, за счет влияния на потребление пищи) является важным дополнительным их качеством. Такими средствами могут быть соединения, созданные на основе агонистов к рецептору GPR119. Его физиологическими агонистами являются некоторые производные амидов жирных кислот и фосфолипиды. Рецептор GPR119 играет важную роль в стимуляции продукции инкретинов, а введение его агонистов (в эксперименте) увеличивало количество и качество инсулинпродуцирующих клеток поджелудочной железы, снижало аппетит и сопровождалось множеством других позитивных эффектов [5]. Синтезированное в ЗАО ИИХР (Химки, РФ) соединение ZB-16 (рис. 1) обладает выраженной агонистической активностью по отношению к GPR119 ($IC_{50} M = 7,25E-09$).

Мы предположили, что применение этого вещества у животных с избыточной массой тела, обусловленной высокожировой и высококалорийной диетой, будет снижать массу тела или препятствовать ее увеличению. Поскольку ожирение, обусловленное диетой, легче вызвать у старых животных (меньшая естественная подвижность, сниженный гормональный фон и т.д.), исследование проводилось на старых крысах с исходным возрастом 20—21 мес.

Цель исследования — изучить влияние агониста рецептора GPR119 на уровень глюкозы, массу тела и потребление пищи у животных, длительно содержащихся в условиях высокожировой и калорийной диеты.

Материал и методы

Влияние ZB-16 на массу тела, потребление пищи (масса съеденного корма) и выделение жидкости оценивали у 48 лабораторных крыс-самцов массой 390—400 г (исходный возраст 20—21 мес). Животных в течение 12 нед содержали на высокожировой и углеводной диете. Состав ежедневного рациона: сливочное масло (жирность 82,5%; 748 ккал/100 г), подсолнечная халва (523 ккал/100 г) и подсолнечный козинак (576 ккал/100 г). Указанные продукты постоянно присутствовали в кормушках,

Рис. 1. Химическая структура ZB-16.

и потребление их животными не ограничивалось. Питьевая вода на протяжении всего эксперимента заменялась 10% раствором фруктозы [6]. За 6 ч до взятия проб крови крыс лишали корма, а раствор фруктозы заменяли водой.

Первое введение ZB-16 осуществляли через 3 мес после перевода животных на высокожировую и углеводную диету.

Все животные были распределены на четыре группы по 12 особей:

— 1-я группа — крысы, получавшие в течение всего эксперимента брикетированный корм ГОСТ Р 51849-2001 (ООО «Лабораторкорм», Москва, РФ) (Интакт);

— 2-я группа — крысы, получавшие диету 12 нед, а затем 1 мес внутрь чистую воду (0,5 мл/100 г) (Д-К);

— 3-я группа — крысы, получавшие 12 нед диету, а затем 1 мес внутрь ZB-16 (1 мг/кг) (Д-ZB-16);

— 4-я группа — крысы, получавшие 12 нед диету, а затем 1 мес внутрь метформин (400 мг/кг) (Д-Мф).

Препарат сравнения (метформин) был выбран исходя из того, что он широко используется в терапии СД2 и наряду с гипогликемическим оказывает гипофагическое действие, снижая массу тела пациентов, повышая чувствительность тканей к инсулину и улучшая липидный профиль [7].

Сформированные группы соответствовали друг другу по средней массе тела животных. Контроль-

Сведения об авторах:

Тюрников Иван Николаевич — член-корр. РАН, д.м.н., проф., зав. каф. фармакологии и биофармации факультета усовершенствования врачей ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет», Волгоград, Россия;

Куркин Денис Владимирович — к.фарм.н., асс. каф. фармакологии и биофармации факультета усовершенствования врачей ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет», Волгоград, Россия;

Волотова Елена Владимировна — к.м.н., асс. каф. фармакологии и биофармации факультета усовершенствования врачей ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет», Волгоград, Россия;

Бакулин Дмитрий Александрович — асс. каф. фармакологии и биофармации факультета усовершенствования врачей ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет», Волгоград, Россия, e-mail: mbfdoc@gmail.com;

Шафеев Михаил Айратович — к.х.н., нач. отд. медицинской химии, ЗАО «Исследовательский институт химического разнообразия».

