

Article/Review

Kardiorenometabolik sindromda glp-1 retseptori agonistlarining qo'llanilishi

E. Nomozov ^{*1}, N.Z. Srojidinova ¹ 

¹ Kardiometabolik buzilishlar va endokrinologiya bo'limi, Respublika ixtisoslashtirilgan ilmiy-amaliy kardiologiya tibbiyot markazi, Toshkent, 100052, O'zbekiston

nomozov010904@gmail.com (E.N.), nigora5505@gmail.com (N.S.)

* Correspondence: nomozov010904@gmail.com; Tel.: +998 91 9983009 (E.N.)

Annotatsiya: Kardiorenometabolik sindrom (KRMS) - zamonaviy tibbiyotning eng muhim muammlaridan biri bo'lib, global miqyosda kasallanish va o'limning yetakchi sabablaridan hisoblanadi. So'nggi besh yil ichida o'tkazilgan yirik randomizatsiyalangan tadqiqotlar -SELECT (2023), FLOW (2024) va STEP-HFpEF (2023) - GLP-1 retseptor agonistlari (GLP-1 RA), xususan semaglutidning yurak-qon tomir va buyrakni himoya qilish mexanizmlari haqida fundamental yangi ma'lumotlarni taqdim etdi. GLP-1 RA larning ta'siri glikemik nazoratdan tashqariga chiqib, endotelial disfunktsiya, oksidlovchi stress, NF- κ B bog'liq yallig'lanish, RAAS faollashuvi, intraglomerulyar giperfiltratsiya va visseral adipozitetni nishonga oluvchi ko'p komponentli biologik tizimni qamrab oladi. Mavjud klinik va mexanistik dalillar bu sinf preparatlarini kelajakda KRMS boshqaruvining asosiy ustunlaridan biri sifatida ko'rish uchun yetarli asos beradi.

Kalit so'zlar: GLP-1 retseptor agonistlari, semaglutid, kardioproteksiya, renoproteksiya, endotelial disfunktsiya, oksidlovchi stress, tubuloglomerulyar qayta aloqa, kardiorenometabolik sindrom, SELECT, FLOW, STEP-HFpEF.

Application of GLP-1 Receptor Agonists in Cardiorenometabolic Syndrome

Eldorbek Nomozov ^{*1}, Nigora Z.Srojidinova ¹ 

¹ Department of Cardiometabolic Disorders and Endocrinology, Republican Specialized Scientific-Practical Medical Center of Cardiology, Tashkent 100052, Uzbekistan

nomozov010904@gmail.com (E.N.), nigora5505@gmail.com (N.S.)

Iqtibos: E. Nomozov, N.Z. Srojidinova.

Kardiorenometabolik sindromda glp-1 retseptori agonistlarining qo'llanilishi.

2026, 3, 1, 10.

<https://doi.org/10.70626/cardiouz-2026-3-00082>

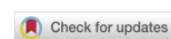
Olingan: 23.01.2026

Tuzatilgan: 26.01.2026

Qabul qilingan: 25.02.2026

Nashr qilingan: 30.03.2026

Copyright:



Abstract:

Cardiorenometabolic syndrome (CRMS) is one of the most important challenges in modern medicine and is considered a leading cause of morbidity and mortality worldwide. Major randomized clinical trials conducted over the past five years — SELECT (2023), FLOW (2024), and STEP-HFpEF (2023) — have provided fundamentally new insights into the cardiovascular and renal protective mechanisms of GLP-1 receptor agonists (GLP-1 RAs), particularly semaglutide. The effects of GLP-1 RAs extend beyond glycemic control and involve a multifaceted biological network targeting endothelial dysfunction, oxidative stress, NF- κ B-mediated inflammation, activation of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), intraglomerular hyperfiltration, and visceral adiposity. Current clinical and mechanistic evidence provides sufficient rationale to consider this drug class as one of the key pillars of future CRMS management.

Keywords: GLP-1 receptor agonists, semaglutide, cardioprotection, renoprotection, endothelial dysfunction, oxidative stress, tubuloglomerular feedback, cardiorenometabolic syndrome, SELECT, FLOW, STEP-HFpEF.

Kirish

Yurak-qon tomir kasalliklari, surunkali buyrak kasalligi (SBK) va metabolik buzilishlar uzoq vaqt davomida bir-biridan mustaqil nozologiyalar sifatida talqin qilib kelingan. Biroq 2023-yilda Amerika Yurak Assotsiatsiyasi (AHA) e'lon qilgan prezidentlik maslahatida bu uchlik yagona kardiovaskulyar-reno-metabolik sindrom (KRMS) sifatida rasmiy tarzda qayta belgilandi [1]. Ushbu kontsepsiya metabolik disfunktsiyadan SBK orqali yurak-qon tomir kasalliklariga uzluksiz o'tish jarayonini ko'rsatib, yangi terapevtik yo'nalish uchun zamin yaratdi [2].

