



УДК 615.252.349.7: 616.7–009.17

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-228-8-216-225>

## Сахароснижающие препараты и саркопения

Долгих Ю. А.<sup>1</sup>, Булгакова С. В.<sup>1</sup>, Курмаев Д. П.<sup>1</sup>, Тренева Е. В.<sup>1</sup>, Косарева О. В.<sup>1</sup>, Мерзлова П. Я.<sup>1</sup>, Шаронова Л. А.<sup>1</sup>, Булгаков А. С.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Чапаевская, д. 89, г. Самара, 443099, Самарская область, Россия)

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Самарский государственный технический университет»; (Молодогвардейская ул., 244, г. Самара, 443100, Россия)

**Для цитирования:** Долгих Ю. А., Булгакова С. В., Курмаев Д. П., Тренева Е. В., Косарева О. В., Мерзлова П. Я., Шаронова Л. А., Булгаков А. С. Сахароснижающие препараты и саркопения. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024;(8):216–225. doi:10.31146/1682-8658-ecg-228-8-216-225

✉ Для переписки:

Долгих

Юлия

Александровна

Долгих Юлия Александровна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и гериатрии

Булгакова Светлана Викторовна, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой эндокринологии и гериатрии

Курмаев Дмитрий Петрович, к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии и гериатрии

Тренева Екатерина Вячеславовна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и гериатрии

Косарева Ольга Владиславовна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и гериатрии

Мерзлова Полина Ярославовна, ассистент кафедры эндокринологии и гериатрии

Шаронова Людмила Александровна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и гериатрии

Булгаков Алексей Сергеевич, аспирант кафедры технологии твердых химических веществ

### Резюме

Саркопения — возрастная потеря мышечной силы, массы, функции скелетных мышц, является распространенным заболеванием с серьезными неблагоприятными последствиями. Хотя патофизиология саркопии до конца не изучена, существуют общие механизмы между саркопенией и феноменом ускоренного старения, наблюдаемым при сахарном диабете (СД). Сахароснижающие препараты, используемые в настоящее время для терапии СД 2 типа (СД2), могут иметь механизмы действия, имеющие значение для профилактики и лечения саркопии как у пациентов с СД2, так и без него. В данном обзоре литературы суммированы данные современных клинических и доклинических исследований о возможном влиянии сахароснижающих препаратов на мышечные массу, силу и функцию, лечения и профилактике саркопии при СД2 и без него. Обнаружено, что доминировали работы по изучению данной взаимосвязи у пациентов с СД2. Ограниченный объем исследований у пациентов без СД2 не позволяют выработать тактику по профилактике и терапии саркопии в полном объеме. В связи с этим, необходимо продолжать исследования в данном направлении.

**Ключевые слова:** саркопения, метформин, производные сульфонилмочевины, глиниды, тиазолидиндионы, агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида 1, ингибиторы дипептидилпептидазы 4, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2, инсулин

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



## Hypoglycemic drugs and sarcopenia

Yu. A. Dolgikh<sup>1</sup>, S. V. Bulgakova<sup>1</sup>, D. P. Kurmaev<sup>1</sup>, E. V. Treneva<sup>1</sup>, O. V. Kosareva<sup>1</sup>, P. Ya. Merzlova<sup>1</sup>, L. A. Sharonova<sup>1</sup>, A. S. Bulgakov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Samara State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, (89, Chapaevskaya str., Samara, 443099, Russia)

<sup>2</sup> Samara State Technical University, (244, Molodogvardeyskaya Str., Samara, 443100, Russia)

**For citation:** Yu. A. Dolgikh<sup>1</sup>, S. V. Bulgakova<sup>1</sup>, D. P. Kurmaev<sup>1</sup>, E. V. Treneva<sup>1</sup>, O. V. Kosareva<sup>1</sup>, P. Ya. Merzlova<sup>1</sup>, L. A. Sharonova<sup>1</sup>, A. S. Bulgakov Hypoglycemic drugs and sarcopenia. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024;(8): 216–225. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-228-8-216-225

✉ **Corresponding author:**

**Yuliya A. Dolgikh**

**Yuliya A. Dolgikh**, Candidate of Medical Sciences, Assistant of Professor of the Department of Endocrinology and Geriatrics; ORCID: 0000-0001-6678-6411

**Svetlana V. Bulgakova**, Doctor of Medical Sciences, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Endocrinology and Geriatrics; ORCID: 0000-0003-0027-1786

**Dmitry P. Kurmaev**, Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Endocrinology and Geriatrics; ORCID: 0000-0003-4114-5233

**Ekaterina V. Treneva**, Candidate of Medical Sciences, Assistant of Professor of the Department of Endocrinology and Geriatrics; ORCID: 0000-0003-0097-7252

**Olga V. Kosareva**, Candidate of Medical Sciences, Assistant of Professor of Department of Endocrinology and Endocrinology and Geriatrics; ORCID: 0000-0002-5754-1057

**Polina Y. Merzlova**, Assistant of Department of Endocrinology and Endocrinology and Geriatrics; ORCID: 0009-0004-6243-6528

**Lyudmila A. Sharonova**, Candidate of Medical Sciences, Assistant of Professor of the Department of Endocrinology and Geriatrics; ORCID: 0000-0001-8827-4919

**Aleksei S. Bulgakov**, postgraduate student at the Department of Technology of Solid Chemicals

### Summary

Sarcopenia is an age-related loss of muscle strength, mass, and skeletal muscle function, and is a common disease with serious adverse consequences. Although the pathophysiology of sarcopenia has not been fully studied, there are common mechanisms between sarcopenia and the phenomenon of accelerated aging observed in diabetes mellitus (DM). Hypoglycemic drugs currently used for the treatment of type 2 diabetes (DM2) may have mechanisms of action that are important for the prevention and treatment of sarcopenia in both patients with and without DM2. This literature review summarizes the data of modern clinical and preclinical studies on the possible effect of hypoglycemic drugs on muscle mass, strength and function, treatment and prevention of sarcopenia in DM2 and without it. It was found that studies of this relationship in patients with DM2 dominated. The limited amount of research in patients without DM2 does not allow us to develop tactics for the prevention and therapy of sarcopenia in full. In this regard, it is necessary to continue research in this direction.

**Keywords:** sarcopenia, metformin, sulfonylurea derivatives, glinides, thiazolidinediones, glucagon-like peptide-1 receptor agonists, dipeptidyl peptidase 4 inhibitors, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, insulin

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

### Введение

Саркопения – это потеря мышечных силы, массы, функции, как правило, связанные с возрастом [1]. В настоящее время известно, что саркопения встречается в среднем у 10% населения в возрасте 60 лет и старше, хотя и с большими различиями (2–36%) между различными популяциями и методами диагностики. Чаще саркопения диагностируется у полиморбидных пациентов [2] и больных сахарным диабетом 2 типа (СД2) [3, 4].

