

**РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ НЕПРЕРЫВНОГО
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ**

На правах рукописи

Жигарева Анна Викторовна

**МАРКЕРЫ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ КАК ПОКАЗАТЕЛИ
ЭФФЕКТИВНОСТИ УПРАВЛЕНИЯ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА**

3.1.19. ЭНДОКРИНОЛОГИЯ (медицинские науки)

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Аметов Александр Сергеевич

Москва – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА I ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	13
1.1 Сахарный диабет и ожирение.....	13
1.2 Гормоны жировой ткани в развитии СД2 и ожирении.....	17
1.2.1 Лептин.....	19
1.2.2 Адипонектин.....	30
1.3 Влияние иНГЛТ-2 на массу тела и объем жировой ткани у больных сахарным диабетом 2 типа.....	40
1.4 Влияние канаглифлозина на углеводный обмен, на массу тела и объем жировой ткани у больных сахарным диабетом 2 типа.....	44
1.5 Влияние иНГЛТ-2 на гормоны жировой ткани.....	48
1.6 Влияние канаглифлозина на гормоны жировой ткани.....	50
1.7 Заключение по обзору литературы.....	51
ГЛАВА II МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	52
2.1 Условия проведения.....	52
2.2 Критерии соответствия.....	52
2.3 Дизайн исследования.....	53
2.4 Клиническое обследование	55
2.5 Лабораторное обследование.....	55
2.6 Инструментальные методы обследования.....	56
2.7 Статистический анализ.....	56
ГЛАВА III РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	58
3.1 Влияние терапии на углеводный обмен.....	58
3.2 Влияние терапии на жировой обмен.....	60
3.3 Динамика показателей липидного профиля.....	65
3.4 Динамика инсулина и НОМА-IR.....	66
3.5 Основные маркеры метаболического здоровья.....	67

3.6 Клинические примеры	68
ГЛАВА IV ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	79
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	87
ВЫВОДЫ.....	89
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	91
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	92
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	94

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

В настоящее время сахарный диабет 2 типа (СД2) и ожирение прочно утвердились в статусе неинфекционных пандемий. Распространенность этих заболеваний прогрессирующе растет, существенно опережая существующие прогнозы. По данным Федерального регистра сахарного диабета общая численность пациентов, состоящих на диспансерном учете с сахарным диабетом (далее СД) в Российской Федерации на 01.01.2023 года составила 4 962 762 человек [1]. При этом стоит отметить, что распространенность ожирения и избыточной массы тела среди пациентов с СД2 чрезвычайно высока и, по данным отдельных авторов, достигает 90% от числа заболевших [2].

В 2016 году журнал *The Lancet* опубликовал объединенный анализ тенденций в изменении индекса массы тела (ИМТ) у взрослых в 200 странах с 1975 по 2014 годы. Согласно проведенному исследованию, в 1974 году примерно 105 миллионов взрослых во всем мире страдали ожирением, распространенность которого выросла за 40 лет в шесть раз примерно до 640 миллионов взрослых в 2014 году [3]. По данным Всемирной организации здравоохранения, избыточная масса тела и ожирение определяют развитие до 44–57% всех случаев СД2 [4]. Это связано в первую очередь с патологическими изменениями структуры и функции жировой ткани, характерными для такого заболевания, как ожирение.

При этом, стоит отметить, что в настоящее время ожирение подразделяют на метаболически здоровое и метаболически не здоровое. Метаболические изменения, которые в классическом представлении ассоциированы с ожирением, не обязательно проявляются у всех людей, имеющих избыточный вес. От 10 до 40 % людей с ожирением не имеют метаболических нарушений [5]. Эти «метаболически здоровые, но страдающие ожирением» люди имеют нормальную чувствительность к инсулину и гомеостаз глюкозы, целевое артериальное давление, физиологичные

показатели липидного профиля, низкий процент висцерального жира, у них нет жирового гепатоза, несмотря на чрезмерное количество жира в организме. С другой стороны, метаболически здоровое ожирение (МЗО)- состояние нестабильное и может со временем перейти в метаболически нездоровое ожирение (МНО), повышая риск развития СД2 и его осложнений [6]. Это связано в первую очередь с развивающимися патологическими изменениями структуры и функции жировой ткани. С одной стороны, хроническое вялотекущее воспаление и активация оксидативного стресса оказывают системное воздействие на чувствительность периферических тканей к инсулину, функциональное состояние бета-клеток. С другой стороны, при МНО происходит увеличение числа и объема жировых клеток, что приводит к чрезмерному накоплению свободных жирных кислот (далее СЖК), которые играют ключевую роль в развитии липотоксичности. Давно известно, что жировая ткань не только служит энергетическим запасом, но также является мощным гормонально активным органом и обладает способностью взаимодействовать с различными органами и системами, включая и ЦНС, через адипокины.

Именно поэтому внимание научного сообщества сфокусировано на возможностях использования жировой ткани в качестве терапевтической мишени при СД2. В настоящей работе будет рассмотрена возможность комплексной коррекции показателей углеводного и жирового обмена с помощью инновационного класса препаратов-ингибиторов натрий-глюкозных ко-транспортеров 2 типа (иНГЛТ-2) на примере препарата двойного ингибитора натрий-глюкозного ко-транспортера 1 типа (НГЛТ-1) и ингибитора натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа (НГЛТ-2) канаглифлозин.

Степень разработанности темы

На сегодняшний день не остается сомнений, что двойной ингибитор НГЛТ-1 и НГЛТ-2 канаглифлозин обладает позитивным влиянием на динамику массы тела у пациентов с СД2. Кроме этого известно, что этот эффект опосредован благотворным влиянием на структуру висцеральной жировой ткани. Однако, проведенный анализ обзора литературы свидетельствует лишь об одиночных исследованиях, направленных на исследование отдельных метаболических нарушений у пациентов с СД2 при лечении двойным ингибитором НГЛТ-1 и НГЛТ-2 (канаглифлозин) [7]. Стоит отметить, что отличительной особенностью канаглифлозина от других препаратов группы иНГЛТ-2, является двойная ингибирующая способность. С одной стороны, как и другие глифлозины, канаглифлозин ингибирует НГЛТ-2, который является высокоаффинным мощным транспортером и располагается в S-1 и S-2 сегментах проксимального извитого канальца нефрона. С другой стороны, канаглифлозин умеренно ингибирует НГЛТ1 в S-3 сегментах проксимального канальца нефрона, что обеспечивает дополнительную экскрецию глюкозы с мочой [8]. Важно отметить, что НГЛТ-1 также локализован на апикальной мембране энтероцитов тонкого кишечника и принимает участие в реабсорбции глюкозы. В связи с этим прием канаглифлозина, преимущественно в дозировке 300 мг, способствует снижению скорости абсорбции глюкозы в кишечнике, оказывая дополнительное влияние на постпрандиальный уровень гликемии [9]. При этом, в проведенных ранее исследованиях отсутствует комплексный подход к оценке клинической эффективности применения канаглифлозина с позиции взаимосвязи гликемических и негликемических показателей, как параметров «метаболического здоровья». Результаты настоящего исследования позволят оценить влияние канаглифлозина 300 мг на уровень содержания адипокинов и взаимосвязь данного эффекта с изменением других метаболических параметров.

Цель исследования

Повысить эффективность управления СД2 с помощью двойного ингибитора натрий-глюкозного ко-транспортера 1 и 2 типов канаглифлозина.

Задачи исследования

1. Изучить влияние комплексной (канаглифлозина 300 мг в комбинации с метформином) и монотерапии метформином на стандартные показатели углеводного обмена: глюкозу плазмы натощак (ГН), постпрандиальную гликемию (ППГ), гликированный гемоглобин (HbA1c) у пациентов СД2 и ожирением.

2. Провести сравнительную оценку динамики традиционных: вес, индекс массы тела (ИМТ), окружность талии (ОТ) и современных: площадь висцерального жира (ПВЖ) показателей состояния жировой ткани у пациентов с СД2 и ожирением на фоне комбинированной терапии (канаглифлозина 300 мг в сочетании с метформином) и терапии метформином.

3. Оценить динамику показателей липидограммы на фоне комплексной (канаглифлозина 300 мг в комбинации с метформином) и монотерапии метформином у пациентов с СД2 и ожирением.

4. Проанализировать динамику адипокинового статуса с оценкой высокомолекулярного адипонектина и лептина у пациентов с СД2 и ожирением при комплексной терапии и терапии метформином.

5. Исследовать зависимость уровня гликированного гемоглобина (в процессе лечения комплексной и традиционной сахароснижающей терапии) от антропометрических параметров, показателей жировой ткани, уровня базального инсулина, липидного профиля и адипокинового статуса в целях определения маркеров метаболического здоровья как показателей управления СД2.

Предмет исследования – изучение и динамическая оценка параметров метаболического здоровья у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением.

Объект исследования – пациенты с сахарным диабетом 2 типа и ожирением.

Научная новизна результатов исследования

Показано уменьшение массы висцерального жира по данным биоимпедансного исследования у пациентов с СД2 и ожирением, на фоне сочетанной терапии двойным ингибитором НГЛТ-1 и НГЛТ-2 канаглифлозином 300 мг и метформином.

Установлено повышение уровня высокомолекулярного адипонектина в плазме крови на фоне уменьшения массы тела и площади висцерального жира при использовании комбинированной терапии двойным ингибитором НГЛТ-1 и НГЛТ-2 канаглифлозином 300 мг и метформином.

Установлено снижение уровня лептина на фоне уменьшения массы тела и площади висцерального жира на фоне терапии двойным ингибитором НГЛТ-1 и НГЛТ-2 канаглифлозином 300 мг и метформином.

Подтверждено преимущество комплексной терапии (канаглифлозин 300 мг и метформин) у больных с СД2 и ожирением по сравнению с традиционной терапией (метформин) по влиянию на показатели углеводного обмена (ГН, ППГ, HbA1c) и липидограммы.

Разработана комплексная (клиническая, лабораторная, инструментальная) оценка маркеров метаболического здоровья у пациентов с СД2 на фоне комбинированной терапии канаглифлозином 300 мг и метформином.

Доказана высокая эффективность оценки параметров метаболического здоровья (адипонектин, лептин, площадь висцерального жира) в лечении СД2 на основании высокого коэффициента детерминации (0,88).

Теоретическая и практическая значимость работы

Решена научная задача по выявлению изменений метаболических параметров у пациентов с СД2 и ожирением на фоне сочетанного приема двойного ингибитора НГЛТ-1 и НГЛТ-2 (канаглифлозина 300 мг) и метформина, что может существенно улучшить клинические исходы у пациентов с СД2 и ожирением, связанные с данным заболеванием, обеспечивая эффективное достижение целей терапии.

Разработана научная концепция оценки маркеров метаболического здоровья для эффективного управления СД2.

Полученные в исследовании данные дополняют современные представления о влиянии двойного ингибитора НГЛТ-1 и НГЛТ-2 (канаглифлозина 300 мг) на жировой обмен и расширяют терапевтические возможности выбора сахароснижающей терапии у пациентов с СД2 и сопутствующим ожирением.