Muammoning dolzarbligi uning misli ko'rilmagan epidemiologik ko'lam bilan belgilanadi. Amerika Qo'shma Shtatlarida o'tkazilgan NHANES asosidagi tahlilga ko'ra kattalar aholisining deyarli 90% i KRMSning kamida 1-bosqichi mezonlariga javob beradi, 15% i esa kasallikning ilg'or (3-4) bosqichlarida bo'lib, bu ulushlar 2011–2020-yillar oralig'ida yaxshilanmagan [27]. Sindromni tashkil etuvchi har bir komponentning yuki tobora og'irlashib bormoqda. Xalqaro Diabet Federatsiyasi (IDF) Diabet Atlasining 2025-yilgi 11-nashriga ko'ra dunyoda 589 million kattalar — har 9 kishidan biri ($\approx 11\%$) — qandli diabet bilan yashaydi; bu raqam 2050-yilga borib taxminan 853 millionga (46% o'sish) yetishi prognoz qilinmoqda, holatlarning 90% dan ortig'i esa 2-tip diabetga to'g'ri keladi [28].

Surunkali buyrak kasalligining global yuki ham xuddi shunday keskin tendensiyani aks ettiradi. GBD 2023 tizimli tahlilida 2023-yilda 20 yoshdan oshgan 788 million kishida SBK aniqlangan bo'lib, bu 1990-yildagi 378 millionga nisbatan ikki baravardan ortiqdir; SBK global o'lim sabablari ichida 9-o'rinni egallaydi va dunyodagi kardiovaskulyar o'limlarning qariyb 12% i buyrak funksiyasi buzilishi bilan bog'liq bo'lib, bu omillar orasida diabet asosiy sabab hisoblanadi [29]. O'zbekiston ushbu global tendensiyadan chetda emas: mamlakatda o'tkazilgan epidemiologik skrininglar 2-tip diabet va semizlikning yuqori tarqalishini ko'rsatdi. Kattalar populyatsiyasining taxminan uchdan biri ortiqcha vaznga, beshdan biridan ko'prog'i esa semizlikka ega bo'lib, qandli diabetning haqiqiy tarqalishi dispanser hisobidagi ko'rsatkichlardan bir necha barobar yuqori ekanligi qayd etildi [30]. Bunday manzara KRMSni alohida nozologiyalar yig'indisi sifatida emas, balki yagona uzluksiz patofiziologik zanjir sifatida boshqarishni va bu zanjirning bir necha bo'g'iniga bir vaqtda ta'sir qila oladigan terapevtik vositalarni izlashni dolzarb ilmiy-amaliy vazifaga aylantiradi.

GLP-1 retseptor agonistlari (GLP-1 RA) ilk bor 2005-yilda qandli diabetni davolash uchun tasdiqlangan bo'lsa-da, so'nggi o'n yil ichida ularning klinik foydasi glikemik chegaradan ancha oshib ketdi. 2016-yilda SUSTAIN-6 tadqiqotida semaglutidning kardiovaskulyar xavfni kamaytirishi ko'rsatildi [3], so'ngra 2021–2024-yillarda bir qator yirik randomizatsiyalangan tadqiqotlar bu sinfning kardiorrenal foydasi har qanday glikemik effektdan mustaqil ekanligini isbotladi. Bu evolyutsiya GLP-1 RA larni KRMS patogenezining ko'p komponentli mexanizmlariga bevosita ta'sir qiluvchi dori sifatida pozitsiyalashga imkon berdi [4,5].

Ushbu sharhning maqsadi - 2016–2026-yillarda yuqori indeksli jurnallarda chop etilgan asosiy klinik tadqiqotlar va meta-tahlillar asosida GLP-1 retseptorining KRMS patogenezidagi o'rnini, semaglutidning kardio- va renoprotektiv ta'sir mexanizmlarini hamda ularning klinik dalillari va amaliy ahamiyatini tizimli tarzda tahlil qilishdir.

GLP-1 RETSEPTORINING KRMS PATOGENEZIDAGI O'RNI

GLP-1 ning fiziologik roli va retseptorning tarqalishi

Glyukagonga o'xshash peptid-1 (GLP-1) - ingichka ichakdagi L-hujayralar tomonidan sintez qilinadigan 30 aminokislotali inkretin gormondir. L-hujayralar asosan yeyunum, ileum va yo'g'on ichak proksimal qismlarida joylashgan bo'lib, oziq moddalarning bevosita ta'siri hamda neyroendokrin signallar orqali faollashadi. GLP-1 sekretsiasini uzoq zanjirli yog' kislotalari (GPR119 va GPR120 retseptorlari orqali), aminokislotalar, fermentatsiya mahsulotlari (qisqa zanjirli yog' kislotalari - asetat, propionat, butirrat) va o't kislotalari (TGR5 retseptori orqali) rag'batlantiradi [6]. Vagovagal refleks va enterik neyronlar ham sekretsiyada muhim rol o'ynaydi: oldingi ichak sekretsiyasi signali vagal afferentlar orqali miya poyasiga uzatiladi va vagal efferentlar orqali distal L-hujayralar faollashadi.