Саркопения увеличивает риск ряда неблагоприятных исходов, включая синдром старческой астении, падения, переломы, инвалидность, необходимость постороннего ухода, что снижает качество

и продолжительность жизни [5]. По данным ряда авторов, саркопения обходится системе здравоохранения Великобритании в 2 миллиарда фунтов стерлингов в год [6], а прямые затраты в США в 2000 году оценивались в 18,5 миллиардов долларов в год [7]. Таким образом, саркопения является ключевым гериатрическим синдромом, требующим своевременных лечебно-профилактических мероприятий [8, 9, 10].

Современными российскими исследователями показано, что саркопения не всегда существует изолированно, и может сочетаться с ожирением, остеопорозом и синдромом старческой астении [11–18].

В настоящее время известно, что упражнения с отягощениями с дополнительными белковыми добавками или без них являются единственным вмешательством с убедительными доказательствами эффективности для профилактики и лечения саркопении [19]. Отмечена важная роль протеиновых добавок, незаменимых аминокислот (в том числе аминокислот с разветвлённой боковой цепью – ВСАА) для профилактики и лечения саркопении и мальнутриции [20]. Место витамина D в лечении саркопении остается спорным: результаты исследований варьируются от умеренной пользы до возможного вреда [21]. Поэтому необходимы новые фармакологические методы лечения как в качестве альтернативы физическим упражнениям с отягощениями, так и для усиления их эффекта.

СД2 уже давно признан заболеванием, связанным с ускоренным старением и нарушением функции скелетных мышц [22]. Доказано, что связь между

СД2 и показателями мышечной силы оказалась гораздо более сильной, чем связь между СД2 и мышечной массой. Растущее количество доклинических и клинических данных свидетельствует о том, что сахароснижающие препараты могут оказывать большое влияние на мышечную функцию, как за счет их воздействия на метаболизм глюкозы, так и за счет других механизмов [23]. Понимание механизмов действия и клинических эффектов этих медикаментов на скелетные мышцы позволит сделать более детальный и осознанный выбор препарата для пациентов с СД2 и саркопенией, но, что не менее важно, может также оказать помощь в разработке новых стратегий для профилактики и лечения саркопении у пациентов, не страдающих СД2.

**Цель обзора литературы:** провести анализ имеющихся в литературе данных о механизмах влияния сахароснижающих препаратов на скелетные мышцы у больных СД2 и без него.

## Взаимосвязь СД2 и саркопении

СД2 и саркопения имеют ряд общих патофизиологических процессов. Скелетные мышцы играют важную роль в поглощении циркулирующей глюкозы под влиянием инсулина [3, 4, 5]. Хотя в настоящее время до конца не ясны патофизиологические механизмы, приводящие к саркопении, тем не менее известно, что у пациентов с саркопенией происходит преимущественная потеря мышечных волокон 2-го типа (быстроконтрактирующие) и количественный сдвиг волокон от быстрых к медленным, при этом волокна как 1-го типа (медленные), так и 2-го типа демонстрируют признаки атрофии [1, 24]. Larsson L. et al. (2019) обнаружили признаки денервации и дисфункции нервно-мышечных соединений, при этом каждый двигательный нейрон иннервирует большее количество двигательных единиц [25], а также выявили инфильтрацию жировой ткани в мышечную с замещением последней. По данным эпидемиологических исследований, сочетание саркопении и ожирения (саркопеническое ожирение) имеет худшие прогнозы, чем только саркопения [26]. Хроническое воспаление, митохондриальная дисфункция, окислительный стресс, изменения во внеклеточном матриксе, такие как повышенное отложение коллагена, сосудистая дисфункция и нейрогормональные изменения связаны с развитием саркопении [1, 3, 4, 9, 10, 14, 16]. Кроме того, доказано, что гипергликемия, гликирование белков, микрососудистая дисфункция у больных СД2 негативно влияют на миогенез и индуцируют мышечную атрофию. Потеря мышечной массы, происходящая при саркопении, уменьшает количество метаболически активных мышц, доступных для поглощения глюкозы из крови под влиянием инсулина, и это может

объяснить связь между инсулинорезистентностью и саркопенией [27]. И наоборот, увеличение мышечной массы у животных моделях посредством фармакологического вмешательства приводит к улучшению чувствительности к инсулину [28]. При этом инсулин в скелетных мышцах оказывает важное влияние не только на поглощение глюкозы, но и на метаболизм белка, уменьшая его распад и даже увеличивая синтез [1, 29]. Исследования с помощью изотопных меток свидетельствуют о том, что скелетные мышцы у пожилых людей менее чувствительны к анаболическому эффекту инсулина, чем у более молодых, и этим можно объяснить различиями в поглощении глюкозы скелетными мышцами в ответ на инсулин [30].

Кроме того, внутримышечное отложение липидов, часто встречающееся при ожирении, и являющееся признаком саркопении, может быть частично результатом митохондриальной дисфункции с последующим накоплением неметаболизированных свободных жирных кислот. Отложение липидов в скелетных мышцах или жировой ткани, в свою очередь, является причиной хронического воспаления, которое, как известно, является причиной митохондриальной дисфункции. Доказана связь СД2 с хроническим системным воспалением, повышенным образованием активных форм кислорода, укорочением теломер и клеточным старением – процессами, характерными также для саркопении [31]. Повышенное образование активных форм кислорода в результате митохондриальной дисфункции, в свою очередь, является движущей силой дальнейшего ее усугубления, создавая порочный круг прооксидантной и провоспалительной активности [31].

## Метформин

Метформин используется, как сахароснижающий препарат с 1950-х годов. Несмотря на первоначальные опасения по поводу способности бигуанидов вызывать лактоацидоз, метформин оказался

безопасным и эффективным. Несмотря на хороший сахароснижающий эффект при использовании в качестве монотерапии, метформин редко вызывает гипогликемию, не вызывает увеличения веса.

Лактоацидоз является очень редким побочным эффектом и обычно провоцируется интеркуррентным заболеванием. Хорошо переносится пациентами, желудочно-кишечные расстройства ограничивают применение у всего 5–10% пациентов [32].

Несмотря на долгий период применения, механизмы действия метформина продолжают обсуждаться. Известно, что препарат ингибирует глюконеогенез в печени у пациентов с СД2 и повышенными концентрациями глюкозы в крови, но у пациентов без СД2 новые данные свидетельствуют о том, что метформин может увеличивать выработку эндогенной глюкозы [33].