Методология и методы исследования

В работе использован комплексный методологический подход по оценке эффективности коррекции метаболических нарушений у пациентов с СД2 на фоне терапии двойным ингибитором НГЛТ-1 и НГЛТ-2 (канаглифлозин 300 мг) с использованием клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования. Применяемые методы исследования выполнены с использованием сертифицированного оборудования. Анализ полученных результатов осуществлен с помощью статистического метода с использованием пакета прикладных статистических программ.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Ранняя комбинированная терапия НГЛТ-1 и НГЛТ-2 канаглифлозина 300 мг и метформина у больных с СД2 и ожирением обладает преимуществом в виде уменьшения депо висцерального жира, по сравнению с монотерапией метформином.

2. Уменьшение депо висцерального ожирения способствует восстановлению адипокинового статуса и улучшению углеводного обмена на фоне применения терапии двойного ингибитора НГЛТ-1 и НГЛТ-2 (канаглифлозина 300 мг) в сочетании с метформином у пациентов с СД2 и ожирением.

3. Доказана необходимость исследования параметров метаболического здоровья (адипонектин, лептин, площадь висцерального жира) в целях повышения эффективности управления СД2 на основании высокого коэффициента детерминации (0,88).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация полностью соответствует формуле научной специальности 3.1.19. «Эндокринология (медицинские науки)», включающей изучение проблем, связанных с патогенезом, диагностикой, профилактикой и лечением заболеваний эндокринной системы. В представленном диссертационном исследовании продемонстрирована важность комплексной оценки параметров метаболического здоровья с целью эффективного управления СД2. Область диссертационного исследования включает вопросы обоснованности терапии СД2 у пациентов с сопутствующим ожирением при использовании терапии иНГЛТ-2, что соответствует пункту 5 области исследования «Лечение эндокринных заболеваний: гормонотерапия, химиотерапия, хирургическая коррекция, лучевая терапия, патогенетическая терапия». Разработка новых методов лечения эндокринных заболеваний (генотерапия, поиск локаторов гормонов и др.)».

Степень достоверности и апробация результатов

Степень достоверности результатов исследования основывается на адекватных и апробированных методах сбора клинического материала (86 пациентов) в рамках одномоментного рандомизированного контролируемого исследования, а также применении современных методов статистической обработки.

Проведение диссертационного исследования одобрено комитетом по этике научных исследований ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России от 28 февраля 2017 года протокол № 3.

Апробация диссертации состоялась 28.06.2024 года на расширенном заседании кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Протокол №3.

Результаты диссертационного исследования представлены на IX (XXVIII) Национальном диабетологическом конгрессе с международным участием «Сахарный диабет и ожирение- неинфекционные междисциплинарные пандемии XXI века» (Москва, сентябрь 2022 года) в виде постерного доклада, а также на онлайн-конференции «Кардиометаболическая медицина» (Москва, ноябрь 2023 года), «Креативная эндокринология: новые технологии в диагностике и лечении эндокринных заболеваний» (Москва, декабрь 2023 года).

Личный вклад автора

Автором проведен анализ современных источников литературы, сформулирована научная задача, определена степень ее разработанности и, в соответствие с этим, сформулирована цель диссертационной работы и дизайн исследования. Выполнено клиническое обследование пациентов, статистическая обработка полученных данных и на основании этого сформулированы основные

положения, выводы, практические рекомендации с последующим представлением основных результатов исследования в публикациях и докладах.

Внедрение результатов диссертационной работы

Результаты приведенного исследования внедрены в клиническую практику эндокринологического отделения ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы» (акт от 24.06.2024 г.). Основные научные положения диссертационной работы используются в научно-педагогической работе кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (акт от 24.06.2024 г.).

Публикации по теме диссертации

Материалы диссертации представлены в 6-ти научных работах, в том числе в 5-х статьях, опубликованных в определенных ВАК РФ ведущих рецензируемых журналах.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 114 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 161 источник, из них 12 отечественных и 149 зарубежных. Работа иллюстрирована 31 рисунком, 2 таблицами.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Сахарный диабет и ожирение

Сахарный диабет (СД) представляет собой серьезную медико-социальную проблему и причислен к неинфекционной пандемии 21 века. По информации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), СД входит в тройку заболеваний, наиболее часто приводящих к инвалидизации и преждевременной смерти [9]. Причины эскалации эпидемии сахарного диабета многочисленны, и включают старение населения, экономического развитие, урбанизацию, нездоровое питание и малоподвижный образ жизни. Статистические данные Международной диабетической ассоциации говорят об неутешительном прогнозе к 2045 году: количество страдающих диабетом возрастет до 629 млн человек [10]. Более 90% случаев сахарного диабета приходится на сахарный диабет 2 типа [11].

На рисунке 1 представлен ожидаемый рост заболеваемости СД в 2021, 2030 и 2045 годах соответственно. В 2021 году около 10,5% взрослого населения страдали СД, а к 2045 ожидается увеличение более чем на 12%.

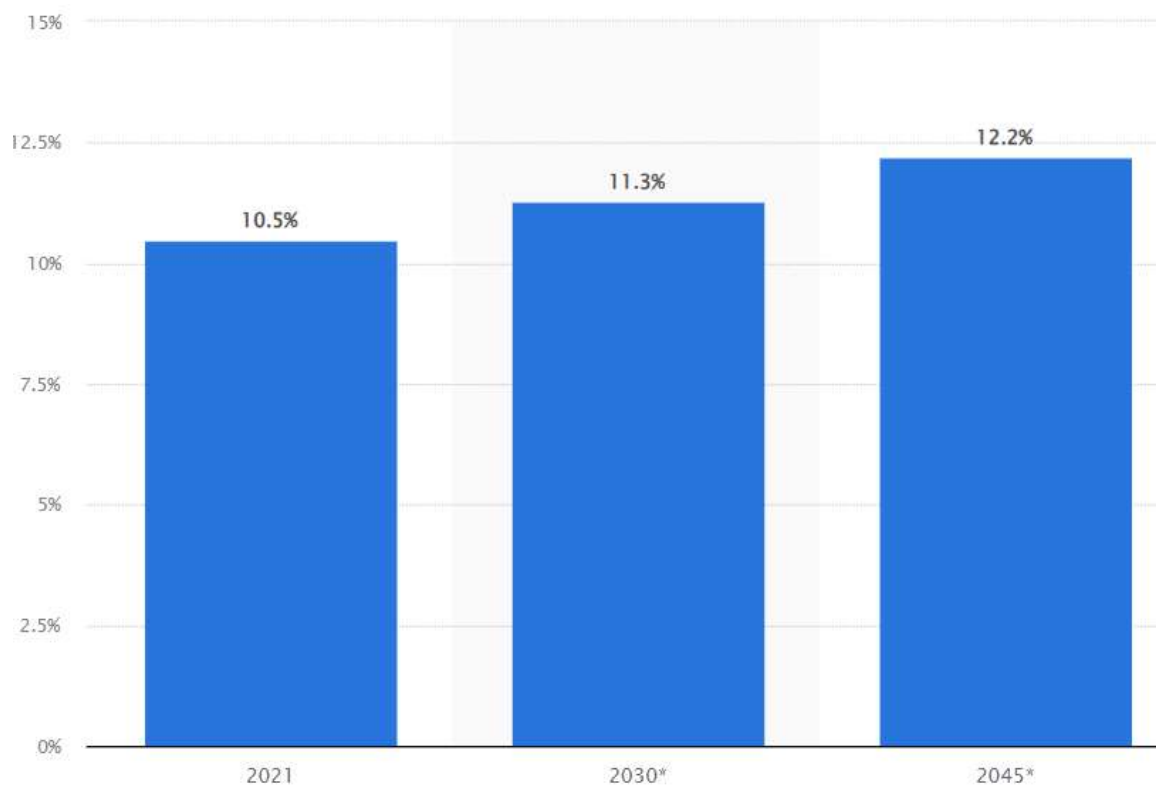


Рисунок 1 - Ожидаемый рост заболеваемости сахарным диабетом в 2021, 2030 и 2045 годах [<https://www.statista.com/statistics/271464/percentage-of-diabetics-worldwide/>]

Ключевым фактором развития СД2 является ожирение и связанное с ним множество метаболических нарушений [12]. В настоящее время специально придуман термин, для того чтобы подчеркнуть тесную взаимосвязь между СД2 и ожирением - «diabesity».

Особенно важно подчеркнуть, что в настоящее время ожирение подразделяют на метаболически здоровое и метаболически нездоровое ожирение. Метаболические изменения, которые в классическом представлении ассоциированы с ожирением, не обязательно проявляются у всех людей, имеющих избыточный вес. От 10 до 40 % людей с ожирением не имеют метаболические нарушения [13]. Эти «метаболически здоровые, но страдающие ожирением» люди обладают большей кардиореспираторной выносливостью и физической активностью, чувствительны к инсулину, имеют нормальное артериальное давление, более низкий процент висцерального жира, отсутствие жирового гепатоза и нормальный гомеостаз глюкозы, несмотря на чрезмерное количество

жира. На рисунке 2 представлены фенотипические признаки, связанные с метаболически здоровым и нездоровым ожирением.

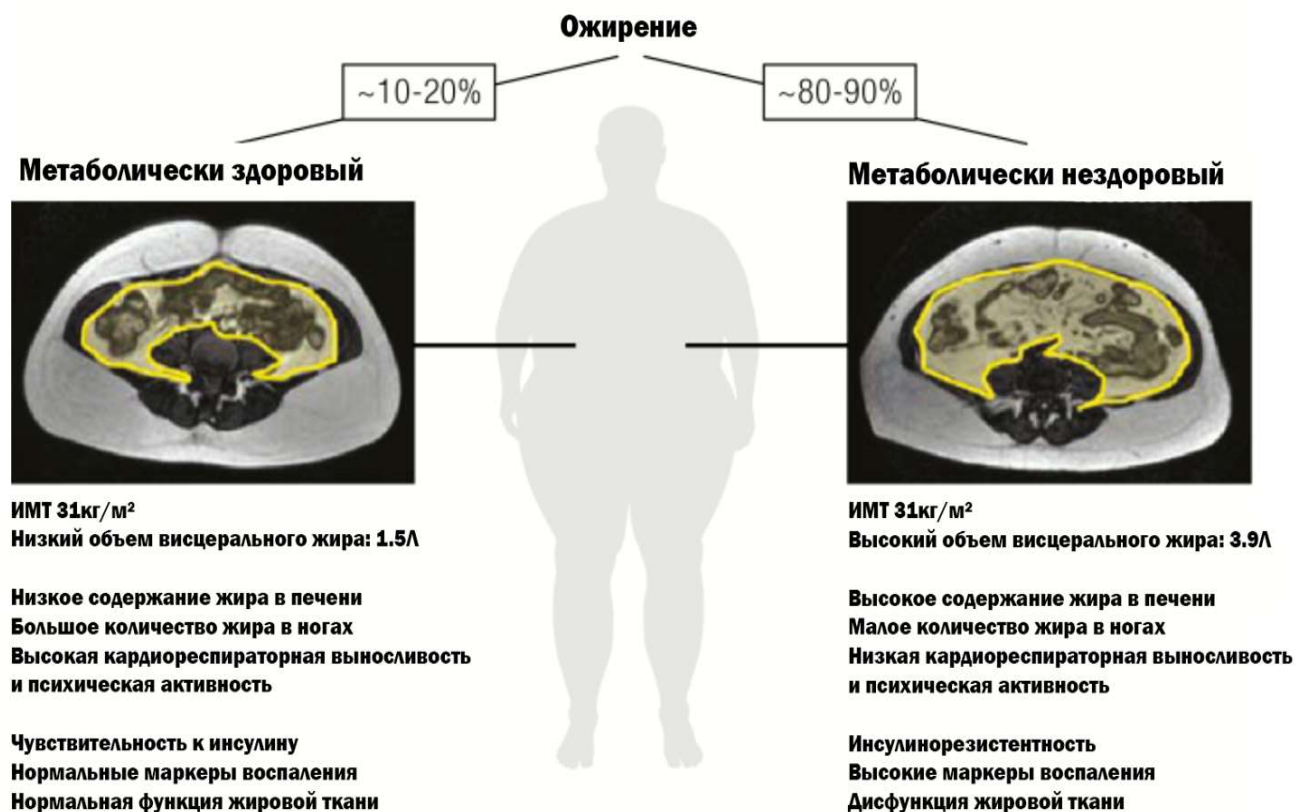


Рисунок 2 - Фенотипические признаки, связанные с метаболически здоровым и нездоровым ожирением