ные показатели (масса тела, потребление пищи и воды, содержание сахара в крови) регистрировали через 4, 6, 8, 10 и 12 нед после перевода крыс на указанную диету и через 4 нед после начала лечения. За исходные принимали значения, зафиксированные до перевода на диету. Пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ) проводили за день до начала и после окончания лечения. Гликемию измеряли глюкометром («Вауег», Германия) перед и через 30, 60 и 120 мин после введения глюкозы (3 г/кг).

Крыс содержали в клетках из полипропилена площадью 1612 см² (Тип: Т/4В, ООО МЭСТ, Москва) по 6 особей в каждой. Содержание и работа с крысами проводились с учетом правил, принятых Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (Страсбург, 1986). Освещение вивария было естественным, температурный режим соответствовал +20—+24 °С при влажности воздуха 40—65%.

ZB-16 и метформин вводили ежедневно в виде суспензии, из расчета 0,5 мл/100 г на 1 кг массы тела животного. Доза ZB-16 выбрана, исходя из данных предварительных исследований, в которых наиболее выраженный гипогликемический эффект отмечался при дозе 1 мг/кг.

Статистическую обработку данных проводили с использованием Prism 5 (GraphPad «Software Inc.», США). Использовали критерии Краскела—Уоллиса, Ньюмена—Кейлса и критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони. Значения $p < 0,05$ расценивались как статистически значимые.

Результаты и обсуждение

Через 3 мес после перевода крыс с обычного рациона на высокожировую и высококалорийную диету их масса тела увеличивалась в среднем на 18% ($p < 0,05$), тогда как масса тела животных 1-й группы практически не менялась ($\pm 1,5$ —2%). Спустя 1 мес после начала лечения, животные, получавшие чистую воду, прибавили в массу в среднем еще 4,6%, а у тех, которым вводили ZB-16 и метформин, масса тела снизилась на 4,0 и 4,8% соответственно (тенденция к снижению массы тела наблюдалась у каждой особи из этих групп) (рис. 2).

Предполагая, что исследуемые соединения влияют на аппетит и соответственно изменяют потребление пищи, мы определили этот показатель, поместив животных в метаболические камеры на 3 сут. У животных, получавших ZB-16, отмечалась четкая тенденция к уменьшению количества потребляемого корма (рис. 3, а) по сравнению с крысами контрольной группы (Д-К).

Способность агонистов GPR119 снижать массу тела активно изучается; для некоторых из них (в частности, для соединения PSN632408) установлено наличие гипофагического эффекта, даже при однократном введении [8]. Анализ результатов 17 клинических исследований инкретиномиметиков выявил анорексигенный эффект глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и его аналогов. ГПП-1, воздействуя на центр голода в головном мозге, где обнаружена экспрессия GPR119, снижает потребление пищи и массу тела пациентов. В частности, в двойном сле-

Рис. 2. Динамика массы тела животных, содержащихся на высокожировой и высококалорийной диете в течение 12 нед, а также влияние лечения на массу тела животных.

Примечание. --- — 1-я группа (Интэкт). ^ — $p < 0,05$ при сравнении с 1-й группой; * — то же при сравнении с исходными значениями; # — то же при сравнении со значениями группы Д-К.