В настоящее время выявлены ряд механизмов, с помощью которых метформин оказывает влияние на функцию скелетных мышц. Во-первых, препарат ингибирует митохондриальный комплекс I, а это, в свою очередь, может снизить выработку активных форм кислорода [34], которые, как считается, участвуют в клеточном повреждении и митохондриальной дисфункции. Во-вторых, метформин активирует аденозинмонофосфат (АМФ)-активируемую киназу (АМПК), «главный регулятор» использования энергии клетками. АМПК влияет на аутофагию и устойчивость к стрессу, а также на стимуляцию биогенеза митохондрий [35]. Еще одним действием метформина, обусловленным АМПК, является ингибирование мишени рапамицинового комплекса млекопитающих (mTORC). Путь mTORC имеет решающее значение для многих процессов старения, ключевым примером которых является регуляция аутофагии. Активация mTORC ингибирует аутофагию, в том числе в клетках скелетных мышц. Однако на животных моделях показано, что потеря аутофагии приводит к скелетной миопатии, которая обратима при применении ингибитора mTORC рапамицина [36]. Хотя высокая активность mTORC связана с более короткой продолжительностью жизни у многих видов, mTORC также играет важную роль в поддержании массы скелетных мышц и предотвращении атрофии, что позволяет предположить, что ингибирование mTORC может иметь пагубные последствия для скелетных мышц. Конечный эффект ингибирования mTORC может зависеть как от начальной активности, так и от степени ингибирования: было обнаружено, что скелетные мышцы крыс с саркопенией обладают высокоактивным mTORC, а частичное ингибирование mTORC способно увеличить у них мышечную массу [37]. Однако метформин не может клинически значимо влиять непосредственно на миоциты. По данным Gormsen L. C. et al. (2016), при введении метформина, меченного  $C^{14}$ , поглощение его скелетными мышцами было низким по сравнению с абсорбцией его печенью, почками

и кишечником [38]. В связи с этим нет уверенности в том, что достаточное количество метформина достигает скелетных мышц для участия в вышеуказанных процессах. В-третьих, метформин ингибирует выработку провоспалительных цитокинов (включая интерлейкин (IL)-1 и фактор некроза опухоли (TNF)-альфа), внутриклеточные пути, активируемые воспалением (посредством ингибирования транскрипционного ядерного фактора каппа-би, NF-κB). Кроме того, было показано, что он увеличивает циркулирующие уровни иризина, ключевого миокина [39]. В-четвертых, метформин подавляет клеточное старение во многих тканях, включая скелетные мышцы, за счет воздействия на митохондриальный комплекс I, АМПК, mTOR и NF-κB. Fielder E. et al. (2022) обнаружили, что сеностатическое действие метформина увеличивает массу и улучшает функцию скелетных мышц у мышей с преждевременным старением [40]. Luu Q. et al. (2022) показали, что прием метформина мышцами с саркопенией приводит к увеличению мышечной силы и выносливости, снижению количества провоспалительных цитокинов [41]. Наконец, метформин вызывает благоприятные изменения в микробиоме кишечника. Однако, как считают Kang M. J. et al. (2022), не все эффекты метформина на скелетные мышцы могут быть полезными. Так, есть данные об уменьшении массы икроножных мышц у мышей, что, вероятно, обусловлено индукцией транскрипции миостатина [42].

Клинические исследования приема метформина пациентами с СД2 и остеопоротическими переломами показали более медленную потерю мышечной массы, измеренной с помощью DEXA, чем у людей, не принимавших этот препарат [43].

Рандомизированное контролируемое исследование, включившее 120 участников в возрасте 60 лет и старше с преаестенией без СД2, получавших метформин по 500 мг три раза в день в течение 16 недель или плацебо, показало значимое увеличение скорости ходьбы в группе лечения (на 0,13 м/с) [44]. При этом различий в отношении качества жизни, силы хвата кисти, уровня миостатина не отмечено. Исследование MASTERS [45] также не выявило увеличения мышечной силы в группе пожилых мужчин и женщин, принимавших метформин в дозе 850 мг два раза в день дополнительно к 14-недельной программе тренировок с отягощениями. В тоже время необходимо отметить, что основное внимание в этих исследованиях уделялось изучению влияния физической активности, а не метформина, на мышечные массу, силу, функцию, и исследование не было нацелено конкретно на больных саркопенией.

В настоящее время изучение влияния метформина на функцию скелетных мышц продолжается.

## Производные сульфонилмочевины и стимуляторы секреции инсулина

Производные сульфонилмочевины – еще один класс препаратов, которые десятилетиями используются для лечения СД2. Глиниды представляют собой отдельный класс соединений с более

быстрым началом и короткой продолжительностью действия [46]. Оба класса взаимодействуют со специфическими рецепторами на поверхности β-клеток поджелудочной железы, стимулируют закрытие

аденозинтрифосфат (АТФ)-чувствительных калиевых каналов (K- АТФ- каналы), что вызывает деполяризацию мембраны, приток кальция и высвобождение инсулина. В настоящее время известен ряд подтипов K- АТФ- канала в различных тканях, включая скелетные мышцы [47]. Хотя основное действие сульфонилмочевины и глинидов обусловлено выбросом эндогенного инсулина, дополнительные эффекты могут быть опосредованы прямым воздействием на K- АТФ- каналы скелетных мышц. Не все производные сульфонилмочевины связываются с K- АТФ- каналами скелетных мышц, но для тех, которые это делают (например, глибенкламид), это может представлять собой дополнительный механизм действия. На животных моделях показано, что открытые K- АТФ- каналы защищают скелетные мышцы от снижения в них уровня энергетически емкого гликогена при утомлении; напротив, закрытие этих каналов ускоряет мышечную атрофию. Кроме того, производные сульфонилмочевины могут также усиливать поглощение глюкозы за счет усиления экспрессии транспортера глюкозы типа 4 (GLUT-4) на клеточной мембране [48].

## Тиазолидиндионы (глитазоны)

Тиазолидиндионы (глитазоны) действуют на гамма-рецептор, активирующий пролифератор пероксисом (PPAR), запуская сложный набор метаболических изменений, сосредоточенных вокруг метаболизма липидов, прежде всего в адипоцитах, но также и в широком спектре других тканей, включая скелетные мышцы [50]. Теоретически, эти изменения в липидном обмене, включая снижение концентрации свободных жирных кислот, могут уменьшить внутримышечное отложение липидов, что приведет к улучшению функции митохондрий и чувствительности к инсулину [31], благоприятно повлияет на функцию скелетных мышц. Вајај М. et al. (2010) обнаружили снижение внутримышечного (внутриклеточный жировой обмен) отложения липидов у пациентов с СД2, получавших глитазоны [51]. Однако у молодых мышей, не страдающих СД2, пиоглитазон не улучшал митохондриальную функцию или силу хвата ни сам по себе, ни в качестве дополнения к физическим упражнениям [52].

Данные исследования MgOS показали, что у мужчин с СД2, получавших глитазоны, наблюдалась более медленная с течением времени потеря общей и аппендикулярной мышечной массы, измеренная с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DEXA), чем у тех, кто не лечился инсулин-сенситизирующими препаратами [42]. Ряд пролонгированных исследований у пациентов с СД2, принимающих пиоглитазон в дозе

Поскольку препараты сульфонилмочевины и глиниды обладают выраженным гипогликемическим эффектом, исследования по изучению влияния этих препаратов на мышечную функцию у пациентов без СД2 не проводились. Кроме того, наблюдательные исследования у пациентов с СД2 трудно интерпретировать: во многих исследованиях производные сульфонилмочевины являются классом препаратов сравнения, и трудно выделить, какие лекарственные средства оказывают благоприятное воздействие на мышечную ткань, а какие наоборот [42]. Так, Mesinovic J. et al. (2021) обнаружили, что падения чаще наблюдались у пациентов с СД2, принимавших препараты сульфонилмочевины, чем при приеме других сахароснижающих препаратов [49]. Известно, что саркопения и эпизоды гипогликемии являются факторами риска падений [1], но в работе Mesinovic J. et al. авторам не удалось их дифференцировать друг от друга [49]. Таким образом, имеющиеся данные не подтверждают положительное влияние этих классов препаратов на мышечную функцию, а их гипогликемический эффект у людей без СД2 ограничивает исследования.