Адаптировано согласно Matthias B. [14]

Впервые концепция метаболически здорового ожирения (МЗО) была сформулирована Е. Sims в 1982 году на основании анализа большого количества эпидемиологических исследований, которые показали, что избыточная масса тела и ожирение не всегда ассоциированы с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и риском развития СД2 [15]. В связи с этим возникает немало споров по поводу распространенности МЗО, что послужило поводом для проведения ряда эпидемиологических исследований. Некоторые из них подтвердили, что люди с метаболически здоровым ожирением не подвержены повышенному риску развития СД2 [16]. Кроме того, дополнительный анализ

данных 10 крупных популяционных когортных исследований из семи европейских стран с суммарным количеством обследованных 163 517 человек позволил выявить значительные отличия в распространенности МЗО в Европе - 7-28% у женщин по сравнению с 2-19% у мужчин (МЗО определяли по величине ИМТ $\geq 30,0$ кг/м² на фоне отсутствия любого критерия метаболического синдрома) [17].

Противоречивые результаты получены и по оценке риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и смерти у пациентов с МЗО. Так, Фрамингемское исследование с участием 2902 человек без диабета и сердечно-сосудистых заболеваний James B Meigs и соавт. показали, что МЗО не связано с риском возникновения сердечно-сосудистых заболеваний [18]. В другом наблюдательном исследовании, M. Namer и соавт. показали, что пациенты с МЗО не имели повышения риска сердечно-сосудистых заболеваний и смертности в течение 7 лет наблюдения [19].

Подобные результаты получены в исследовании G. Calori, где в группе пациентов с МЗО не было зафиксировано повышения риска общей смертности и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [20].

Стоит отметить, что МЗО состояние изменчивое и в любой момент может перейти в метаболически не здоровое ожирение, повышая риск развития СД2 и сердечно-сосудистых заболеваний [21].

В настоящее время до сих пор нет четких критериев, определяющих МЗО. Большинство исследователей придерживаются мнения, что определение МЗО должно быть по тем же критериям, что и определение метаболического синдрома. Так, к МЗО относят пациентов, имеющих помимо избыточной массы тела еще один классический признак метаболического синдрома. При этом диагностика ожирения может быть проведена различными методами, и включает расчет ИМТ, ОТ, либо процентное содержание висцерального жира посредством магнитно-резонансной томографии или биоимпедансного анализа. С.J. Lavie и соавт. предложили считать МЗО у взрослых при наличии у них установленного диагноза ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м²), при отсутствии следующих изменений: уровень триглицеридов (ТГ) $< 1,7$ ммоль/л, уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) $> 1,0$ ммоль/л у

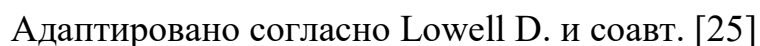
мужчин или $> 1,3$ ммоль/л у женщин; уровень систолического артериального давления (САД) ≤ 130 мм рт.ст, диастолического артериального давления (ДАД) ≤ 85 мм рт.ст; уровень глюкозы натощак $\leq 5,6$ ммоль/л и отсутствие приема сахароснижающей терапии [22].

Другие исследователи полагают считать обязательным критерием наличия МЗО сохранение чувствительности тканей к инсулину [23]. Однако, в реальной клинической практике оценка инсулинорезистентности является сложным процессом, так как «золотым стандартом» определения чувствительности тканей к инсулину является гиперинсулемический эугликемический клэмп-тест. Использование его в рутинной практике осложнено трудоемкостью технического исполнения, а определение рутинных расчетных индексов НОМА (Homeostasis Model Assessment) и Matsuda не всегда информативно из-за вариабельности этих показателей [24].

В нашей работе для определения критериев метаболического здоровья мы использовали исследование уровня гормонов жировой ткани - адипокинов (лептина и высокомолекулярного адипонектина).

1.2 Гормоны жировой ткани в развитии СД2 и ожирении

Давно известно, что жировая ткань не только служит энергетическим запасом, но также является метаболически активным органом. Она обладает способностью взаимодействовать с различными органами и системами, включая и центральную нервную систему, через биологически-активные вещества – адипоцитокины. На рисунке 3 представлена схема взаимодействия жировой ткани с различными органами, а на рисунке 4 – ее эндокринная функция.



В качестве основных связующих звеньев между ожирением и нарушением углеводного и липидного обменов сегодня рассматривают адипонектин и лептин, обладающие противоположным эффектом относительно чувствительности периферических тканей к инсулину активности системного воспаления.

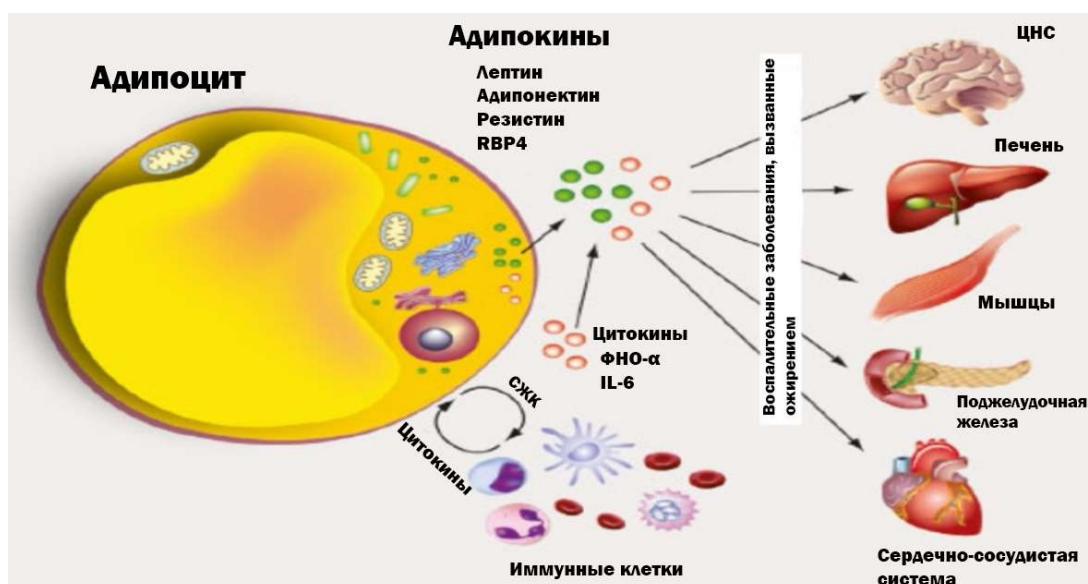


Рисунок 4 – Эндокринная функция жировой ткани [<https://www.creative-diagnostics.com/upload/image/Adipocytokine-Signaling-Pathway-1.jpg>]

1.2.1 Лептин

Лептин – гормон жировой ткани, состоящий из пептида с молекулярной массой 16 кДа, кодируемого геном ожирения (*ob*). Свое биологическое действие лептин оказывает, связываясь с рецептором лептина (LEP-R или OB-R). После связывания с рецептором LEP-R лептин осуществляет каскад сигнальных реакций через систему Янус-киназу, сигнальный преобразователь и активатор транскрипции (белок STAT) [26].

При этом лептин действует либо напрямую, либо путем активации центров в центральной нервной системе за счет прохождения гематоэнцефалического барьера и затем прямого воздействия на гипоталамус, первичного центра голода. На рисунке 5 представлена схема эффектов воздействия лептина. Таким образом, лептин обладает способностью увеличивать расход энергии, опосредованно регулируя массу жировой ткани и влияя на метаболизм глюкозы и жиров [27].

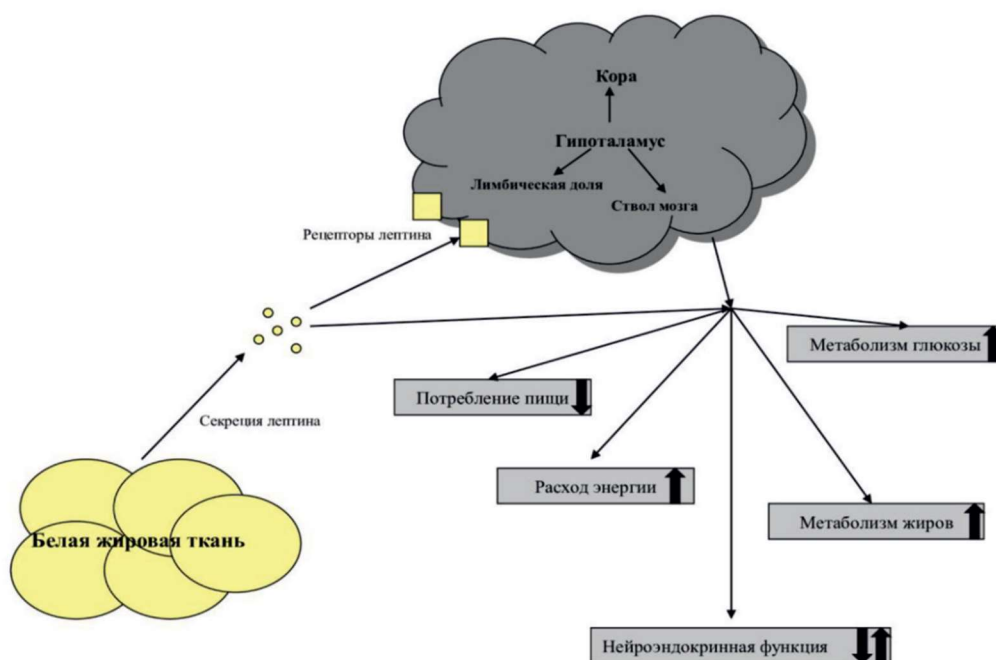


Рисунок 5 - Эффекты лептина

Адаптировано согласно Чаулиным А.М. и соавт. [28]

В связи с этим, лептин обычно называют гормоном насыщения, так как он в основном регулирует энергетический баланс, подавляя чувство голода [29]. В подтверждение этого мыши с недостаточностью экспрессии лептина (*ob / ob*) или рецептора к лептину (*db / db*) демонстрировали стремление к повышенному потреблению пищи и снижению расхода энергии, что приводило к раннему началу ожирения [30]. В других исследованиях на животных моделях инъекционное введение рекомбинантного лептина грызунам подавляло потребление пищи и способствовало повышению расхода энергии и снижению массы тела. Однако в клинических исследованиях таких впечатляющих результатов не наблюдалось [31, 32, 33, 34].