пом плацебо-контролируемом исследовании применение лираглутида в течение 20 нед у людей с ожирением снижало массу тела в среднем на 7 кг [9]. Ранее (неопубликованные данные) было показано, что ZB-16 обладает *in vitro* выраженной агонистической активностью в отношении GPR119 ($IC_{50}=7$ нМ) и *in vivo* гипогликемическим действием, которое, вероятно, обусловлено увеличением выработки инкретинов и инсулина. Влияние агонистов GPR119 на пищевое поведение пока мало изучено. Имеются данные об участии GPR119 в регуляции аппетита, о его влиянии на скорость пассажа пищи из желудка в кишечник, на отложение жира, процессы липогенеза и липолиза, на подавление секреции глюкагона [8, 10–12]. Все перечисленные эффекты агонистов этого рецептора требуют дальнейшего изучения, но снижение массы тела, наблюдаемое у животных при длительном введении ZB-16, позволяют предполагать, что это соединение действует по одному из описанных выше механизмов.

Существенное увеличение массы тела животных могло быть связано с возникающими вследствие диеты нарушениями углеводного и липидного обмена. Поэтому на следующем этапе мы определяли уровень глюкозы в крови натощак (см. рис. 3, б) и толерантность к глюкозе с помощью ПГТТ (рис. 4, а, б).

Содержание животных в течение 3 мес в условиях высокожировой и углеводной диеты не индуци-

ровало гипергликемию натощак, но у животных, получавших как ZB-16, так и метформин, уровень глюкозы в крови натощак был несколько ниже (см. рис. 3, б).

ПГТТ обнаружил выраженные нарушения в утилизации глюкозы у крыс группы Д-К. Через 2 ч после нагрузки гликемия у них была выше, чем у животных, получавших метформин или соединение ZB-16 (рис. 4, а). Разброс данных в пределах группы также был существенен, о чем свидетельствует диаграмма площади под кривой «концентрация глюкозы—время» (см. рис. 4, б). Скорость и выраженность изменений в утилизации глюкозы у животных, получавших чистую воду, свидетельствуют либо о развитии у них инсулинорезистентности, либо о сниженной секреции инсулина, что указывает на состояние, которое может быть охарактеризовано как предиабет 2-го типа, или скрытая форма СД2 [6].

У крыс, в течение 4 нед получавших ZB-16, степень повышения уровня глюкозы в ходе ПГТТ была значительно ниже, чем в группе Д-К. На 30-й минуте теста концентрация глюкозы в крови увеличивалась меньше, чем на 5%, тогда как в группе Д-К — на 28,8%, что может свидетельствовать об отсутствии нарушений толерантности к глюкозе и инсулинорезистентности. Через 1 ч после глюкозной нагрузки у животных, получавших ZB-16, гликемия была только на 12% выше исходной, т.е. возрастала почти в

Рис. 3. Масса съедаемого корма (а), уровень глюкозы натощак (б), потребление (в) и выделение (г) жидкости животными после лечения (обобщенные данные за 3 дня наблюдений).

Примечание. Представлены медианы значений.

Рис. 4. Показатели ПГТТ.

а — динамика гликемии в ходе ПГТТ (в %); б — площадь под кривой изменений гликемии в ходе ПГТТ.

Примечание. * — $p < 0,05$ при сравнении с группой Д-К; ** — $p < 0,01$ при сравнении с той же группой.

3 раза меньше, чем у крыс группы Д-К, и в 2,5 раза меньше, чем у животных группы метформина. Следует отметить, что через 1 ч после нагрузки концентрация глюкозы в крови у крыс группы метформина практически не отличалась от таковой в контроле, что может указывать на сохранение дефицита инсулина или инсулинорезистентности. Низкая концентрация глюкозы на этом сроке ПГТТ у крыс группы Д-ЗВ-16, связана, очевидно, со способностью этого соединения стимулировать глюкозозависимую секрецию инсулина, пролонгировать его выработку. Через 2 ч после введения глюкозы ее уровень в крови у животных, получавших метформин, возрастал слабее (+12,6% от исходной величины), чем в контрольной группе (+41,8%). Повышенная концентрация глюкозы через 2 ч после нагрузки регистрировалась и у животных группы Д-ЗВ-16, однако площадь под кривой «концентрация глюкозы—время» у них была наименьшей. Разброс данных внутри этой группы также был минимальным. Необходимо отметить, что ни в одной из групп животных концентрация глюкозы спустя 2 ч после нагрузки не вернулась к исходным величинам, что, безусловно, свидетельствует о нарушенном углеводном обмене, однако выраженность этого нарушения у крыс, получавших ЗВ-16 и метформин, была минимальной.