до 30 мг, показал улучшение митохондриального дыхания скелетных мышц, увеличение количества митохондриальных белков, участвующих в окислительном фосфорилировании [53]. Однако прием более высоких доз пиоглитазона (30–45 мг один раз в день в течение 12 недель) больными СД2 не выявил каких-либо улучшений в синтезе АТФ [54] несмотря на снижение внутриклеточных липидов.

Хотя ни в одном клиническом исследовании не оценивалось влияние терапии глитазоном на массу или силу скелетных мышц в качестве самостоятельной терапии, пиоглитазон был изучен в качестве дополнительной терапии у пожилых людей с нарушениями физических функций, проходящих программу снижения веса. По данным Marsh A. P. et al. (2013) у женщин в группе пиоглитазона наблюдалось большее увеличение силы нижних конечностей при тренировке с отягощениями, чем в группе плацебо, у мужчин этот эффект отмечен не был [55]. Mathieu-Costello O. et al. (2003) описали еще одно благоприятное воздействие глитазонов (троглитазон в дозе до 600 мг в день) на скелетные мышцы у пациентов с СД2 – улучшение их капилляризации и утилизации глюкозы в большей степени, чем при приеме метформина в дозе до 2550 мг в день [56]. Однако глитазоны увеличивают риск клинически выраженной сердечной недостаточности и переломов, что, в свою очередь, может снижать физическую активность и усугублять саркопению [57].

## Агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида 1 (GLP-1)

GLP-1 высвобождается клетками кишечника в ответ на прием пищи и усиливает секрецию инсулина бета-клетками поджелудочной железы, ингибирует высвобождение глюкагона альфа-клетками поджелудочной железы в ответ на

повышение концентрации циркулирующей глюкозы. Рецепторы GLP-1 обнаружены также на адипоцитах и эндотелиальных клетках. В связи с этим, доказано, что у здоровых людей, пациентов с СД2 и больных ожирением агонисты рецептора GLP-1

улучшают функцию эндотелия и стимулируют ангиогенез и пролиферацию эндотелиальных клеток. Кроме того, агонисты рецептора GLP-1 снижают экспрессию миостатина и провоспалительных цитокинов на животных моделях [58].

У пациентов с СД2 агонисты рецептора GLP-1 вызывают снижение веса, что является благоприятным фактом при ожирении. Однако Sargeant J. A. et al. (2019) показали, что до 50% потери веса, наблюдаемой при использовании агонистов рецепторов GLP-1 у пациентов с СД2, связано с потерей мышечной массы [59]. В настоящее время неизвестно, вызывает ли применение агонистов рецепторов GLP-1 у пациентов с СД2 или без него клинически значимое изменение силы скелетных мышц. Возможно было бы ожидать, что потеря жировой массы будет

способствовать улучшению мобильности, но любая потеря мышечной массы может ослабить или даже свести на нет это преимущество. Крупное рандомизированное в течение 1 года исследование (SCALE, n = 3731), направленное на изучение лираглутида в дозе 3,0 мг один раз в день по сравнению с плацебо для снижения веса у пациентов с ожирением показало значительное улучшение самостоятельной оценки физических функций по опроснику SF-36. В то же время объективных изменений показателей физической работоспособности получено не было [60]. На сегодняшний день нет работ, изучавших влияние агонистов рецептора GLP-1 на массу или силу скелетных мышц у пожилых людей с саркопенией. Возможно, это будет перспективой дальнейшего исследования.

## Ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (DPP4)

Ингибиторы DPP4 («глиптины») оказывают свое действие, блокируя фермент дипептидилпептидазу 4 (DPP4), тем самым предотвращая инактивацию GLP-1. В связи с этим, механизм действия на скелетные мышцы агонистов рецептора GLP-1 и DPP4 будут схожие. Исследования на животных показали, что ингибиторы DPP4 увеличивают циркулирующие концентрации миокина, иризина, а также рецептора  $\gamma$ -коактиватора-1-альфа, активируемого пролифератором пероксисом, ключевого компонента мышечного ответа на физическую нагрузку [61].

Ряд обсервационных исследований продемонстрировали связь между приемом ингибиторов DPP4 пожилыми больными СД2 и лучшими показателями у них мышечной массы и силы. Rizzo M. R. et al. (2016) обнаружили более высокие скорость ходьбы, силу хвата кисти, мышечную

массу (измеренную с помощью биоимпедансного анализа с поправкой на квадрат роста) у пациентов, принимающих DPP4 по сравнению с группой, получавшей препараты сульфонилмочевины [62]. В то же время не понятно, был ли данный результат связан с положительным действием ингибиторов ДПП4 или негативным влиянием производных сульфонилмочевины. Bouchi R. et al. (2018) также отметили положительное действие ингибиторов DPP4: в группе пациентов с СД2, получавших препарат зафиксировано более медленное снижение индекса скелетных мышц, измеренного с помощью DEXA [63]. Напротив, Tararues M. et al. (2013) выявили более выраженные артралгии и миалгии у пациентов, принимавших ингибиторы DPP4 [64], хотя патофизиологические механизмы, лежащие в основе этого наблюдения, неясны.

## Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 (SGLT2)

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (SGLT2) действуют путем частичного блокирования реабсорбции отфильтрованной глюкозы в проксимальных канальцах почек. В связи с этим происходит снижение веса тела (обусловленное экскрецией глюкозы и связанной с ней жидкостью), артериального давления (в результате экскреции натрия, уменьшения объема циркулирующей крови, снижения активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)) [65]. Кроме того, при приеме ингибиторов SGLT2 описаны изменения в организме, потенциально имеющие отношение к дисфункции скелетных мышц, например, усиление липолиза и кетогенеза, снижение воспалительных цитокинов в печени, снижение активности РААС и усиление регуляции АМПК с последующим ингибированием mTOR в кардиомиоцитах [66].

По данным Naznin F. et al. (2017), у мышей с ожирением канаглифлозин снижает концентрацию воспалительных цитокинов в скелетных мышцах и усиливает их сократительную силу [67]. Позитивное влияние лузеоглифлозина на размер

и силу скелетных мышц db/db мышей отметили Bamba R. et al. (2022) [68].

Однако в настоящее время недостаточно исследований на людях. Прием ингибиторов SGLT2, как и агонистов рецептора GLP-1, связан со снижением как жировой, так и мышечной массы (от 20% до 50% потери веса тела) [68]. В то же время преобладающая потеря жировой массы может увеличить соотношение мышечной массы к жировой, а значит и соотношение сила/масса. Клинических исследований влияния ингибиторов SGLT2 на мышечную силу недостаточно. Тем не менее, Yabe D. et al. (2021) у пожилых пациентов с СД2 обнаружили положительное влияние ингибиторов SGLT2 (эмпаглифлозин 10 мг один раз в день по сравнению с плацебо в течение 52 недель) как на соотношение мышечной массы к жировой (измеренную с помощью биоимпедансного анализа), так и на мышечную силу (сила хвата кисти и тест пятикратного подъема со стула) [69]. Guo Z. et al. (2023), проведя мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований выявили улучшение функциональной активности (увеличение

скорости ходьбы), качества жизни у пациентов с сердечной недостаточностью на фоне приема ингибиторов SGLT2 [70], связав данные результаты с улучшением функции сердечной мышцы. Однако

эта гипотеза требует проверки. На сегодняшний день не проводилось исследований по применению ингибиторов SGLT2 в качестве терапии саркопении у пациентов без СД2.