GLP-1 retseptori (GLP-1R) - 7-transmembranli G-oqsil bilan bog'lanuvchi retseptor (GPCR) bo'lib, Gs-oqsil bilan juftlashgan holda adenilat siklazani faollashtiradi. GLP-1R ning to'qima taqsimoti juda keng: me'da osti bezi beta-hujayralari (insulin sekretsiyasi), alfa-hujayralar (glukagon

inhibitsiyasi), yurak (kardiomiotsitlar, SA-tugun, endoteliy), buyrak (proksimal naycha epiteliy, mezangial hujayralar, podotsitlar), markaziy nerv tizimi (area postrema, nucleus tractus solitarius, gipotalamus), o'pka, jigar, oshqozon-ichak hamda immun hujayralar (makrofaglar, dendrit hujayralar) [6]. Aynan shu keng taqsimot GLP-1 RA larning ko'p organli pleiotrop ta'sirlarini va ularning KRMS zanjirining turli bo'g'inlariga bir vaqtda ta'sir qila olishini izohlaydi.

Hujayraviy darajada GLP-1R faollashganda Gs oqsili adenilat siklazani stimullaydi va hujayra ichidagi cAMP konsentratsiyasi oshadi. Bu ikki asosiy yo'lni yoqadi. Birinchisi -PKA (protein kinaza A) yo'li: beta-hujayralarda PKA K(ATP) kanallarini yopib insulin ekzositozini boshlaydi, endotelial hujayralarda eNOS ni Ser-1177 da fosforlab NO hosil bo'lishini oshiradi, proksimal naycha hujayralarida esa NHE3 ni fosforlab Na^+ reabsorbsiyasini kamaytiradi. Ikkinchisi — Epac (cAMP tomonidan bevosita faollashtiriluvchi almashuv oqsili) yo'li: Epac1/Epac2 Rap1 GTPazani PKA dan mustaqil ravishda faollashtirib, insulin sekretsiasini potentsialaydi va anti-aterosklerotik ta'sir ko'rsatadi. Bundan tashqari GLP-1R PI3K/Akt, MAPK/ERK va β -arrestin yo'llarini ham faollashtiradi; oxirgisi retseptor internalizatsiyasi va barqaror farmakologik ta'sirlarni boshqaradi [6].

Endotelial disfunktsiya — KRMS patogenezining markaziy bo'g'ini

Endotelial disfunktsiya KRMS patogenezining eng erta namoyon bo'ladigan bosqichi bo'lib, klinik aterosklerotik kasallikdan o'n yillar oldin boshlanadi. Sog'lom endoteliy NO, prostatsiklin (PGI_2) va boshqa vazodilatorlarni ajratib qon tomir tonusini, leykotsit-endoteliy o'zaro ta'sirini hamda tromboz-fibrinoliz muvozanatini boshqaradi. Visseral semizlik va insulin rezistentligi sharoitida bu funktsiya izdan chiqadi. Birinchidan, erkin yog' kislotalari va giperglisemiya mitoxondrial zanjirda elektron oqishi orqali ortiqcha superoksid ($\text{O}_2^{\bullet-}$) hosil qiladi, bu BH4 (tetragidrobiopterin) ni oksidlab BH2 ga aylantiradi; natijada eNOS ajraladi (uncoupling) va NO o'rniga $\text{O}_2^{\bullet-}$ ishlab chiqaradi. Ikkinchidan, adipoz to'qimadan ajraladigan TNF- α , IL-6 va leptin PI3K/Akt/eNOS yo'lini bloklaydi, MAPK/ERK yo'li esa faol qolib ET-1 vazokonstriksiyasi va PAI-1 trombogenezini kuchaytiradi. Uchinchidan, protein kinaza C (PKC) ning AGE va DAG orqali faollashishi NF- κ B ni mustaqil ravishda yoqadi va superoksid hosil bo'lishini oshiradi [8].

Aynan shu nuqtada GLP-1R o'zining patogenetik o'rnini namoyon qiladi: u endoteliyda, kardiomiotsitlarda, proksimal naycha va podotsitlarda to'g'ridan-to'g'ri ekspressiya qilingani uchun GLP-1 RA lar yuqorida sanab o'tilgan zararli kaskadlarni — eNOS ajralishi, NF- κ B faollashuvi, oksidlovchi stress va RAAS giperaktivatsiyasini — bir vaqtning o'zida bir necha bo'g'inda to'xtata oladi. Shu tariqa GLP-1 retseptori KRMS kontinuumida yagona molekulyar tugun vazifasini bajaradi, bu esa keyingi bo'limda batafsil ko'rib chiqiladigan ko'p organli protektiv ta'sirning biologik asosini tashkil etadi [4,5,8].