В подавляющем большинстве случаев нарушение углеводного обмена сопровождается значительным увеличением массы тела. В настоящее время в качестве перспективных антидиабетических препаратов рассматриваются средства, обладающие инкретиномиметической активностью [13].

Представленные данные отражают нарушение углеводного обмена у животных, содержащихся на высокожировой и высококалорийной диете. Агонист GPR119 в сопоставимой с метформином степени способствовал компенсации этих нарушений, снижая массу тела и площадь под кривой «концен-

трация глюкозы—время» при ПГТТ. Данные последних лет подтверждают значимую роль GPR119 в регуляции метаболизма углеводов. Установлена четкая связь эффектов стимуляции рецептора с высвобождением инкретинных гормонов. Многочисленными работами [8, 10—12] доказана роль GPR119 в поддержании нормального функционирования инкретинной системы.

Компенсация углеводного обмена под влиянием агонистов GPR119 может происходить по нескольким механизмам. С одной стороны, эти агонисты стимулируют секрецию инкретинных гормонов, что может препятствовать быстрому росту (скачку) гипергликемии после внутрижелудочного введения глюкозы. С другой, агонисты GPR119 улучшают функцию β -клеток поджелудочной железы и стимулируют их пролиферацию [8, 10—12], что повышает резервные возможности этих клеток, препятствуя резкому постпрандиальному подъему гликемии (см. рис 4, а). Таким образом, ЗВ-16 положительно влияет на углеводный обмен животных с ожирением, что оправдывает дальнейшее углубленное изучение его антидиабетических свойств.

Выводы

1. У старых крыс замена нормального рациона на диету с высоким содержанием жиров и углеводов приводит к значимой прибавке массы тела и нарушению утилизации глюкозы, т.е. к состоянию начинающегося или скрытого/латентного СД2.

2. Курсовое введение агониста GPR119 и метформина приводит к заметному снижению массы тела животных, содержащихся на высокожировой и высококалорийной диете.

3. Курсовое введение агониста GPR119 животным, содержащимся на высокожировой и высококалорийной диете, приводит к снижению гли-

кемии натошак и к более выраженному, чем при введении метформина, снижению площади под кривой «концентрация глюкозы—время» в ходе ПГТТ.

Конфликт интересов отсутствует.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства промышленности и торговли Рос-

сийской Федерации в рамках реализации государственного контракта «Доклинические исследования лекарственного средства для лечения сахарного диабета 2-го типа на основе агонистов GPR119» № 13411.1008799.154 от 24.07.13.