## Инсулин

Инсулин является ключевым анаболическим гормоном и действует как через классический инсулиновый рецептор, так и косвенно, через инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF-1). Инсулин способствует поглощению глюкозы скелетными мышцами, тем самым снижая ее концентрацию в крови. Кроме того, он ингибирует выработку глюкозы (за счет воздействия на гликогенолиз и глюконеогенез), липолиз [71]. Для мышечной ткани важны следующие функции инсулина: стимуляция синтеза мышечного белка, снижение его деградации и аутофагии. Инсулин также оказывает прямое воздействие на микроциркуляторное русло, вызывая вазодилатацию и обращая вспять эндотелиальную дисфункцию, обычно наблюдаемую при СД2 [29].

У пациентов с СД2 концентрация инсулина в крови часто превышает норму, и на фоне его увеличения лечение экзогенным инсулином, по мнению ряда авторов, не увеличивает синтез мышечного белка, не уменьшает его распад, не улучшает функцию митохондрий [72]. Тем не менее Sugimoto K. et al. (2021), в когорте пациентов с СД2, проживающих в Японии, снижение уровня HbA1c в результате терапии инсулином было связано с увеличением массы скелетных мышц (измеренной с помощью биоимпеданса) и скорости походки [73]. Эти данные позволяют предположить, что у пациентов с СД2 преимущество может иметь снижение

гипергликемии, а не прямое анаболическое действие инсулина на мышечную ткань. Аналогичная связь между введением инсулина и более медленным снижением массы скелетных мышц, измеренной с помощью биоимпеданса, в течение 3-летнего периода наблюдения была обнаружена в когорте пожилых людей в Аугсбурге, Германия [74], хотя показатели мышечной функции (сила хвата кисти) остались без изменения. Так же исследование Gin H. et al. (2010) с участием 40 пациентов не выявило изменений в силе хвата кисти в течение первых 6 месяцев после начала инсулинотерапии [75].

По мнению Morley J. E. (2008), преимущества терапии инсулином в отношении скелетных мышц могут быть более очевидными у пациентов с сахарным диабетом 1 типа (СД1) [22]. Rosenfalck A. M. et al. было показано, что у пациентов с СД1 расщепление мышечного белка ингибируется инсулином, и возможно увеличение мышечной массы в течение первых нескольких месяцев после начала инсулинотерапии [76], хотя до конца не ясно, связано ли это с прямыми анаболическими эффектами инсулина или со снижением гипергликемии. Влияние начала терапии инсулином на мышечную силу людей не изучалось. Выраженная гипогликемия, вызванная введением инсулина пациентам без СД, означает, что влияние инсулина на мышечную силу или мышечную массу данной когорте больных вряд ли будет изучаться.

## Заключение

В данном обзоре литературы проведен анализ данных современных клинических и доклинических исследований о возможном влиянии сахароснижающих препаратов на мышечные массу, силу и функцию, лечении и профилактике саркопении при СД2 и без него. Обнаружено, что доминировали работы по изучению данной взаимосвязи у пациентов с СД2. Ограниченный объем исследований у пациентов без СД2 не позволяют выработать тактику по профилактике и терапии саркопении в полном объеме. В связи с этим, необходимо продолжать исследования в данном направлении. Будущее за изучением применения

сахароснижающих препаратов как потенциальных средств для профилактики и терапии саркопении у людей без СД2 типа, безусловно, остается за медикаментами без гипогликемического эффекта. Это следующие группы: метформин, агонисты рецепторов GLP-1, ингибиторы SGLT2, ингибиторы DPP4, тиазолидиндионы. Тем не менее, при изучении потенциальной пользы для скелетных мышц необходимо не забывать о возможных побочных эффектах. К сожалению, не возможен прием производных сульфонилмочевины, глинидов, инсулина в связи с выраженным гипогликемическим эффектом у людей без СД.

## Литература | References

1. Cruz-Jentoft A. J., Bahat G., Bauer J. et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(4):601. doi: 10.1093/ageing/afz046.
2. Dodds R. M., Granic A., Robinson S. M., Sayer A. A. Sarcopenia, long-term conditions, and multimorbidity: findings from UK Biobank participants. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2020;11:62–68. doi: 10.1002/jcsm.12503.
3. Onuchina Yu. S., Gurieva I. V. Association of sarcopenia and type 2 diabetes mellitus. *Endocrinology: News, Opinions, Training*. 2018;7(4):32–41. (In Russ.) doi: 10.24411/2304-9529-2018-14004.

Онучина Ю. С., Гурьева И. В. Взаимосвязь саркопении и сахарного диабета типа 2. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2018;7(4):32–41. doi: 10.24411/2304-9529-2018-14004.