Стимулирующее влияние лептина в гипоталамусе опосредовано рецептором лептина и нижестоящими сигнальными путями, включая путь JAK2 / STAT3 [35]. Связываясь с рецепторами, лептин ингибирует орексигенные нейроны, такие как нейроны нейропептида Y и родственного агутти пептида, подавляя аппетит [36]. Кроме того, лептин влияет на процесс потребления пищи, регулируя выработку

множества других орексигенных нейропептидов, включая меланинконцентрирующий гормон, галанин, орексин и галанин-подобный пептид. Влияние лептина на сытость также опосредовано регуляцией выработки анорексигенных пептидов, таких как проопиомеланокортин, транскрипт, регулируемый кокаином и амфетамином, нейротензин, кортикотропин-рилизинг-гормон и нейротрофический фактор головного мозга [27, 34, 37, 38].

Некоторые исследования показывают, что лептин увеличивает расход энергии, учитывая, что у мышей ob/ob наблюдаются сниженная скорость метаболизма и потребление кислорода, а введение лептина увеличивает расход энергии при нормализации массы тела [31]. Однако некоторые из более поздних исследований не подтверждают это и указывают на то, что снижение скорости метаболизма у мышей с дефицитом лептина связано только с эффектом адаптации [39, 40]. В том случае, если расход энергии не нормализуется, дефицит лептина со временем приводит к увеличению потребления кислорода и повышенному метаболизму [39].

Поскольку лептин подавляет аппетит и способствует снижению веса, данный гормон считается терапевтической мишенью для лечения ожирения и связанных с ним расстройств. Рекомбинантный лептин разработан и применяется в клинической практике. На рисунке 6 представлена схема механизма лечения ожирения лептином в комбинации с амилином у крыс.

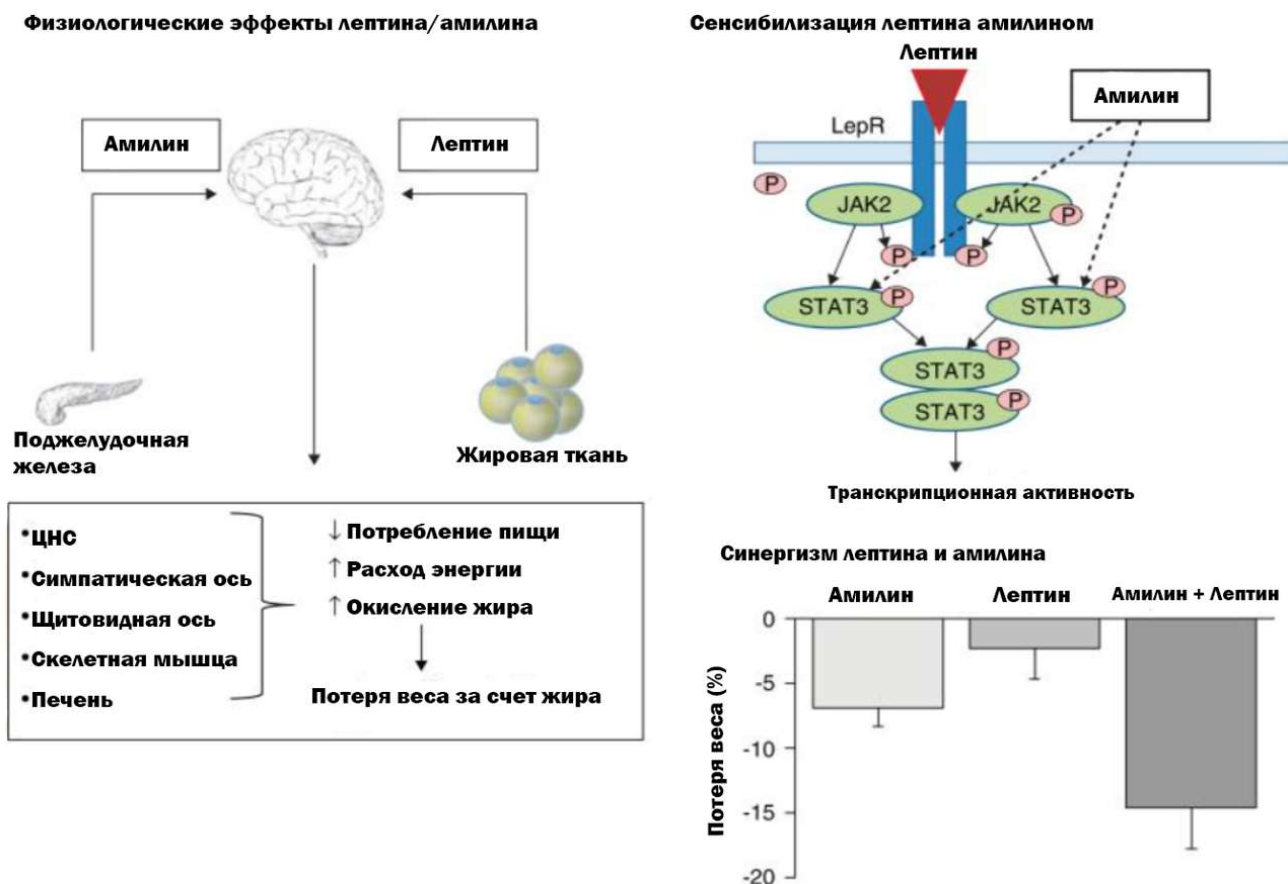


Рисунок 6 – Схематичное представление механизма комбинации терапии амилина/лептина для снижения степени ожирения у крыс

Адаптировано Charmaine S.T. и соавт. [41]

Однако у большинства пациентов с ожирением наблюдается резистентность к лептину. Таким образом, лечение классическим лептином может не иметь терапевтического потенциала для пациентов с метаболическими нарушениями [42].

Несмотря на это, многочисленные независимые исследования признали возможность использования уровня лептина в сыворотке как предиктора развития метаболических заболеваний. В исследовании Galletti, F и соавт. у мужчин среднего и пожилого возраста (средний возраст от 50 до 80 лет) уровень лептина в крови был положительно связан с риском развития ожирения в течение нескольких лет [43, 44]. В другом исследовании Neville и соавт. показали, что у здоровых мужчин среднего возраста (от 50 до 60 лет) повышенный уровень лептина в сыворотке также указывает на риск развития диабета [45]. Кроме того, уровень лептина в сыворотке у мужчин среднего возраста также тесно связан с независимой

от ожирения резистентностью к инсулину и нарушенной толерантностью к глюкозе, которые являются факторами риска, усугубляющими метаболический синдром [46]. В более позднем исследовании Montazerifar, F. и соавт. увеличение окружности талии и повышение уровня лептина в сыворотке происходило одновременно с повышением уровней холестерина, триглицеридов и С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) по сравнению со здоровыми людьми из контрольной группы [47]. В исследовании Pieterse C. и соавт. хронически повышенный уровень лептина у лиц с ожирением был связан с повышенным уровнем циркулирующего ингибитора активатора плазминогена-1 [48].

В последнее десятилетие значительно увеличилось число работ, в которых была показана роль лептина в качестве маркера сердечно-сосудистых осложнений. Так, эпидемиологические данные, представленные Chen M.C. и соавт. указывали на связь между гиперлептинемией и рядом сердечно-сосудистых заболеваний, включая застойную сердечную недостаточность, инфаркт миокарда, гипертонию и ишемическую болезнь сердца [49]. Эти данные согласуются с более ранними отчетами, в которых было показано, что уровни лептина в сыворотке у людей с ожирением или избыточным весом являются предикторами инфаркта миокарда, атеросклероза, инсульта или коронарных событий. В частности, метаанализ, включающий 13 эпидемиологических исследований, продемонстрировал обратную зависимость между уровнями лептина и ишемической болезнью сердца, и эти данные были сопоставимы как в мужской, так и в женской популяции [50]. Bobbert P. и соавт. в своей популярной работе 2012 года сообщали о повышенных уровнях лептина в качестве биомаркера прогрессирования сердечной недостаточности у пациентов с дилатационной кардиомиопатией [51]. Straburzyńska-Migaj E. также показали, что пациенты с хронической сердечной недостаточностью имели более высокий уровень лептина, чем контрольная группа [52]. Интересно, что при этом данное утверждение было справедливо как для пациентов с сохраненной, так и со сниженной фракцией выброса [53]. Важно подчеркнуть, что пациенты с ожирением обычно страдают от сердечной

недостаточности с сохраненной фракцией выброса в сочетании с задержкой натрия, увеличением объема плазмы, микрососудистым воспалением и атипичным отложением фиброзной ткани, при этом подавляющее большинство этих симптомов коррелирует с плазменными уровнями лептина [53, 54]. Для правильного сердечно-сосудистого функционирования важно поддержание циркуляции уровня лептина в пределах референсных значений, на рисунке 7 представлена схема взаимосвязи уровня лептина в крови и сердечно-сосудистой дисфункцией.

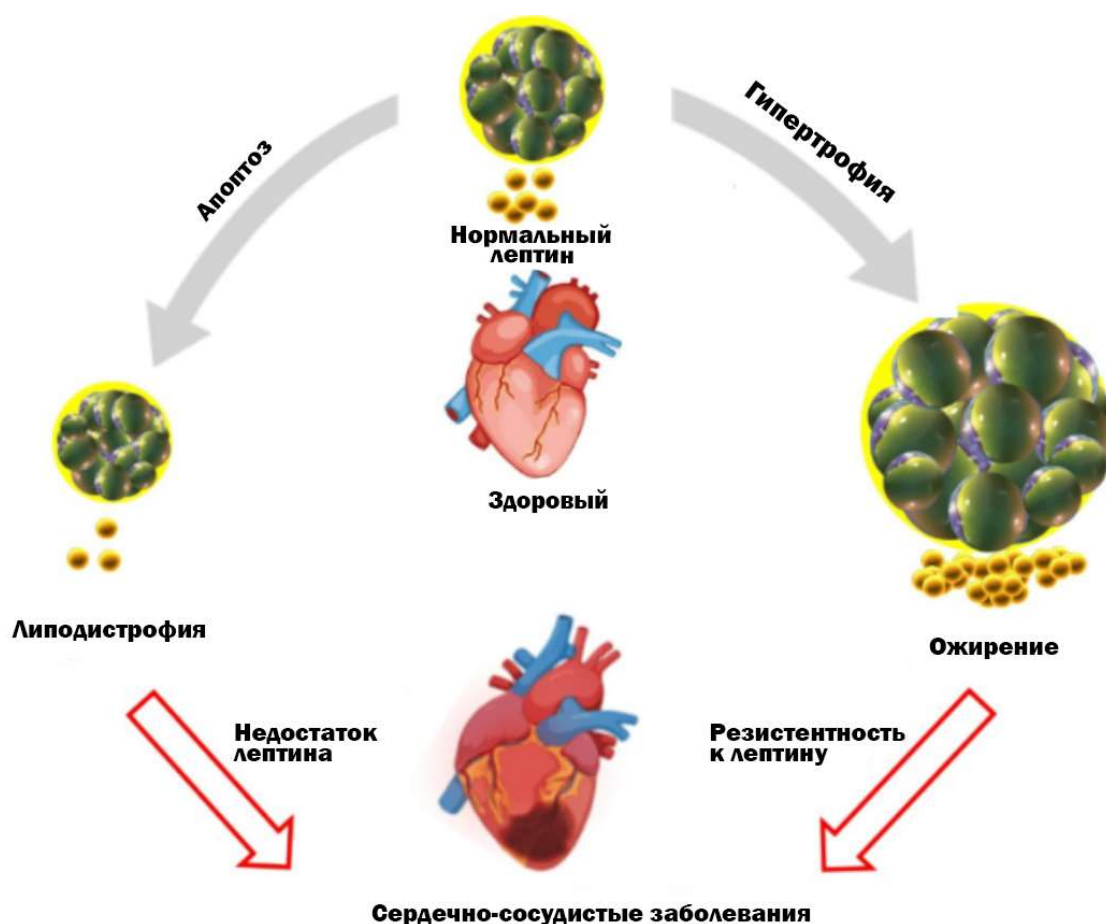


Рисунок 7 – Взаимосвязь уровня лептина и сердечно-сосудистой дисфункции

Адаптировано согласно Vilarino-Garcia T. и соавт. [55]

С другой стороны, высокий уровень лептина в крови может быть фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний независимо от ожирения. Исследование, проведенное Wannamethee S.G. и соавт. показало значительную положительную

корреляцию между уровнем лептина в сыворотке и риском развития сердечной недостаточности, в независимости от ИМТ. В данном проспективном исследовании приняли участие 4080 мужчин в возрасте 60–79 лет без хронической сердечной недостаточности (ХСН) в анамнезе при наблюдении в течение 9 лет повышенный ИМТ и уровень циркулирующего лептина оценивались в качестве независимых предикторов развития сердечной недостаточности. За период наблюдения ХСН развилась у 228 пациентов. Согласно полученным результатам, повышенный уровень лептина был связан с повышенным риском сердечной недостаточности независимо от ИМТ и других потенциальных медиаторов [56].