GLP-1 RA SEMAGLUTIDNING TA'SIR MEXANIZMI

Semaglutidning farmakologik xususiyatlari

Endogen GLP-1 ning yarim yashash davri juda qisqa - atigi 1–2 daqiqa. Bu parchalanish asosan dipeptidil peptidaza-4 (DPP-4) fermenti tomonidan amalga oshiriladi: DPP-4 GLP-1 ning N-terminusidan ikkinchi aminokislotani (Ala^2) ajratib, uni biologik nofaol GLP-1(9–36) amidiga aylantiradi; qisman neyral peptidaza va buyrak filtratsiyasi ham eliminatsiyaga hissa qo'shadi. Shu sababli klinik amaliyot uchun DPP-4 ga chidamli, yarim yashash davri uzaytirilgan analoglar yaratilgan [7]. Semaglutid bu sinfda 18-o'rin aminokislotaning o'zgartirilishi ($\text{Ala} \rightarrow \text{Aib}$) va C-18 yog' kislotasi linker orqali albuminga kuchli bog'lanishi tufayli $T_{1/2} \approx 165$ soatga ega bo'lib, haftada bir marta yuborish imkonini beradi [7]. Aynan shu uzaygan ekspozitsiya semaglutidning quyida bayon etiladigan barqaror kardio- va renoprotektiv ta'sirlari uchun farmakologik asos bo'lib xizmat qiladi.

Kardioprotektiv mexanizmlar

Endotelial himoya va eNOS–NO o'qi. GLP-1 RA lar ajragan eNOS ni bir necha mexanizm orqali tiklaydi: PKA va Akt eNOS ni Ser-1177 da fosforlab faollashtiradi; DDAH (dimetilarginin dimetilaminohidrolaza) faollashishi orqali endogen eNOS inhibitori ADMA darajasini kamaytiradi; Nrf2/GCH1 yo'li BH4 biosintezini rag'batlantirib BH4/BH2 nisbatini tiklaydi [8]. Natijada NO biologik faolligi oshadi, vazomotor funktsiya yaxshilanadi, trombositlar agregatsiyasi va leykotsitlar adgeziyasi kamayadi.

Aterosklerozga qarshi ta'sir. GLP-1 RA lar NF- κ B faolligini pasaytirib VCAM-1, ICAM-1 va E-selektin adgeziya molekulalari hamda MCP-1 ekspressiyasini kamaytiradi va monosit-endoteliy yopishishini inhiye qiladi. Makrofaglarda ABCA1 va ABCG1 testkari xolesterin transporterlarini oshirib xolesterin effluksini kuchaytiradi, SR-A va CD36 tozalovchi retseptorlar faolligini pasaytirib ox-LDL yutilishini kamaytiradi - natijada ko'pik hujayra hosil bo'lishi susayadi. Matriks metalloproteinazalar (MMP-9, MMP-2) faolligining kamayishi esa fibroz qopqoqni mustahkamlab plak rupturasining oldini oladi [9].

Yallig'lanish kaskadlarining inhibitsiyasi. NF- κ B - ateroskleroz, diabetik nefropatiya va yurak yetishmovchiligi patogenezdagi markaziy transkripsiya faktori. GLP-1 RA lar cAMP/PKA yo'li orqali IKK β faolligini pasaytirib I κ B α parchalanishini va NF- κ B ning yadroga translokatsiyasini sekinlashtiradi, bu klinik jihatdan CRP, IL-6 va fibrinogen darajalarining pasayishida namoyon bo'ladi [8,9]. Bundan tashqari GLP-1 RA lar cAMP ko'payishi orqali NLRP3 inflammasoma yig'ilishi va ASC rekrutatsiyasini inhiye qilib, kaspaza-1 faollashuvi va IL-1 β /IL-18 ajralishini bloklaydi [9].

Mitoxondrial himoya va avtonom modulyatsiya. GLP-1 RA lar PI3K/Akt yo'li orqali Bad oqsilini fosforlab Bcl-2/Bcl-xL ni ozod qiladi va PGC-1 α ekspressiyasini oshirib mitoxondrial funktsiya hamda ATP ishlab chiqarishni saqlaydi - bu ishemiya-reperfuziya shikastiga qarshi himoyada muhim [4,5]. Avtonom darajada GLP-1 RA lar simpatik tonusni pasaytirib parasimpatik faollikni oshiradi, sistolik bosimni o'rtacha 2-4 mmHg ga tushiradi va barorefleks sezuvchanligini yaxshilaydi; SELECT va FLOW tadqiqotlarida yurak tezligining biroz oshishi klinik ahamiyatga ega bo'lmadi [4].

Koronar mikrovaskulyar funktsiya. GLP-1 RA lar epikardial yog' to'qimasi massasini kamaytiradi (SELECT va STEP-HFpEF da MRI bilan tasdiqlangan), NO faolligini tiklash orqali arteriolar tonusni pasaytiradi, miokard kislorod iste'molini qisqartiradi va koronar mikrovaskulyar zaxirani yaxshilaydi [22].

Renoprotektiv mexanizmlar

Tubuloglomerulyar qayta aloqa va NHE3. Proksimal naychanning apikal membranasidagi NHE3 filtrlangan natriyning 60-70% ini reabsorbsiya qiladi. GLP-1R faollashganda PKA NHE3 ni Ser-552 va Ser-605 o'rinlarida fosforlaydi, bu uni apikal membradan endosomaga internalizatsiya qiladi va Na⁺ reabsorbsiyasi kamayadi. Natriyning macula densa ga ko'proq yetib borishi tubuloglomerulyar qayta aloqa (TGF) orqali adenozin vositasida afferent arteriolani toraytiradi, intraglomerulyar bosimni pasaytiradi va giperfiltratsiyani bartaraf etadi; uzoq muddatda bu albuminuriyani kamaytiradi va glomeruloskleroz rivojini sekinlashtiradi [10,11].