4. Samoilova Yu.G., Matveeva M. V., Khoroshunova E. A. et al. Cardiometabolic risk factors in patients with type 2 diabetes and sarcopenia. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(1):3655. (In Russ.) doi: 10.15829/1728-8800-2024-3655.  
Самойлова Ю. Г., Матвеева М. В., Хорошунова Е. А. и др. Кардиометаболические факторы риска у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и саркопенией. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2024;23(1):3655. doi: 10.15829/1728-8800-2024-3655.
5. Bulgakova S. V., Kurmaev D. P., Treneva E. V. et al. Sarcopenia in elderly patients with type 2 diabetes: risk factors. *Aspirantskiy Vestnik Povolzh'ya*. 2023;23(2):66-73. (In Russ.) doi: 10.55531/2072-2354.2023.23.2.66-73.  
Булгакова С. В., Курмаев Д. П., Тренева Е. В. и др. Саркопения у пациентов пожилого возраста с сахарным диабетом 2 типа: факторы риска. Аспирантский вестник Поволжья. 2023;23(2):66-73. doi: 10.55531/2072-2354.2023.23.2.66-73.
6. Pinedo-Villanueva R., Westbury L. D., Syddall H. E. et al. Health care costs associated with muscle weakness: a UK population-based estimate. *Calcif Tissue Int*. 2019;104:137-144. doi: 10.1007/s00223-018-0478-1.
7. Janssen I., Shepard D. S., Katzmarzyk P. T., Roubenoff R. The healthcare costs of sarcopenia in the United States. *J Am Geriatr Soc*. 2004;52:80-85. doi: 10.1111/j.1532-5415.2004.52014.x.
8. Safonova Yu.A., Zotkin E. G., Toroptsova N. V. Quality of life and fatigue in elderly patients with sarcopenia. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(6):41-47. (In Russ.) doi: 10.14412/1996-7012-2021-6-41-47.  
Сафонова Ю. А., Зоткин Е. Г., Торопцова Н. В. Качество жизни и синдром усталости у пожилых пациентов с саркопенией. Современная ревматология. 2021;15(6):41-47. doi: 10.14412/1996-7012-2021-6-41-47.
9. Ivannikova E. V., Dudinskaya E. N., Onuchina Yu. S. Muscle metabolism in older adults. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2022;(2):96-102. (In Russ.) doi: 10.37586/2686-8636-2-2022-96-102.  
Иванникова Е. В., Дудинская Е. Н., Онучина Ю. С. Метаболизм мышечной ткани у лиц пожилого возраста. Российский журнал гериатрической медицины. 2022;(2):96-102. doi: 10.37586/2686-8636-2-2022-96-102.
10. Samoilova Yu.G., Matveeva M. V., Khoroshunova E. A. et al. Predictive Diagnostics of Risk Factors for the Development of Sarcopenia in Early Patients with Type 2 Diabetes. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2024;14(1):52-62. (In Russ.) doi: 10.20514/2226-6704-2024-14-1-52-62.  
Самойлова Ю. Г., Матвеева М. В., Хорошунова Е. А. и др. Предиктивная диагностика факторов риска развития саркопении у пожилых пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Архивъ внутренней медицины. 2024;14(1):52-62. doi: 10.20514/2226-6704-2024-14-1-52-62.
11. Sharashkina N. V., Naumov A. V., Dudinskaya E. N. et al. Expert consensus: Diagnosis of osteoporosis and sarcopenia in elderly and senile patients (abridged version). *Therapy*. 2023;(10):7-20. (In Russ.) doi: 10.18565/therapy.2023.10.7-20.  
Шарашкина Н. В., Наумов А. В., Дудинская Е. Н. и др. Консенсус экспертов: диагностика остеопороза и саркопении у пациентов пожилого и старческого возраста (сокращенная версия) Терапия. 2023;(10):7-20. doi: 10.18565/therapy.2023.10.7-20.
12. Tsygankov D. A., Krivoshepa K. E., Tsygankova D. P. Ultrasound potential in sarcopenic obesity diagnosis: a literature review. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(3S):5345. (In Russ.) doi: 10.15829/1560-4071-2023-5345.  
Цыганков Д. А., Кривошапова К. Е., Цыганкова Д. П. Ультразвуковые возможности диагностики саркопенического ожирения. Российский кардиологический журнал. 2023;28(3S):5345. doi: 10.15829/1560-4071-2023-5345.
13. Berns S. A., Sheptulina A. F., Mamutova E. M. et al. Sarcopenic obesity: epidemiology, pathogenesis and diagnostic criteria. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(6):3576. (In Russ.) doi: 10.15829/1728-8800-2023-3576.  
Бернс С. А., Шептулина А. Ф., Мамутова Э. М. и др. Саркопеническое ожирение: эпидемиология, патогенез и особенности диагностики. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(6):3576. doi: 10.15829/1728-8800-2023-3576.
14. Safonova Yu.A., Toroptsova N. V. Frequency and risk factors of sarcopenia in the elderly people. *The Clinician*. 2022;16(2):40-47. (In Russ.) doi: 10.17650/1818-8338-2022-16-2-K661.  
Сафонова Ю. А., Торопцова Н. В. Частота и факторы риска саркопении у людей старших возрастных групп. Клиницист. 2022;16(2):40-47. doi: 10.17650/1818-8338-2022-16-2-K661.
15. Isaeva B. I., Alieva-Kharkharova K. M. Osteosarcopenia as a satellite of aging. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(9):130-136. (In Russ.) doi: 10.21518/ms2023-147.  
Исаева Б. И., Алиева-Хархарова К. М. Остеосаркопения как спутник старения. Медицинский совет. 2023;17(9):130-136. doi: 10.21518/ms2023-147.
16. Kurmaev D. P., Bulgakova S. V., Zakharova N. O. What is primary: frailty or sarcopenia? (literature review) *Advances in gerontology*. 2021;34(6):848-856. (In Russ.) doi: 10.34922/AE.2021.34.6.005.  
Курмаев Д. П., Булгакова С. В., Захарова Н. О. Что первично: старческая астения или саркопения? (обзор литературы). Успехи геронтологии. 2021;34(6):848-856. doi: 10.34922/AE.2021.34.6.005.
17. Bulgakova S. V., Kurmaev D. P., Silyutina M. V. et al. The contribution of the endocrine system to the development of osteoporosis in the elderly and senile (review). *Research Results in Biomedicine*. 2021;7(3):308-321. (In Russ.) doi: 10.18413/2658-6533-2021-7-3-0-9.  
Булгакова С. В., Курмаев Д. П., Силютин М. В. и др. Вклад эндокринной системы в развитие остеопороза у лиц пожилого и старческого возраста (обзор). Научные результаты биомедицинских исследований. 2021;7(3):308-321. doi: 10.18413/2658-6533-2021-7-3-0-9.
18. Tkacheva O. N., Kotovskaya Yu. V., Runikhina N. K. et al. Clinical guidelines on frailty. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2020;(1):11-46. (In Russ.) doi: 10.37586/2686-8636-1-2020-11-46.  
Ткачева О. Н., Котовская Ю. В., Рунихина Н. К. и др. Клинические рекомендации «Старческая астения». Российский журнал гериатрической медицины. 2020;(1):11-46. doi: 10.37586/2686-8636-1-2020-11-46.
19. Kurmaev D. P., Bulgakova S. V., Treneva E. V. et al. Nutritional support in a comprehensive program of prevention and treatment of sarcopenia. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2023;(1):29-38. (In Russ.) doi: 10.37586/2686-8636-1-2023-29-38.  
Курмаев Д. П., Булгакова С. В., Тренева Е. В. и др. Нутритивная поддержка в комплексной программе профилактики и лечения саркопении. Российский журнал гериатрической медицины. 2023;(1):29-38. doi: 10.37586/2686-8636-1-2023-29-38.
20. Kurmaev D. P., Bulgakova S. V., Treneva E. V. et al. Possibilities of using branched-chain amino acids for

- the treatment and prevention of sarcopenia in elderly and old patients (literature review). *Acta Biomedica Scientifica*. 2023;8(3):106–114. (In Russ.) doi: 10.29413/ABS.2023–8.3.11.
- Курмаев Д. П., Булгакова С. В., Тренева Е. В. и др. Возможности применения аминокислот с разветвленными боковыми цепями (BCAA) для лечения и профилактики саркопении у пациентов пожилого и старческого возраста (обзор литературы). *Acta Biomedica Scientifica*. 2023;8(3):106–114. doi: 10.29413/ABS.2023–8.3.11.
21. Prokopidis K., Giannos P., Katsikas Triantafyllidis K. et al. Effect of vitamin D monotherapy on indices of sarcopenia in community-dwelling older adults: a systematic review and meta-analysis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2022;13:1642–52. doi: 10.1002/jcsm.12976.
  22. Morley J. E. Diabetes and aging: epidemiologic overview. *Clin Geriatr Med*. 2008;24:395–405. doi: 10.1016/j.cger.2008.03.005.
  23. Massimino E., Izzo A., Riccardi G., Della P. G. The impact of glucose-lowering drugs on sarcopenia in type 2 diabetes: current evidence and underlying mechanisms. *Cells*. 2021;10:1958. doi: 10.3390/cells10081958.
  24. Ciciliot S., Rossi A. C., Dyar K. A. et al. Muscle type and fiber type specificity in muscle wasting. *Int J Biochem Cell Biol*. 2013;45:2191–2199. doi: 10.1016/j.biocel.2013.05.016.
  25. Larsson L., Degens H., Li M. et al. Sarcopenia: aging-related loss of muscle mass and function. *Physiol Rev*. 2019;99:427–511. doi: 10.1152/physrev.00061.2017.
  26. Kurmaev D. P., Bulgakova S. V., Treneva E. V. Sarcopenic obesity – a current problem of modern geriatrics. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2022;(4):228–235. (In Russ.) doi: 10.37586/2686–8636–4–2022–228–235.