Во Фрамингемском исследовании (818 участников, средний возраст 79 лет, 62% женщины) уровни лептина были тесно ассоциированы с частотой развития застойной сердечной недостаточности и сердечно-сосудистыми заболеваниями. После поправки на ИМТ связь лептина с застойной сердечной недостаточностью была аннулирована, но связь с повышенной частотой развития сердечно-сосудистых заболеваний сохранялась [57].

На сегодняшний день не вызывает сомнений, что лептин также отвечает за повышение артериального давления, связанного с ожирением. Существует ряд механизмов каким образом жировая ткань может влиять на гипертензию при ожирении, при этом центральное место в этих процессах занимает секреторный профиль жировой ткани. Один из примеров схематично представлен на рисунке 8.



Рисунок 8 – Схема воздействия жировой ткани на гипертензию при ожирении

Адаптировано согласно Sophie N. Saxton и соавт. [58]

Так, в исследовании, проведенном Carlyle M. и соавт., постоянная инфузия лептина у самцов крыс повышала артериальное давление и частоту сердечных сокращений за счет стимуляции активности симпатической нервной системы [59]. В подтверждение этой гипотезы Simonds S. и соавт. показали, что увеличение уровня лептина в сыворотке у грызунов с ожирением, вызванное диетой с высоким содержанием жиров, также приводило к повышению артериального давления [60].

В исследовании 294 здоровых подростков (в возрасте 13–16 лет) с различными уровнями ИМТ повышение уровня лептина было связано с нарушением жесткости артериальной стенки независимо от наличия метаболических и воспалительных нарушений, ассоциированных с ожирением.

Более того, повышенный уровень лептина в плазме положительно коррелировал с количеством стенозированных коронарных артерий у пациентов с ишемической болезнью сердца [61]. Эти данные свидетельствуют о том, что лептин играет ключевую роль в развитии сосудистой дисфункции. Кроме того, было показано, что повышенные концентрации лептина увеличивают экспрессию молекул клеточной адгезии, таких как ICAM-1, VCAM-1, трансформирующего фактора роста – β и рецептора фактора роста эндотелия сосудов (VEGF-R) в эндотелиальных клетках [62, 63]. Вышеперечисленные эффекты ведут к нарушению эндотелийзависимой вазодилатации, способствуя развитию гипертонии и атеросклероза. Эпидемиологические данные Schinzari F., в свою очередь, указывают на то, что хроническая гиперлептинемия значительно увеличивает симпатическую вазоконстрикторную активность, притупляя эндотелийзависимую релаксацию [64].

Прогрессирующе увеличивается количество данных подтверждающих, что лептин может вызывать окислительный стресс за счет увеличения образования активных форм кислорода (АФК), основного медиатора эндотелиальной дисфункции. Такое усиление окислительного стресса также препятствует эндотелий-зависимой релаксации, вызывая дисфункцию эндотелиальных клеток и атеросклероз [65]. Эта теория нашла подтверждения в исследованиях Bouloumie A., проводимых *in vitro* с использованием эндотелиальных клеток пупочной вены человека, в которых было показано, что лептин индуцирует хронический окислительный стресс в эндотелиальных клетках, потенциально способствуя атерогенным процессам и развитию сердечно-сосудистой патологии [66]. Также было показано, что лептин может влиять на ремоделирование сердца, метаболизм и сократительную функцию кардиомиоцитов [67].

Важно отметить, что повышенный уровень лептина является значимым предиктором развития инсульта у пациентов обоих полов, что было впервые показано в 2004 году [68, 69], и впоследствии подтвердилось результатами метаанализа Zeng R. и соавт. [70]. В другом проспективном исследовании Wannamethee S.G. и соавт. с участием 3411 пожилых мужчин (в возрасте 60–79 лет)

более высокие уровни лептина коррелировали с повышенным риском инсульта [71]. Кроме того, Carbone F. и соавт. показали, что повышенные концентрации лептина связаны с ухудшением когнитивных, неврологических и функциональных исходов у пациентов, перенесших инсульт [72].

Что касается геморрагических инсультов, повышенные концентрации лептина в плазме в исследованиях были ассоциированы с повышенной тяжестью течения и худшими клиническими исходами, предсказывая раннее неврологическое ухудшение, рост гематомы и худшую функциональность после внутримозгового кровоизлияния, вызванного как гипертензией, так и аневризмами [73, 74]. В целом, повышенные сывороточные уровни лептина в исследованиях были тесно ассоциированы с тяжестью как ишемического, так и геморрагического инсульта.

В ряде исследований было показано, что у пациентов с ожирением лептин был независимым предиктором увеличения общей толщины комплекса интима-медиа сонных артерий [75]. Аналогичная взаимосвязь также была зарегистрирована у здоровых взрослых людей обоих полов [76] и у детей с ожирением [77].

Что касается тяжести атеросклеротического поражения сонных артерий, высокие концентрации лептина были напрямую ассоциированы с признаками нестабильности бляшки у пациентов, которым была назначена каротидная эндартерэктомия [78]. Schneiderman J. и соавт показали, что лептин локально продуцируется в макрофагах и гладкомышечных клетках каротидных бляшек у пациентов с симптомами в отличие от бессимптомных пациентов, что потенциально способствует нестабильности таких бляшек за счет паракринных или аутокринных эффектов [79]. Кроме того, при прогрессирующих атеросклеротических поражениях сонных артерий отмечалась сверхэкспрессия гена рецептора лептина непосредственно в бляшках [80].

Известно, что пациенты с ИБС имеют более высокий уровень лептина по сравнению с контрольной группой (это утверждение, в том числе, подтверждается метаанализом Zeng и соавт. 2014 года) [70]. Кроме того, концентрация лептина в

сыворотке повышалась после инфаркта миокарда (ИМ) [81]. В целом, у пациентов с ИБС повышенный уровень лептина был достоверно связан с повышенным риском сердечной смерти, острого коронарного синдрома, несмертельного ИМ, инсульта и госпитализации по поводу застойной сердечной недостаточности (далее СН). Однако в другом исследовании повышенный уровень лептина и индекс массы тела были предикторами лучшего прогноза у пациентов с ИБС [82]. Также следует упомянуть о результатах недавнего мета-анализа Yang H. и соавт., сообщающих об отсутствии связи между уровнями лептина и риском ИБС [50]. В исследовании Gumanova N.G. и соавт. соотношение лептина и инсулина было связано с тяжестью ИБС, оцениваемой по шкале Gensini у женщин с ИБС [83]. Точно так же в исследовании Tsai J.P. и соавт. более высокие уровни лептина в сыворотке были в значительной степени связаны с увеличением числа стенозированных коронарных артерий и жесткости артерий у пациентов с ИБС [61].

Интересно, что у больных с ИБС содержание растворимых рецепторов лептина и лептина в эпикардальных адипоцитах было выше на 56,9% и 28,6%, чем в подкожных адипоцитах [84]. Drosos I. и соавт. в своем исследовании показали, что экспрессия лептина также была увеличена в периваскулярной жировой ткани, что привело к воспалению, фиброзу и васкуляризации у пациентов, перенесших операцию аортокоронарного шунтирования [85].

Таким образом, все указывает на то, что лептин может быть мишенью для терапевтического вмешательства. В целом, гиперлептинемия была связана с наличием метаболических нарушений и ассоциированными с ним ССЗ. Из этого следует, что у таких пациентов выбор лептинснижающей терапии может способствовать улучшению метаболического статуса и минимизации сердечно-сосудистого риска.

1.2.2 Адипонектин

Адипонектин, представляет собой белок с молекулярной массой 30 кДа, состоящий из 247 аминокислот, который обладает множеством положительных эффектов, включающих улучшение чувствительности к инсулину, защиту сердечно-сосудистой системы и противовоспалительное действие [86].

Интересно, что циркулирующие уровни адипонектина составляют ~ 10–30 мкг / мл или около 0,01% белков плазмы, что гораздо выше концентраций других важных гормонов, таких как инсулин, лептин или ИЛ-6 [87].

Гормон циркулирует в виде нескольких изомеров, включая высокомолекулярную форму, которая считается клинически наиболее значимой. Способен функционировать в качестве антидиабетического агента, что представлено на рисунке 9.