Intrarenal RAAS modulyatsiyasi. Diabetik buyrakda proksimal naycha angiotensinogen, renin va ACE ekspressiyasini oshirib mahalliy angiotenzin II (AngII) ni ko'paytiradi, bu efferent arteriola vazokonstriksiyasi va intraglomerulyar giperfiltratsiyaga olib keladi. GLP-1 RA lar angiotensinogen va ACE ekspressiyasini pasaytirib mahalliy AngII ni kamaytiradi, intraglomerulyar bosimni normallashtiradi; AngII kamayishi TGF- β 1 sekretsiyasi va NADPH oksidaza (NOX4) faolligini ham inhiye qiladi - bular buyrakdagi fibroz va oksidlovchi stressning asosiy manbalaridir [11,12].

Glomerulyar baryer va antifibrotik ta'sir. GLP-1 RA lar podotsitlarda Akt/PI3K yo'lini faollashtirib nephrin va podotsin ekspressiyasini saqlaydi, ROS ni kamaytirib aktin sitoskeleti barqarorligini tiklaydi va apoptozni pasaytiradi; mezangial hujayralarda proliferatsiya va ekstratsellyulyar matritsa sintezini inhiye qiladi [12]. Antioksidant Nrf2/HO-1 yo'lining faollashishi SOD2, katalaza va glutation peroksidaza genlarini yoqib buyrak hujayralarini oksidlovchi stressdan himoya qiladi, NF- κ B inhibitsiyasi esa MCP-1, ICAM-1 va IL-6 ni kamaytirib interstitsial leykotsit infiltratsiyasi va tubulointerstitsial fibrozni susaytiradi [11,12].

SGLT-2 inhibitorlari bilan o'zaro to'ldiruvchanlik. SGLT-2 inhibitorlari proksimal naychanning S1 segmentida Na⁺/glyukoza reabsorbsiyasini bloklay TGF ni faollashtiradi, GLP-1 RA lar esa undan pastroqda - S3 segmentda - NHE3 orqali ta'sir qiladi. Shu sababli ikkala sinf kombinatsiyasi TGF ni ikkita mustaqil yo'l orqali faollashtirib additivdan kuchliroq renal himoya beradi; bu FLOW tadqiqotining subgrup tahlilida SGLT-2 bilan birga qo'llashda foydaning saqlanishi natijasi bilan uyg'unidir [11,26].

Sistemali yallig'lanish va epigenetik mexanizmlar

GLP-1 RA lar ta'sirida klinik kuzatiladigan yallig'lanish o'zgarishlariga oid meta-tahlilda hsCRP o'rtacha -0.82 mg/L ga (95% CI -1.23 dan -0.41 gacha) kamaydi, IL-6 darajasi pasaydi,

antiinflatator adipokin adiponektin esa oshdi [21]. Bu o'zgarishlarning vazn yo'qotishdan qisman mustaqil ekanligini diabetisiz SELECT populyatsiyasidagi natijalar qo'llab-quvvatlaydi. Epigenetik darajada GLP-1 RA lar H3K9 demetilaza faolligini oshirib va DNMT3b ekspressiyasini modulyatsiya qilib NF- κ B ning p65 ga bog'liq genlarida ateroprotektor holatni tiklaydi, SOD2 promoterining gipermetillanishini oldini oladi va miR-34a ni pasaytirib SIRT1 orqali p65 deasetillanishini kuchaytiradi - bu "metabolik xotira" fenomeniga qarshi ta'sir mexanizmini izohlaydi [8].

KLINIK TADQIQOTLAR

SUSTAIN-6 va dastlabki kardiovaskulyar natija tadqiqotlari (2016–2021)

Semaglutidning kardiohimoyaviy potentsiali ilk bor SUSTAIN-6 tadqiqotida namoyish etildi: yuqori kardiovaskulyar xavfli 2-tip qandli diabet (T2D) bemorlarda ikki yillik kuzatuv davomida semaglutid birlamchi kompozit nuqtani (kardiovaskulyar o'lim, nofatal MI, nofatal insult) 26% ga kamaytirdi (HR 0.74; 95% CI 0.58–0.95; $p < 0.001$) [3]. Bu signal 2021-yilda 8 ta CVOTni qamragan meta-tahlilda GLP-1 RA sinfi uchun MACE bo'yicha umumiy HR 0.86 (95% CI 0.79–0.94) bilan tasdiqlandi [13].

SELECT (2023): nondiabetik populyatsiyadagi burilish nuqtasi

SELECT tadqiqoti 2023-yilda NEJM da chop etilib sohadagi paradigmani tubdan o'zgartirdi [14]. Unda ortiqcha vazn yoki semizlikka ega, oldindan yurak-qon tomir kasalligi bo'lgan, ammo diabeti bo'lmagan 17 604 bemor ishtirok etdi. Haftasiga 2.4 mg semaglutid qabul qilgan guruhda MACE xavfi 20% ga kamaydi (HR 0.80; 95% CI 0.72–0.90; $p < 0.001$) [14]. Tadqiqotning tarixiy ahamiyati shundaki, u birinchi marta semaglutidning kardiohimoyasi glikemik effektdan mutlaqo mustaqil - visseral yog' kamayishi, yallig'lanishning pasayishi va endotelial funksiyaning tiklanishi orqali - amalga oshirishini isbotladi [14].