Курмаев Д. П., Булгакова С. В., Тренева Е. В. Саркопеническое ожирение – актуальная проблема современной гериатрии. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2022;(4):228–235. doi: 10.37586/2686–8636–4–2022–228–235.

  27. Chiu C. Y., Yang R. S., Sheu M. L. et al. Advanced glycation end-products induce skeletal muscle atrophy and dysfunction in diabetic mice via a RAGE-mediated, AMPK-down-regulated, Akt pathway. *J Pathol*. 2016;238:470–482. doi: 10.1002/path.4674.
  28. Camporez J. P. G., Petersen M. C., Abudukadier A., Shulman G. I. Anti-myostatin antibody increases muscle mass and strength and improves insulin sensitivity in old mice. *Proc Natl Acad Sci*. 2016;113:2212–2217. doi: 10.1073/pnas.1525795113.
  29. Abdulla H., Smith K., Atherton P. J., Idris I. Role of insulin in the regulation of human skeletal muscle protein synthesis and breakdown: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2015;59:44–55. doi: 10.1007/s00125–015–3751–0.
  30. Fujita S., Rasmussen B. B., Cadenas J. G. et al. Effect of insulin on human skeletal muscle protein synthesis is modulated by insulin-induced changes in muscle blood flow and amino acid availability. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2006;291: E745–754. doi: 10.1152/ajpendo.00271.2005.
  31. Meex R. C., Blaak E. E., van Loon L. J. C. Lipotoxicity plays a key role in the development of both insulin resistance and muscle atrophy in patients with type 2 diabetes. *Obes Rev*. 2019;20:1205–1217. doi: 10.1111/obr.12862.
  32. DrFronzo R., Fleming G. A., Chen K., Bicsak T. A. Metformin-associated lactic acidosis: current perspectives on causes and risk. *Metabolism*. 2016;65:20–9. doi: 10.1016/j.metabol.2015.10.014.
  33. McCreight L. J., Mari A., Coppin L. et al. Metformin increases fasting glucose clearance and endogenous glucose production in non-diabetic individuals. *Diabetologia*. 2020;63:444–447. doi: 10.1007/s00125–019–05042–1.
  34. Kane D. A., Anderson E. J., Price J. W. et al. Metformin selectively attenuates mitochondrial H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> emission without affecting respiratory capacity in skeletal muscle of obese rats. *Free Radic Biol Med*. 2010;49:1082–1087. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2010.06.022.
  35. Hardie D. G. AMPK: positive and negative regulation, and its role in whole-body energy homeostasis. *Curr Opin Cell Biol*. 2015;33:1–7. doi: 10.1016/jceb.2014.09.004.
  36. Saxton R. A., Sabatini D. M. mTOR signaling in growth, metabolism, and disease. *Cell*. 2017;168:960–976. doi: 10.1016/j.cell.2017.02.004.
  37. Joseph G. A., Wang S. X., Jacobs C. E. et al. Partial inhibition of mTORC1 in aged rats counteracts the decline in muscle mass and reverses molecular signaling associated with sarcopenia. *Mol Cell Biol*. 2019;39(19): e00141–e219. doi: 10.1128/MCB.00141–19.
  38. Gormsen L. C., Sundelin E. I., Jensen J. B. et al. In vivo imaging of human 11C-metformin in peripheral organs: dosimetry, biodistribution, and kinetic analyses. *J Nucl Med*. 2016;57:1920–1926. doi: 10.2967/jnumed.116.177774.
  39. Gu J., Ye S., Wang S. et al. Metformin inhibits nuclear factor-κB activation and inflammatory cytokines expression induced by high glucose via adenosine monophosphate-activated protein kinase activation in rat glomerular mesangial cells in vitro. *Chin Med J*. 2014;127:1755–1760. doi: 10.3760/cma.j.issn.0366–6999.20132781.
  40. Fielder E., Wan T., Alimohammadiha G. et al. Short senolytic or senostatic interventions rescue progression of radiation-induced frailty and premature ageing in mice. *Elife*. 2022;11: e75492. doi: 10.7554/eLife.75492.
  41. Lyu Q., Wen Y., He B. et al. The ameliorating effects of metformin on disarrangement ongoing in gastrocnemius muscle of sarcopenic and obese sarcopenic mice. *Biochim Biophys Acta*. 2022;1868:166508. doi: 10.1016/j.bbadis.2022.166508.
  42. Kang M. J., Moon J. W., Lee J. O. et al. Metformin induces muscle atrophy by transcriptional regulation of myostatin via HDAC6 and FoxO3a. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2022;13:605–620. doi: 10.1002/jcsm.12833.
  43. Lee C. G., Schwartz A. V., Yaffe K. et al. Changes in physical performance in older women according to presence and treatment of diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc*. 2013;61:1872–1878. doi: 10.1111/jgs.12502.
  44. Perera S., Mody S. H., Woodman R. C., Studenski S. A. Meaningful change and responsiveness in common physical performance measures in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2006;54:743–749. doi: 10.1111/j.1532–5415.2006.00701.x.
  45. Walton R. G., Dungan C. M., Long D. E. et al. Metformin blunts muscle hypertrophy in response to progressive resistance exercise training in older adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial: the MASTERS trial. *Aging Cell*. 2019;18: e13039. doi: 10.1111/acer.13039.
  46. Kosareva O. V., Bulgakova S. V., Dolgikh Yu. A. et al. Modern approach to the prevention of type 2 diabetes in the elderly. *Advances in Gerontology*. 2023;36(4):547–554. (In Russ.) doi: 10.34922/AE.2023.36.4.013.

Косарева О. В., Булгакова С. В., Долгих Ю. А. и др. Современный подход к профилактике сахарного диабета 2-го типа у пожилых. *Успехи геронтологии*. 2023;36(4):547–554. doi: 10.34922/AE.2023.36.4.013.

  47. Nichols C. G. Personalised therapeutics for KATP-dependent pathologies. *Ann Rev Pharmacol Toxicol*. 2023;63:541–563. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-051921–123023.