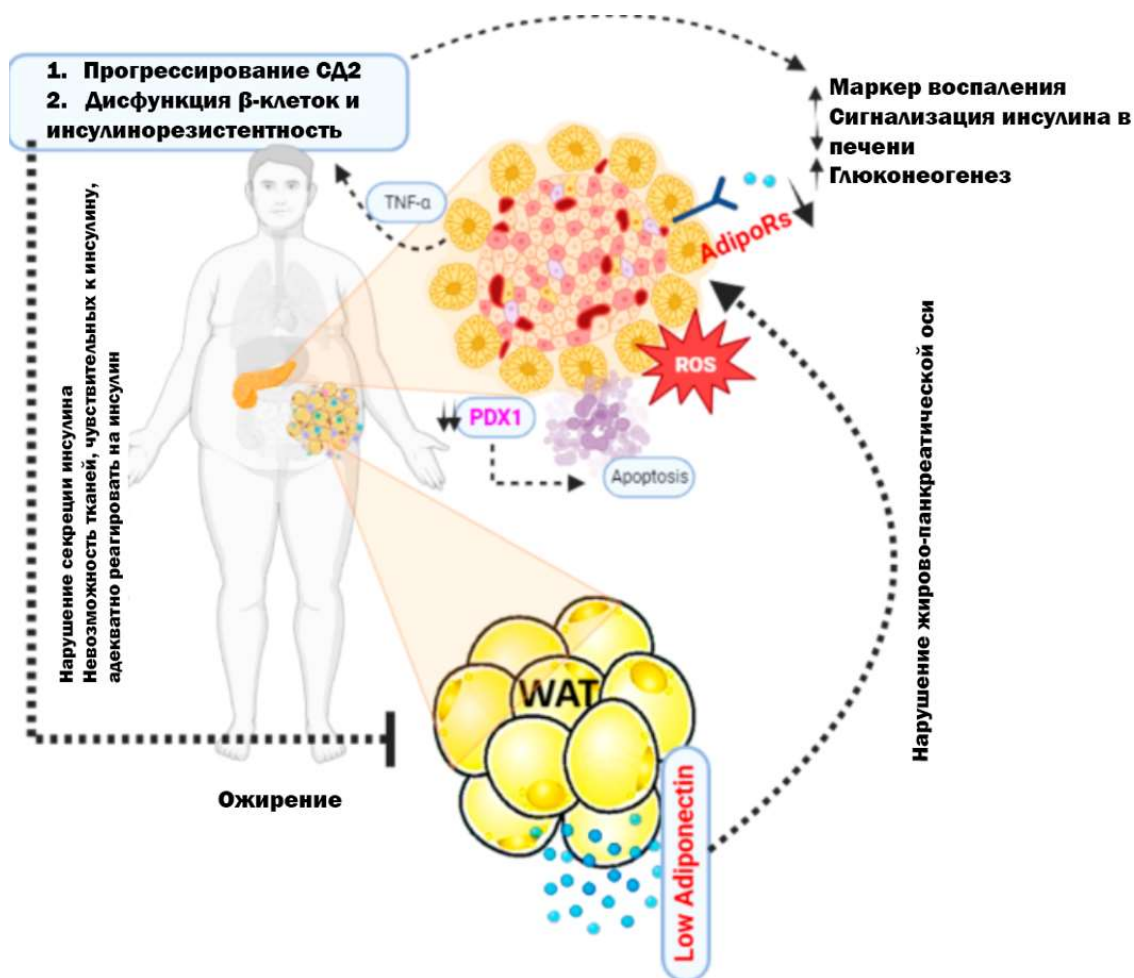


Рисунок 9 – Механизм, через который адипонектин функционирует в качестве антидиабетического агента

Адаптировано согласно Mahmudo B. и соавт. [88]

В 2003 году Yamauchi и др. выделили и впервые описали рецепторы адипонектина: Adipo R1 и Adipo R2, которые гомологичны по своей структуре (67% аминокислотной идентичности), сигнальные пути схематично адаптированы и представлены на рисунке 10 [89]. AdipoR1 экспрессируется повсеместно, включая экспрессию в скелетных мышцах, в то время как AdipoR2 наиболее обильно экспрессируется в печени [90].

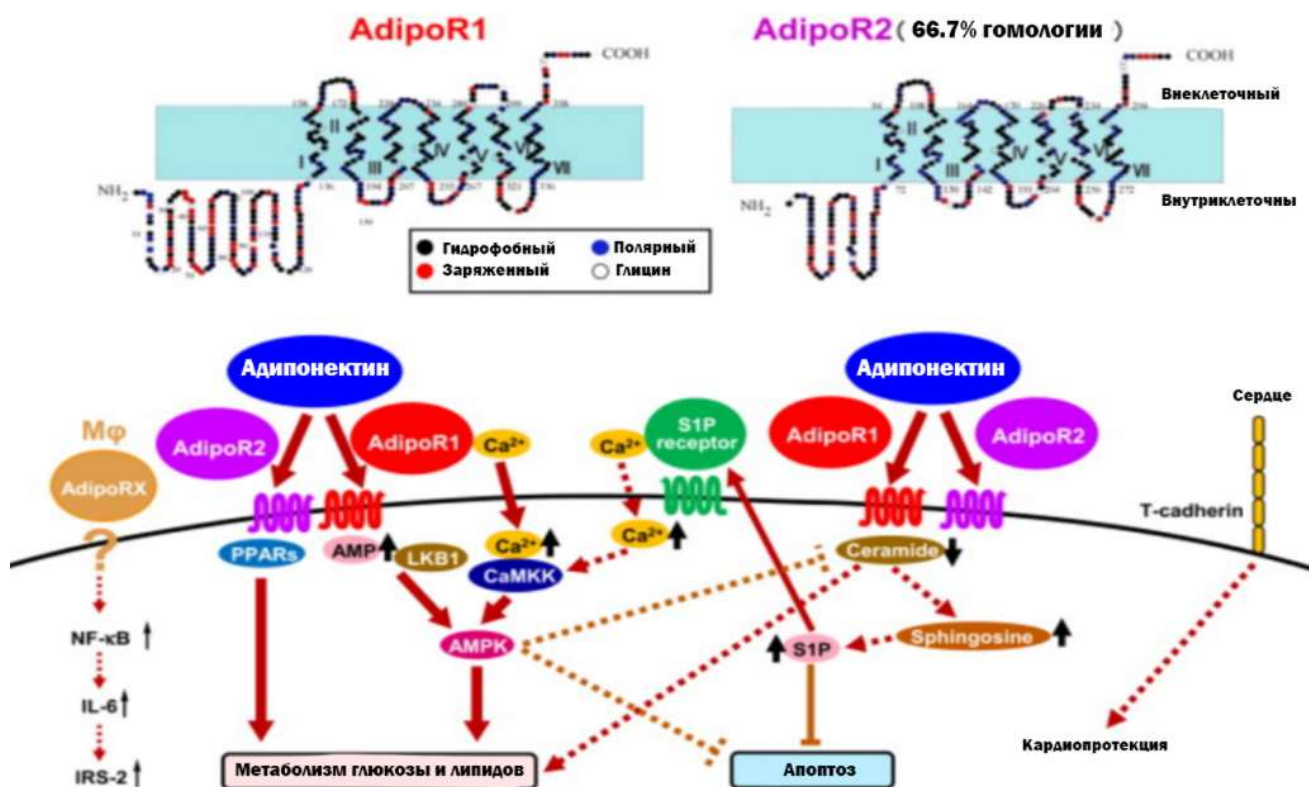


Рисунок 10 - Сигнальные пути адипонектина

Адаптировано согласно Yamauchi и соавт. [89]

Циркулирующий адипонектин обладает множественными pleiotropic эффектами, реализуя свои сигнальные пути в печени, головном мозге, в клетках поджелудочной железы, мышечной и жировой ткани, а также в иммунных клетках, что показано на рисунке 11.



Рисунок 11 - Плейотропные эффекты адипонектина

Адаптировано согласно Kim J.Y. и соавт. [91]

Первичной мишенью для адипонектина является печень, в которой указанный адипокин значительно улучшает чувствительность к инсулину. Было показано, что адипонектин активирует АМФ-активированную протеинкиназу (АМПК) и снижает экспрессию глюконеогенных ферментов, таких как фосфоенолпируваткарбоксилаза и глюкозо-6-фосфатаза, что приводит к подавлению глюконеогенеза [92]. Активация АМПК в целом имеет решающее значение для действия адипонектина в печени, мышцах и других органах, однако, сравнительно недавно было обнаружено, что адипонектин подавляет продукцию глюкозы в печени преимущественно посредством активации интерлейкина-6, а не влиянием на АМПК [93].

Кроме того, адипонектин способен усиливать активность церамидазы и подавлять содержание церамидов в печени. Недавнее исследование показало, что адипонектин способен усилить церамидазную активность своих рецепторов,

включая рецептор адипонектина 1 (AdipoR1) и рецептор адипонектина 2 (AdipoR2), что приводит к снижению содержания церамидов в печени и улучшению чувствительности печени и всего организма к инсулину независимо от АМПК [94]. Более того, адипонектин также оказывает свое сенсibiliзирующее действие к инсулину посредством модуляции биологического действия факторов роста, таких как фактор роста тромбоцитов, фактор роста фибробластов и гепарин-связывающий эпидермальный фактор роста [95]. В дополнение к влиянию на печень было показано, что глобулярная форма адипонектина, активирует АМПК в скелетных мышцах, что приводит к повышению окисления жирных кислот и захвату глюкозы [96].

Помимо функционирования в периферических тканях, было также обнаружено, что адипонектин действует в центральной нервной системе, регулируя аппетит и расход энергии. Kubota и др. показали, что высокомолекулярный адипонектин, может проходить через гематоэнцефалический барьер и попадать в спинномозговую жидкость из кровообращения, играя важную роль в регуляции пищевого поведения [97].

Недавнее исследование также показало антидепрессивную активность адипонектина в головном мозге, схематично представлено на рисунке 12.

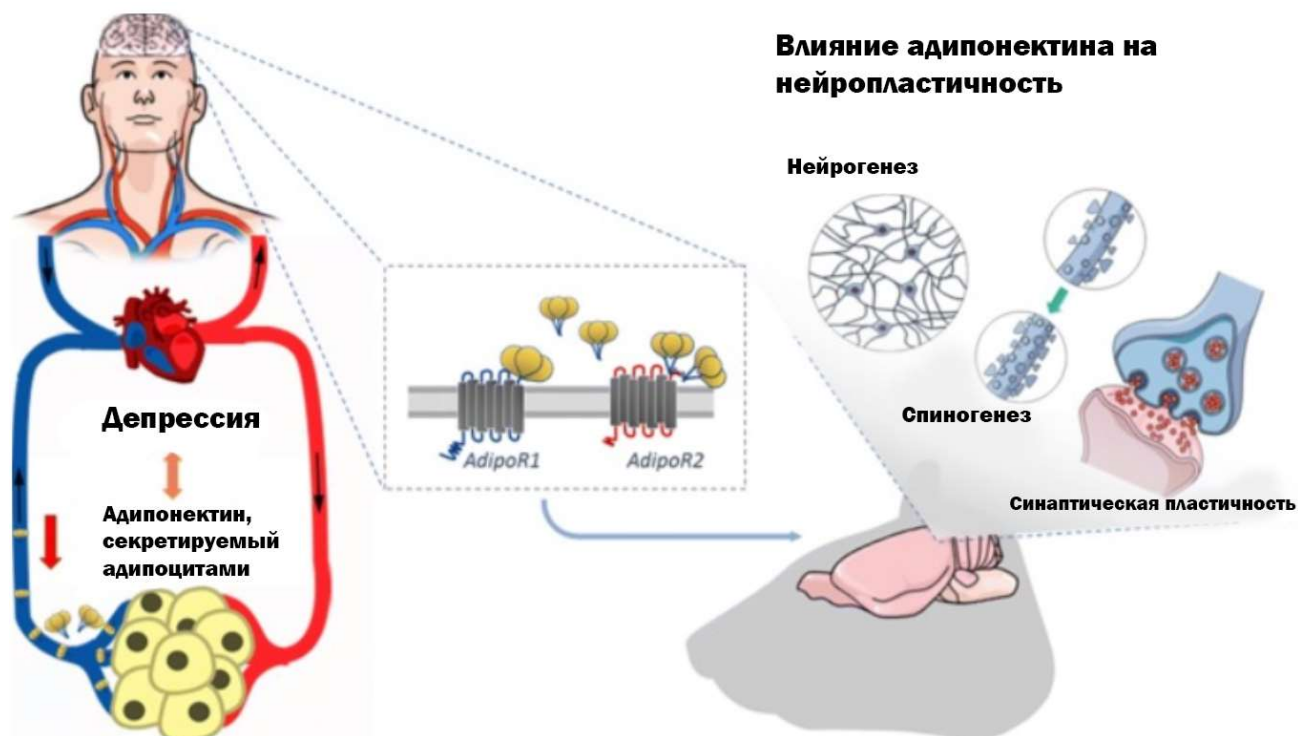


Рисунок 12 – Антидепрессивное воздействие адипонектина в головном мозге
Адаптировано согласно Douglas A.F. и соавт. [98]

В поддержку этой точки зрения, инъекция антител, нейтрализующих адипонектин, вызвала стресс-индуцированное депрессивное поведение. И наоборот, введение экзогенного адипонектина вызывало антидепрессантные поведенческие эффекты у мышей с нормальным весом и у мышей с ожирением, вызванным гиперкалорийной диетой [99].