ЛИТЕРАТУРА

1. Романцова Т.И. Эпидемия ожирения: очевидные и вероятные причины. // Ожирение и метаболизм. — 2011. — Т. 8. — №1 — С. 5–19. [Romantsova TI. Epidemiya Ozhireniya: Ochevidnye I Veroyatnye Prichiny. *Obesity And Metabolism*. 2011;8(1):5-19. (In Russ.)]. doi: 10.14341/2071-8713-5186.
2. Kalyvas A, Vlachos K, Abu-Amara M, et al. Bariatric Surgery As Metabolic Surgery For Diabetic Patients. *Curr Pharm Des*. 2014;20(22):3631-3646. doi: 10.2174/13816128113196660672.
3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой (7-й выпуск). // Сахарный диабет. — 2015. — Т. 18. — №1s — С. 1–112. [Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR, et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov II, Shestakova MV. (7th Edition). *Diabetes Mellitus*. 2015;18(1s):1-112. (In Russ.)]. doi: 10.14341/Dm20151s1-112.
4. Дедов И.И., Яшков Ю.И., Ершова Е.В. Инкретины и их влияние на течение сахарного диабета 2-го типа у пациентов с морбидным ожирением после бариатрических операций. // Ожирение и метаболизм. — 2012. — Т. 9. — №2 — С. 3-10. [Dedov II, Yashkov YI, Ershova EV. Incretins and their influence on the course of type 2 diabetes in patients with morbid obesity after bariatric oper. *Obesity and Metabolism*. 2012;9(2):3-10. (In Russ.)]. doi: 10.14341/Omet201223-10.
5. Oyama J-I, Higashi Y, Node K. Do incretins improve endothelial function? *Cardiovasc Diabetol*. 2014;13(1):21. doi: 10.1186/1475-2840-13-21.
6. Решетняк М.В., Хирмаков В.Н., Зыбина Н.Н. и др. Модель метаболического синдрома, вызванного кормлением фруктозой: патологические взаимосвязи обменных нарушений. // Медицинский академический журнал. — 2011. — Т. 11. — №3 — С. 23–27. [Reshetnyak MV, Khirmanov VN, Zyбина NN, et al. Fructose-fed model of the metabolic syndrome: pathogenetic relationships between metabolic disorders. *Meditsinskii akademicheskii zhurnal*. 2011;11(3):23–27. (In Russ.)].
7. Ismail TA, Soliman MM, Nassan MA. Molecular and immunohistochemical effects of metformin in a rat model of type 2 diabetes mellitus. *Exp Ther Med*. 2015;9(5):1921-1930. doi: 10.3892/etm.2015.2354.
8. Cornall LM, Mathai ML, Hryciw DH, McAinch AJ. Is GPR119 agonism an appropriate treatment modality for the safe amelioration of metabolic diseases? *Expert Opin Investig Drugs*. 2013;22(4):487-498. doi: 10.1517/13543784.2013.775245.
9. Astrup A, Rössner S, Van Gaal L, et al. Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *The Lancet*. 2009;374(9701):1606-1616. doi: 10.1016/s0140-6736(09)61375-1.
10. Тюренков И.Н., Куркин Д.В., Волотова Е.В., и др. Десять новых мишеней для разработки лекарственных средств лечения СД2 и метаболического синдрома. // Сахарный диабет. — 2015. — Т. 18. — №1 — С. 101–109. [Tyurenkov IN, Kurkin DV, Volotova EV, et al. Drug discovery for type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome: ten novel biological targets. *Diabetes mellitus*. 2015;18(1):101-109. (In Russ.)]. doi: 10.14341/dm20151101-109.
11. Тюренков И.Н., Бакулин Д.А., Куркин Д.В., и др. Агонисты GPR119 рецепторов: характеристика, физиологическая роль и перспективы использования в терапии сахарного диабета 2-го типа и метаболического синдрома. Успехи физиологических наук. — 2015. — Т. 46. — №4 — С. 28-37. [Tyurenkov IN, Bakulin DA, Kurkin DV, et al. Agonists GPR119 receptors: characteristics, physiological role and prospects of use in the treatment of type 2 diabetes and metabolic syndrome. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*. 2015;46(4):28-37. (In Russ.)].
12. Lan H, Vassileva G, Corona A, et al. GPR119 is required for physiological regulation of glucagon-like peptide-1 secretion but not for metabolic homeostasis. *J Endocrinol*. 2009;201(2):219-230. doi: 10.1677/joe-08-0453.
13. Сухарева О.Ю., Шмушкович И.А., Шестакова Е.А., Шестакова М.В. Система инкретинов при сахарном диабете 2-го типа: сердечно-сосудистые эффекты. // Проблемы эндокринологии. — 2012. — Т. 58. — №6 — С. 33–42. [Sukhareva OY, Shmushkovich IA, Shestakova EA, Shestakova MV. The incretin system in type 2 diabetes mellitus: cardiovascular effects. *Probl Endocrinol (Mosk)*. 2013;58(6):33-42. (In Russ.)]. doi: 10.14341/probl201258633-42.