Yurak yetishmovchiligida: STEP-HFpEF va STEP-HFpEF DM (2023–2024)

Otish fraksiyasi saqlangan yurak yetishmovchiligi (HFpEF) KRMSning eng og'ir kardiometabolik ifodalaridan biridir. STEP-HFpEF tadqiqotida semizlik bilan bog'liq HFpEFli bemorlarda semaglutid KCCQ-CSS ko'rsatkichini 7.8 ball oshirdi, 6 daqiqalik yurish testini 21.5 metrga yaxshiladi va tana vaznini 13.3% ga kamaytirdi - barchasi platsebo ga nisbatan statistik ahamiyatli edi [15]. STEP-HFpEF DM tadqiqotida T2D bilan birga kechuvchi semizlikka bog'liq HFpEFda ham xuddi shu model - simptomlar, funksional cheklanish va tana vaznining yaxshilanishi - tasdiqlandi [16]. Semaglutid bunda nafaqat vazn kamaytiruvchi, balki epikardial yog' to'qimasi massasini kamaytiruvchi, diastolik funksiyani yaxshilovchi va sistemali yallig'lanishni susaytiruvchi mexanizm orqali ishlaydi [15,16].

FLOW (2024): renal natijalar bo'yicha birinchi maxsus tadqiqot

FLOW tadqiqoti 2024-yilda NEJM da chop etilib, GLP-1 RA sinfining renoprotektiv samaradorligini maxsus buyrak natija tadqiqoti darajasida birinchi marta isbotladi [18]. Unda T2D va SBK bo'lgan 3533 bemor 28 mamlakatning 387 klinikasida randomizatsiya qilindi. Haftasiga 1.0 mg semaglutid birlamchi kompozit buyrak nuqtasini (eGFR ning $\geq 50\%$ kamayishi, buyrak yetishmovchiligi, buyrakdan o'lim yoki kardiovaskulyar o'lim) 24% ga kamaytirdi (HR 0.76; 95% CI 0.66–0.88; $p < 0.001$) [18]. eGFR ning yillik pasayish sur'ati sekinlashdi, makroalbuminuriya kamaydi va umumiy o'lim ham pasaydi; foyda eGFR 15 dan 90 ml/min/1.73 m² gacha bo'lgan barcha og'irlik darajalarida izchil edi [18,19].

SELECT renal tahlili va sinf bo'yicha meta-tahlillar

Nature Medicine da 2024-yilda chop etilgan SELECT ning oldindan belgilangan buyrak tahlilida semaglutid (2.4 mg/hafta) diabeti bo'lmagan, semiz/ortiqcha vaznli bemorlarda 5 komponentli kompozit buyrak nuqtasini 22% ga kamaytirdi (HR 0.78; 95% CI 0.63–0.96; $p = 0.02$); eGFR boshlang'ich darajasi 60 ml/min/1.73 m² dan past bo'lganlarda foyda yanada kuchliroq bo'ldi [20]. 2025-yilda Diabetes, Obesity and Metabolism jurnalida 140 000 dan ortiq bemorni qamragan maqsadli sinovni taqlid qilish (target trial emulation) tadqiqotida GLP-1 RA lar barcha subgrupplarda MACE ni (OR 0.86; 95% CI 0.80–0.94) va kompozit buyrak nuqtasini (OR 0.76; 95% CI 0.67–0.85) sezilarli kamaytirdi, bu foydaning vazn yo'qotishdan tashqarida ekanligini yana bir bor tasdiqladi [17].

Klinik qo'llanmalar: KDIGO, ADA va ESC yondashuvi

KDIGO 2024 klinik qo'llanmasi GLP-1 RA larni T2D va SBK bo'lgan, $eGFR \geq 15$ ml/min/1.73 m² bemorlarda birinchi/ikkinchi qator terapiya sifatida tavsiya etadi; bu tavsiya 2024-yilda FLOW natijalari bilan yanada mustahkamlandi [23]. ADA ning 2026-yilgi Diabetni boshqarish standartlari kardiovaskulyar kasallik yoki uning yuqori xavfi bo'lgan T2D bemorlarida GLP-1 RA larni glyukozadan mustaqil holda buyurish imkoniyatini alohida ta'kidlaydi [24,25]. Klinik amaliyotda semaglutid samaradorligini to'liq baholash uchun faqat HbA1c va tana vazni emas, balki bel aylanasi, arterial bosim, albuminuriya, eGFR dinamikasi, KCCQ ko'rsatkichlari, 6 daqiqalik yurish testi va yallig'lanish biomarkerlari (CRP, IL-6) birgalikda monitoring qilinishi maqsadga muvofiqdir.