48. Tricarico D., Selvaggi M., Passantino G. et al. ATP sensitive potassium channels in the skeletal muscle function: involvement of the KCNJ11(Kir6.2) gene in the determination of mechanical Warner Bratzer shear force. *Front Physiol.* 2016;7:167. doi: 10.3389/fphys.2016.00167.
49. Mesinovic J., Scott D., Seibel M. J. et al. Risk factors for incident falls and fractures in older men with and without type 2 diabetes mellitus: the Concord Health and Ageing in Men Project. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2021;76:1090–1100. doi: 10.1093/gerona/glab062.
50. Schoonjans K., Auwerx J. Thiazolidinediones: an update. *Lancet.* 2000;355:1008–1010. doi: 10.1016/S0140-6736(00)90002-3.
51. Bajaj M., Baig R., Suraamornkul S. et al. Effects of pioglitazone on intramyocellular fat metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:1916–1923. doi: 10.1210/jc.2009-0911.
52. Sanchis-Gomar F., Pareja-Galeano H., Martinez-Bello V.E. PPAR-gamma agonist pioglitazone does not enhance performance in mice. *Drug Test Anal.* 2014;6:922–929. doi: 10.1002/dta.1587.
53. Fiorentino T. V., Monroy A., Kamath S. et al. Pioglitazone corrects dysregulation of skeletal muscle mitochondrial proteins involved in ATP synthesis in type 2 diabetes. *Metabolism.* 2021;114:154416. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154416.
54. Bajpeyi S., Pasarica M., Conley K. E. et al. Pioglitazone-induced improvements in insulin sensitivity occur without concomitant changes in muscle mitochondrial function. *Metabolism.* 2017;69:24–32. doi: 10.1016/j.metabol.2016.11.016.
55. Marsh A. P., Shea M. K., Vance Locke R. M. et al. Resistance training and pioglitazone lead to improvements in muscle power during voluntary weight loss in older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2013;68:828–836. doi: 10.1093/gerona/gls258.
56. Mathieu-Costello O., Kong A., Ciaraldi T. P. et al. Regulation of skeletal muscle morphology in type 2 diabetic subjects by troglitazone and metformin: relationship to glucose disposal. *Metabolism.* 2003;52:540–546. doi: 10.1053/meta.2002.50108.
57. Liao H. W., Saver J. L., Wu Y. L. et al. Pioglitazone and cardiovascular outcomes in patients with insulin resistance, pre-diabetes and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2017;7: e013927. doi: 10.1136/bmjopen-2016-013927.
58. Nauck M. A., Meier J. J. Incretin hormones: their role in health and disease. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(Suppl 1):5–21. doi: 10.1111/dom.13129.
59. Sargeant J. A., Henson J., King J. A. et al. A review of the effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on lean body mass in humans. *Endocrinol Metab.* 2019;34:247–262. doi: 10.3803/EnM.2019.34.3.247.
60. Pi-Sunyer X., Astrup A., Fujioka K. et al. A randomized, controlled trial of 30 mg of liraglutide in weight management. *N Engl J Med.* 2015;373:11–22. doi: 10.1056/NEJMoa1411892.
61. Liu Y., Xu F., Jiang P. Effect of sitagliptin on expression of skeletal muscle peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  coactivator-1  $\alpha$  and irisin in a rat model of type 2 diabetes mellitus. *J Int Med Res.* 2020;48:300060519885569. doi: 10.1177/0300060519885569.
62. Rizzo M. R., Barbieri M., Fava I. et al. Sarcopenia in elderly diabetic patients: role of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors. *J Am Med Dir Assoc.* 2016;17:896–901. doi: 10.1016/j.jamda.2016.04.016.
63. Bouchi R., Fukuda T., Takeuchi T. et al. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors attenuates the decline of skeletal muscle mass in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2018;34: e2957. doi: 10.1002/dmrr.2957.
64. Tarapues M., Cereza G., Figueras A. Association of musculoskeletal complaints and gliptin use: review of spontaneous reports. *Pharmacoevidemiol Drug Saf.* 2013;22:1115–1118. doi: 10.1002/pds.3503.
65. Hsia D. S., Grove O., Cefalu W. T. An update on SGLT2 inhibitors for the treatment of diabetes mellitus. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2017;24:73–79. doi: 10.1097/MED.0000000000000311.
66. El Mahdy M. K., Helal M. G., Ebrahim T. M. Potential anti-inflammatory effect of dapagliflozin in HCHF diet-induced fatty liver degeneration through inhibition of TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , and IL-18 in rat liver. *Int Immunopharmacol.* 2020;86:106730. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106730.
67. Naznin F., Sakoda H., Okada T. et al. Canagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, attenuates obesity-induced inflammation in the nodose ganglion, hypothalamus, and skeletal muscle of mice. *Eur J Pharmacol.* 2017;794:37–44. doi: 10.1016/j.ejphar.2016.11.028.
68. Bamba R., Okamura T., Hashimoto Y. et al. Extracellular lipidome change by an SGLT2 inhibitor, luseogliflozin, contributes to prevent skeletal muscle atrophy in db/db mice. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2022;13:574–588. doi: 10.1002/jcsm.12814.
69. Yabe D., Shiki K., Suzaki K. et al. Rationale and design of the EMPA-ELDERLY trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled, 52-week clinical trial of the efficacy and safety of the sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor empagliflozin in elderly Japanese patients with type 2 diabetes. *BMJ Open.* 2021;11: e045844. doi: 10.1136/bmjopen-2020-045844.
70. Guo Z., Wang L., Yu J. et al. The role of SGLT-2 inhibitors on health-related quality of life, exercise capacity, and volume depletion in patients with chronic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Clin Pharm.* 2023. doi: 10.1007/s11096-022-01504-6.
71. Bulgakova S. V., Saverskaya E. N., Sharonova L. A. et al. Biosimilar of analogue of insulin glargine: proven safety, effectiveness, interchangeability. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2022;(23):207–214. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-23-207-214.
72. Булгакова С. В., Саверская Е. Н., Шаронова Л. А. и др. Биосимильяр аналога инсулина гларгин: доказанная безопасность, эффективность, взаимозаменяемость. *Медицинский Совет.* 2022;(23):207–214. doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-23-207-214.
72. Pereira S., Marliss E. B., Morais J. A. et al. Insulin resistance of protein metabolism in type 2 diabetes. *Diabetes.* 2008;57:56–63. doi: 10.2337/db07-0887
73. Sugimoto K., Ikegami H., Takata Y. et al. Glycemic control and insulin improve muscle mass and gait speed in type 2 diabetes: the MUSCLES-DM study. *J Am Med Dir Assoc.* 2021;22:834–838.e1. doi: 10.1016/j.jamda.2020.11.003.
74. Ferrari U., Then C., Rottenkolber M. et al. Longitudinal association of type 2 diabetes and insulin therapy with muscle parameters in the KORA-Age study. *Acta Diabetol.* 2020;57:1057–63. doi: 10.1007/s00592-020-01523-7.
75. Gin H., Rigalleau V., Perlemoine C. Insulin therapy and body weight, body composition and muscular strength in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Nutr Metab.* 2010;2010:340570. doi: 10.1155/2010/340570.
76. Rosenfalck A. M., Almdal T., Hilsted J., Madsbad S. Body composition in adults with Type 1 diabetes at onset and during the first year of insulin therapy. *Diabet Med.* 2002;19:417–23. doi: 10.1046/j.1464-5491.2002.00702.x.