Адипонектин, как и белки комплимента, способен взаимодействовать с иммунными клетками, такими как макрофаги и моноциты, что отражено на рисунке 13. Адипонектин действует как противовоспалительный фактор, а также регулирует пролиферацию и полирезацию макрофагов. С другой стороны, адипонектин подавляет дифференцировку и активацию M1 макрофагов, действуя противовоспалительными цитокинами.

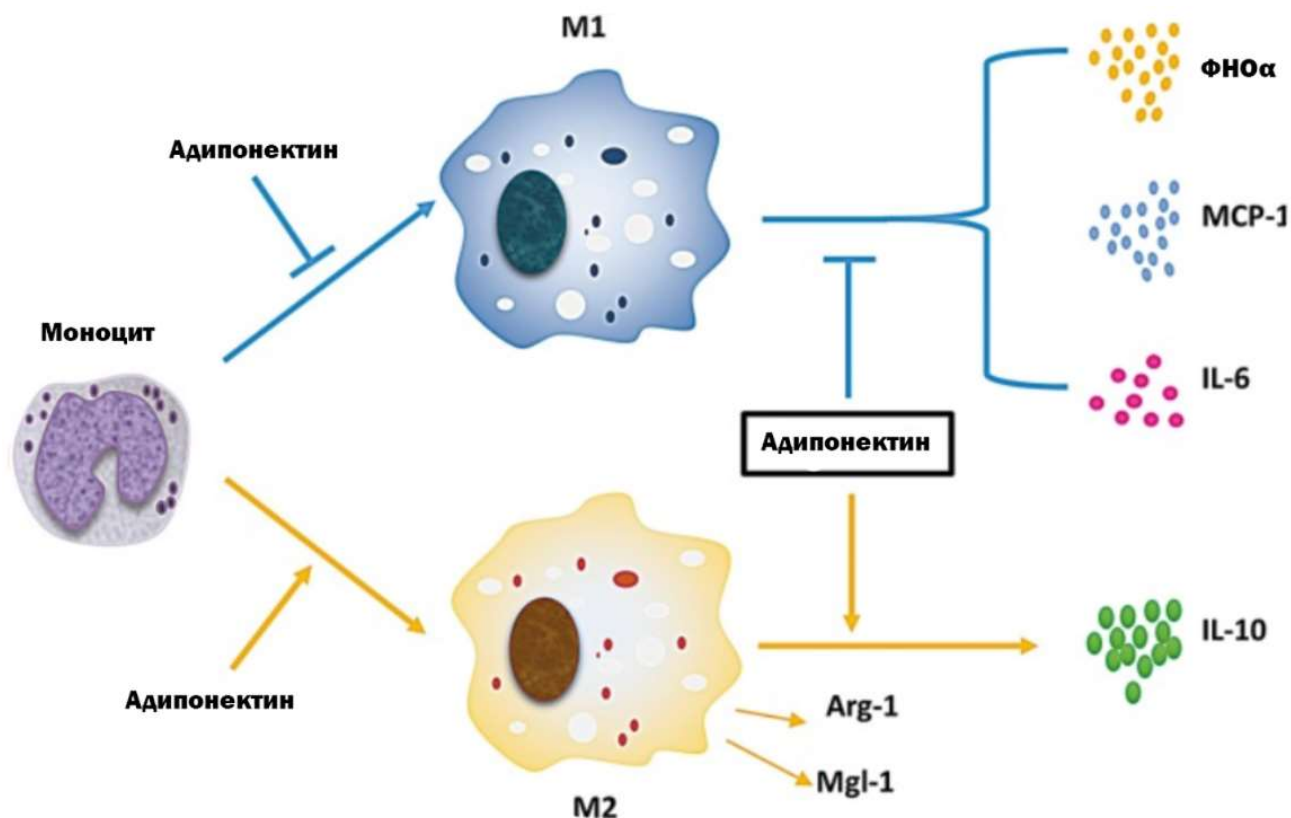


Рисунок 13 – Взаимодействие адипонектина с иммунными клетками

Адаптировано согласно [Yan L.](#) и соавт. [100]

В макрофагах он подавляет выработку и секрецию ФНО-а и ИЛ-6, а также усиливает выработку противовоспалительных цитокинов моноцитами, макрофагами и дендритными клетками [101].

В настоящее время ожирение рассматривает как состояние слабодифференцированного, но хронического воспаления. А учитывая противовоспалительные свойства адипонектина, он может выступать как дополнительная мишень в коррекции ожирения и сопутствующих метаболических нарушений.

Еще одной функциональной ролью адипонектина является регулирование термогенеза и энергетического гомеостаза [102, 103], схема взаимодействия указана на рисунке 14. Адипонектин контролирует метаболический гомеостаз разнообразными путями. Являясь сигналом голода, адипонектин стимулирует потребление пищи и подавляет термогенез, индуцированный холодом, приводя к позитивному энергетическому балансу и усилению адипогенеза.

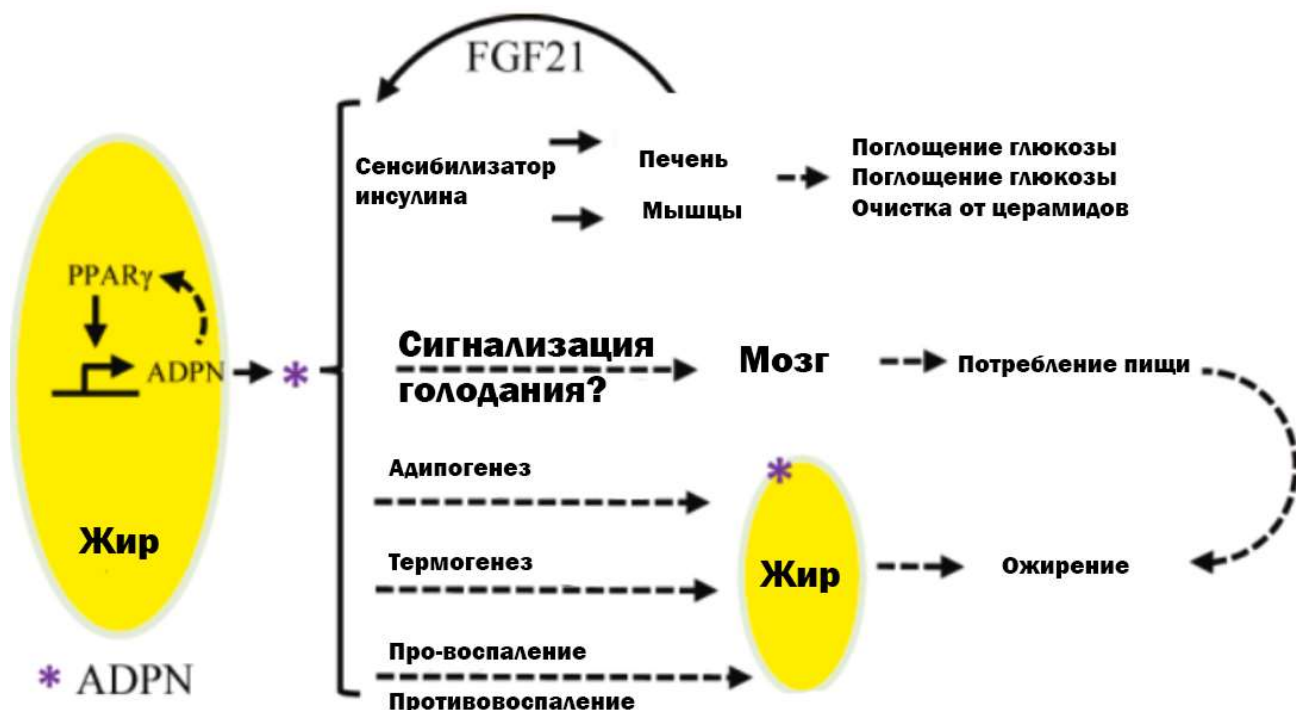


Рисунок 14 – Регулирование адипонектином термогенез и энергетический гомеостаз

Адаптировано согласно [Luo L.](#) и соавт. [104]

Доказано, что уровень адипонектина в плазме крови обратно пропорционален количеству жировой ткани, а низкий его уровень является независимым фактором развития СД2 [105].

После открытия адипонектина в 1995 году исследователи выявили новые функции, выходящие за рамки метаболизма и касающиеся процессов формирования костей, иммунитета и онкологических заболеваний.

Связь между адипонектином и костным гомеостазом представлена на рисунке 15, а также была впервые описана Berner и др. [106]. Предшественники остеобластов покидают область костного мозга и мигрируют к местам повреждения. В проводимых экспериментах, экспрессия фактора YFP способствовала миграции предшественников остеобластов на эндостальную поверхность для пополнения популяции остеобластов в ответ на повреждение. Клетки экспрессировали CXCR4 и мигрировали в сторону высокого уровня

CXCL12. Адипонектин приводит к усилению миграции клеток-предшественников, и наоборот, экспрессируя фактор S1P, уменьшает миграцию, поддерживая таким образом баланс обеспечения структурированного восстановления кости.