Mualliflarning hissalari

Konseptualizatsiya, E.N. va N.S.; adabiyotlarni izlash va saralash, E.N.; ma'lumotlarni tahlil qilish va talqin qilish, E.N. va N.S.; qo'lyozmaning dastlabki variantini tayyorlash, E.N.; qo'lyozmani tanqidiy ko'rib chiqish va tahrirlash, N.S.; rahbarlik, N.S. Barcha mualliflar qo'lyozmaning yakuniy variantini o'qib chiqdi va nashrga taqdim etishga rozilik bildirdi.

Authors' contribution

Conceptualization, E.N. and N.S.; literature search and selection, E.N.; analysis and interpretation of the literature, E.N. and N.S.; writing—original draft preparation, E.N.; writing—review and editing, N.S.; supervision, N.S. All authors have read and agreed to the final version of the manuscript.

Moliyalashtirish

Ushbu sharh maqola uchun tashqi moliyalashtirish olinmagan.

Funding source

This review received no external funding.

Etika tamoyillariga muvofiqlik

Qo'llanilmaydi. Ushbu ish sharh maqola bo'lib, uning doirasida insonlar yoki hayvonlar ishtirokida yangi tadqiqot o'tkazilmagan.

Ethics approval

Not applicable. This article is a review and did not involve any new studies with human participants or animals.

Nashrga xabardor qilingan rozilik

Qo'llanilmaydi. Ushbu sharh maqola doirasida yangi tadqiqot ishtirokchilari jalb qilinmagan.

Consent for publication

Not applicable. No new study participants were enrolled in this review article.

Ma'lumotlar mavjudligi to'g'risidagi bayonot

Ushbu sharh maqola doirasida yangi ma'lumotlar to'plami yaratilmagan yoki tahlil qilinmagan. Maqolada ko'rib chiqilgan barcha ma'lumotlar keltirilgan adabiyot manbalarida mavjud.

Data Availability Statement

No new datasets were generated or analysed in this review. All information discussed in the manuscript is available in the cited literature.

Rahmatnomalar

Mualliflar ushbu sharh maqolani tayyorlashda foydalanilgan ilmiy tadqiqotlar mualliflariga o'z minnatdorligini bildiradilar.

Acknowledgments

The authors acknowledge the researchers whose published studies provided the scientific basis for this review.

Manfaatlar to'qnashuvi

Mualliflar manfaatlar to'qnashuvi mavjud emasligini bildiradilar.

Conflict of interest

The authors declare no conflicts of interest.

Qisqartmalar

AHA	Amerika Yurak Assotsiatsiyasi
ADA	Amerika Diabet Assotsiatsiyasi
CRMS	cardiorenometabolic syndrome
KRMS	kardiorenometabolik sindrom
SBK	surunkali buyrak kasalligi
GLP-1	glyukagonga o'xshash peptid-1
GLP-1 RA	GLP-1 retseptori agonistlari
GLP-1R	GLP-1 retseptori
RAAS	renin–angiotenzin–aldosteron tizimi
T2D	2-tip qandli diabet
eGFR	hisoblangan glomerulyar filtratsiya tezligi
HFpEF	otish fraksiyasi saqlangan yurak yetishmovchiligi
MACE	asosiy noxush kardiovaskulyar hodisalar
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
KCCQ-CSS	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Clinical Summary Score

Adabiyot

- [1] Ndumele CE, Rangaswami J, Chow SL, et al. Cardiovascular-Kidney-Metabolic Health: A Presidential Advisory From the American Heart Association. *Circulation*. 2023;148(20):1606–1635. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001184>.
- [2] Khan SS, Ning H, Wilkins JT, et al. A Synopsis of the Evidence for the Science and Clinical Management of Cardiovascular-Kidney-Metabolic Syndrome. *Circulation*. 2023;148(20):1636–1664. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001186>.
- [3] Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:1834–1844. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607141>.
- [4] Mullur N, Morissette A, Morrow NM, Mulvihill EE. GLP-1 receptor agonist-based therapies and cardiovascular risk: a review of mechanisms. *J Endocrinol*. 2024;263(1). <https://doi.org/10.1530/JOE-24-0046>.
- [5] Yang HM. GLP-1 Agonists in Cardiovascular Diseases: Mechanisms, Clinical Evidence, and Emerging Therapies. *J Clin Med*. 2025;14(19):6758. <https://doi.org/10.3390/jcm14196758>.
- [6] Drucker DJ. Mechanisms of Action and Therapeutic Application of Glucagon-like Peptide-1. *Cell Metab*. 2018;27(4):740–756. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.03.001>.
- [7] Lau J, Bloch P, Schäffer L, et al. Discovery of the Once-Weekly Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Analogue Semaglutide. *J Med Chem*. 2015;58(18):7370–7380. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b00726>.
- [8] Menghini R, Casagrande V, Rizza S, Federici M. GLP-1RAs and cardiovascular disease: is the endothelium a relevant platform? *Acta Diabetol*. 2023;60(11):1471–1478. <https://doi.org/10.1007/s00592-023-02124-w>.
- [9] Rajagopal D, Al Rashid S, Prasad M, Fareed M. Unveiling the Potential Role of GLP-1 Receptor Agonists in Offering Protection of the Cardiovascular, Renal, and Neural Systems. *Cureus*. 2024;16(7):e65910. <https://doi.org/10.7759/cureus.65910>.
- [10] Crajoinas RO, Oricchio FT, Pessoa TD, et al. Mechanisms mediating the diuretic and natriuretic actions of the incretin hormone glucagon-like peptide-1. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2011;301(2):F355–F363. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00729.2010>.
- [11] Nespoux J, Vallon V. Renal effects of GLP-1 receptor agonists and tirzepatide in individuals with type 2 diabetes: seeds of a promising future. *Acta Diabetol*. 2023;61:1–14. <https://doi.org/10.1007/s00592-023-02171-3>.
- [12] Kawanami D, Takashi Y. GLP-1 Receptor Agonists in Diabetic Kidney Disease: From Clinical Outcomes to Mechanisms. *Front Pharmacol*. 2020;11:967. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00967>.
- [13] Giugliano D, Scappaticcio L, Longo M, et al. GLP-1 receptor agonists and cardiorenal outcomes in type 2 diabetes: an updated meta-analysis of eight CVOTs. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20(1):189. <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01366-8>.
- [14] Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. *N Engl J Med*. 2023;389:2221–2232. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2307563>.

- [15] Kosiborod MN, Abildstrom SZ, Borlaug BA, et al. Semaglutide in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity. *N Engl J Med*. 2023;389:1069–1084. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2306963>.
- [16] Kosiborod MN, Petrie MC, Borlaug BA, et al. Semaglutide in Patients with Obesity-Related Heart Failure and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2024;390:1394–1407. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2313917>.
- [17] Tang H, Lu Y, Zhang B, et al. Cardiovascular and kidney outcomes of GLP-1 receptor agonists in adults with obesity: A target trial emulation study. *Diabetes Obes Metab*. 2025. <https://doi.org/10.1111/dom.70054>.
- [18] Perkovic V, Tuttle KR, Rossing P, et al. Effects of Semaglutide on Chronic Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2024;391:109–121. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2403347>.
- [19] Mahaffey KW, Tuttle KR, Arici M, et al. Cardiovascular outcomes with semaglutide by severity of chronic kidney disease in type 2 diabetes: the FLOW trial. *Eur Heart J*. 2024. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae613>.
- [20] Colhoun HM, Lingvay I, Brown PM, et al. Long-term kidney outcomes of semaglutide in obesity and cardiovascular disease in the SELECT trial. *Nat Med*. 2024;30(7):2058–2066. <https://doi.org/10.1038/s41591-024-03015-5>.
- [21] Masson W, Lobo M, Nogueira JP, et al. Anti-inflammatory effect of semaglutide: updated systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2024;11:1379189. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2024.1379189>.
- [22] Fathulla HH, Al-Auqbi TFM. GLP-1 Receptor Agonists and Myocardial Perfusion: Bridging Mechanisms to Clinical Outcomes. *Biomedicines*. 2025;13(4):939. <https://doi.org/10.3390/biomedicines13040939>.
- [23] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2024;105(4 Suppl):S117–S314. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2023.10.018>.
- [24] American Diabetes Association Professional Practice Committee. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes—2026. *Diabetes Care*. 2026;49(Suppl 1):S216–S249.
- [25] American Diabetes Association Professional Practice Committee. Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes—2026. *Diabetes Care*. 2026;49(Suppl 1):S246–S265.
- [26] Rossing P, Tuttle KR, Perkovic V, et al. Semaglutide and concurrent SGLT2 inhibitor use in people with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a pre-specified analysis of the FLOW trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2025;13(2):119–130. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(24\)00335-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(24)00335-6).
- [27] Aggarwal R, Ostrominski JW, Vaduganathan M. Prevalence of Cardiovascular-Kidney-Metabolic Syndrome Stages in US Adults, 2011–2020. *JAMA*. 2024;331(21):1858–1860. <https://doi.org/10.1001/jama.2024.6892>.
- [28] International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 11th edition. Brussels: International Diabetes Federation; 2025. <https://diabetesatlas.org>.
- [29] GBD 2023 Chronic Kidney Disease Collaborators. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease in adults, 1990–2023, and its attributable risk factors: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2023. *Lancet*. 2025. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(25\)01853-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(25)01853-7).
- [30] Alieva A, Khaydarova F, Rakhimova G, Ismailov S, et al. Epidemiology of diabetes mellitus and prediabetes in Uzbekistan: screening results. Tashkent; 2018.

Nashriyot javobgar emas/ eslatmasi: Barcha nashrlarda keltirilgan bayonotlar, fikrlar va ma'lumotlar faqat mualliflar va ishtirokchilarga tegishlidir, na Jurnal va na muharrirlar. Jurnal va muharrirlar, mazkur kontentda keltirilgan har qanday g'oyalar, usullar, ko'rsatmalar yoki mahsulotlar natijasida insonlar yoki mulkka yetkazilgan har qanday zarar uchun javobgar emas.

Disclaimer of liability/Publisher's Note: The statements, opinions and data contained in all publications belong exclusively to individuals. The authors and participants, and the Journal and the editors. The journal and the editors are not responsible for any damage caused to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products mentioned in the content.