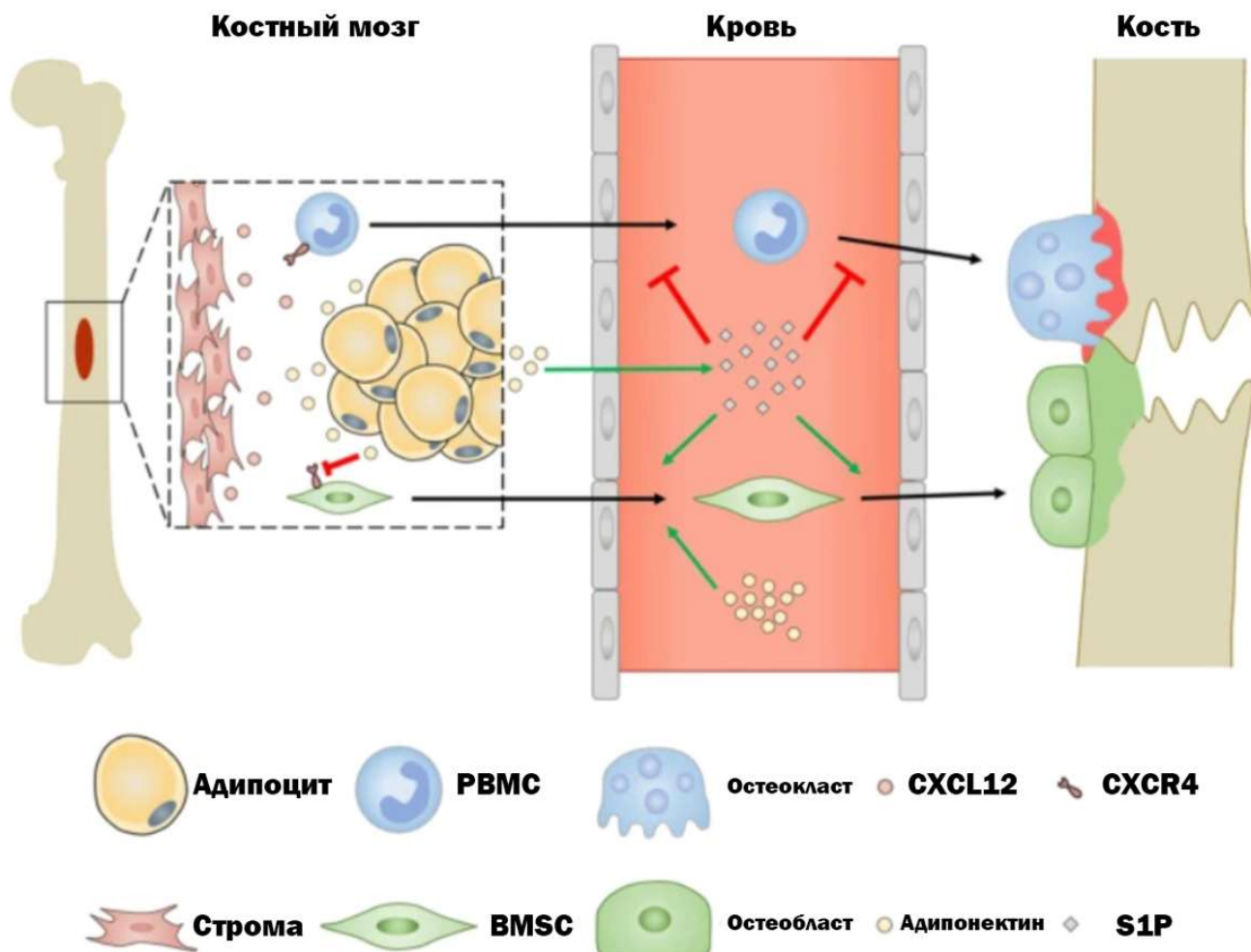


Рисунок 15 – Адипонектиновая регуляция миграции остеобластов и остеокластов

Адаптировано согласно Jonathan W.L. и соавт. [107]

Таким образом установлено, что адипонектин и рецепторы к адипонектину экспрессировались и секретиrowались в остеобластах. И наоборот, исследование Shinoda показал противоположный эффект. В работе было продемонстрировано подавление остеогенеза на фоне добавления адипонектина [108]. В результате, несмотря на то, что влияние адипонектина на костный метаболизм не вызывает сомнений, точный механизм действия пока не совсем ясен.

1.3 Влияние иНГЛТ-2 на массу тела и объем жировой ткани у больных сахарным диабетом 2 типа

Успех группы иНГЛТ-2 начался со знакового события в сентябре 2015 года, когда в Стокгольме были представлены результаты крупного рандомизированного клинического исследования EMPA-REG OUTCOME. В исследовании приняли участие 7020 пациентов (средний возраст 63 года), рандомизированных в три группы – плацебо (n=2333), эмпаглифлозин 10 мг ежедневно (n=2345), эмпаглифлозин 25 мг ежедневно (n=2342). Медиана продолжительности лечения составила 2,6 года, а медиана продолжительности наблюдения – 3,1 года. Согласно полученным результатам у пациентов отмечалось снижение относительного риска (ОР) смертности от сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с плацебо на 38%, снижение ОР общей смертности на 32%, снижение количества госпитализаций по поводу ХСН на 35%, снижение ОР развития первичной комбинированной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный ИМ и нефатальный инсульт) на 14% [111].

Другим важным, с точки зрения оценки сердечно-сосудистых эффектов иНГЛТ-2, явилось исследование CANVAS, которое объединило результаты исследований CANVAS и CANVAS – Renal. Данное исследование изучало влияние канаглифлозина на сердечно-сосудистые и почечные осложнения. Препарат идентично эмпаглифлозину снижал риск развития конечной комбинированной точки (смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, нефатального инфаркта и нефатального инсульта) на 14% [112].

Однако, возможные механизмы, которые привели к данным революционным результатам до конца не изучены, и в настоящее время обсуждаются различные концепции. Важно отметить, что по данным вышеперечисленных исследований, препараты иНГЛТ-2 показали свою эффективность не только в отношении углеводного обмена, но и продемонстрировали положительные не гликемические эффекты в виде снижения веса.

Ингибиторы НГЛТ-2 увеличивая экскрецию глюкозы с мочой, приводят к снижению уровня глюкозы в крови и снижению массы тела. В терапевтических дозах экскреция глюкозы с мочой составляет примерно 70–90 г/сут, что эквивалентно 300 ккал/сут, с дополнительным диурезом 400 мл/сут [113]. На основании расчетного количества калорий, теряемых в день, ожидаемая потеря веса составит примерно 10 кг/год [114]. Фактическая потеря массы тела значительно меньше, что было показано в клинических исследованиях и в клинической практике. Связь между ингибированием НГЛТ-2 и выведением калорий оказалась гораздо более сложной, а не простой линейной функцией, как первоначально предполагалось. Клинические испытания и данные наблюдений показывают, что снижение веса ниже, чем ожидалось (и составляет приблизительно 2–5 кг), с вариациями в зависимости от исходного веса и сопутствующего лечения. Механизмы потери веса на фоне терапии иНГЛТ-2 и их влияние на кардиоренальные эффекты до сих пор полностью не изучены [115], в связи с чем ведутся множественные исследования.

Так, в экспериментальных исследованиях на животных моделях эмпаглифлозин увеличивал расход энергии и ослаблял воспаление и инсулинорезистентность у мышей с ожирением, вызванным диетой с высоким содержанием жиров. Тем самым препарат подавлял прибавку в весе, увеличивая утилизацию жира и улучшая метаболические свойства жировой ткани. Кроме того, снижалась выраженность, вызванных ожирением воспаления и инсулинорезистентности преимущественно за счет поляризации макрофагов M2 в белой жировой ткани и печени [116].

В доклинических исследованиях эмпаглифлозин значительно снижал массу тела на животных моделях, что в основном было связано со значительным уменьшением массы подкожно-жировой клетчатки. При этом была продемонстрирована способность эмпаглифлозина значительно уменьшать размер висцеральных адипоцитов и увеличивать количество адипоцитов меньшего размера. Таким образом, все указывает на то, что иНГЛТ-2 уменьшают гипертрофию висцеральных адипоцитов у крыс с преддиабетическим

метаболическим синдромом, независимо от диуретического эффекта или эффекта снижения артериального давления [117].

В 2022 году были опубликованы результаты рандомизированного двойного слепого контролируемого исследования SEESAW, в котором изучалось применение эмпаглифлозина в сочетании/без сочетания с диетой в сравнении с плацебо. Согласно полученным данным, за 26 недель наблюдения на фоне терапии эмпаглифлозином средняя потеря веса составила 2,22 кг, на терапии эмпаглифлозином в сочетании с диетой - 5,74 кг, тогда как на фоне плацебо и плацебо в сочетании с диетой указанные параметры составили 0,44 и 1,91 кг соответственно, однако существенная разница в клинических исходах не сопровождалась отличиями в сывороточных уровнях инкретинов и грелина [118].

На момент написания данной работы не известно ни о каких испытаниях, изучающих влияние эмпаглифлозина на массу тела у людей без СД2.

Влияние дапаглифлозина на массу тела стало предметом ряда исследований, в том числе с участием пациентов, не страдающих СД: препарат изучался как в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими средствами для снижения веса. Так, в одном исследовании с участием пациентов с предиабетом и средним ИМТ 30,3 кг/м², участники были рандомизированы на получение дапаглифлозина в суточной дозе 10 мг, либо плацебо на период продолжительностью 12 недель. Согласно полученным результатам, использование дапаглифлозина было связано с потерей веса (- 3,0 кг), что сопровождалось улучшением ряда других метаболических маркеров [119].

В другом исследовании изучалось влияние комбинации дапаглифлозина с агонистом глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1) экзенатидом на массу тела у пациентов с ожирением, но при этом не страдающих от нарушения углеводного обмена. Средняя потеря веса на фоне двухкомпонентной терапии в данной работе составила 4,5 кг за 24 недели [120]. Важно отметить, что этот эффект сохранялся на протяжении расширенного периода исследования, продолжительностью 52 недели. За этот период снижение массы тела в указанной популяции составило 5,7 кг [121].

В 24-недельном международном многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании в параллельных группах с продолжающимся 78-недельным расширенным периодом наблюдения, проведенном Bolinder J. и соавт. приняли участие 182 пациента с СД 2 типа с недостаточным контролем заболевания на фоне приема метформина. Пациенты были рандомизированы на прием плацебо или дапаглифлозина 10 мг сут. в течение 24 недель. В подгруппе пациентов также оценивалась магнитно-резонансная оценка объема висцеральной жировой ткани и подкожно-жировой ткани, а также содержания липидов в печени. На 24 неделе изменения с поправкой на плацебо для дапаглифлозина были следующими: снижение массы тела составило - 2,08 кг, окружность талии - 1,52 см, жировая масса в среднем снизилась на 1,48 кг. Доля пациентов, достигших снижения веса не менее чем на 5% составила 26,2%, объем висцеральной жировой ткани уменьшился на 258,4 см³, подкожной жировой клетчатки на 184,9 см³ [122].

Эртуглифозин является одним из новых и наименее изученных иНГЛТ-2, однако и этот препарат в клинических исследованиях показал свою способность снижать массу тела. За 52 недели наблюдения среднее снижение веса у пациентов с сахарным диабетом 2 типа на фоне его использования составляло 2,7–3,7 кг [123].

В исследовании Napolitano A. и соавт. изучалось использование ингибиторов НГЛТ-2 ремоглифлозина и серглифлозина по сравнению с контрольной группой плацебо у пациентов с избыточной массой тела и ожирением, но без нарушений углеводного обмена в течение 8 недель. Согласно полученным данным, у людей, принимавших ремоглифлозин, отмечалась потеря веса на 7,6 кг, при этом пациенты принимавшие серглифлозин в среднем похудели на 6,1 кг, по сравнению с потерей веса -5,1 кг в группе плацебо [124].

В исследовании Sasaki T и соавт. принимали участие японские пациенты с СД2 и ожирением, получавшие лусеоглифлозин в течение года, которые были проспективно обследованы в том числе и на предмет изменений состава тела. Авторы проанализировали не только изменения состава тела во время лечения, но и их корреляцию с другими клиническими переменными. Популяция, набранная

для анализа эффективности, включала 37 пациентов. Общая жировая масса значительно снижалась в начале лечения, на 4-й неделе и далее, при этом среднее снижение составило -1,97 кг [95% ДИ: от -2,66 до -1,28] к 24-й неделе терапии. Площадь висцерального жира также снизилась к 24-й неделе. Таким образом лечение лусеоглифлозином привело к благоприятным изменениям в составе тела и улучшению метаболизма у японских пациентов с СД2 и умеренным ожирением, что сопровождалось уменьшением жировых отложений и минимальным снижением мышечной массы [125].

1.4 Влияние канаглифлозина на углеводный обмен, на массу тела и объем жировой ткани у больных сахарным диабетом 2 типа

Как и другие представители класса сахароснижающих препаратов иНГЛТ-2, канаглифлозин является конкурентным, обратимым высокоселективным ингибитором НГЛТ-2 в проксимальных отделах почечных канальцев сегмента S1. Принципиальным отличием канаглифлозина в дозе 300 мг от других препаратов данного класса заключается в дополнительной ингибирующей способности НГЛТ-1. Однако влияние канаглифлозина именно на почечный НГЛТ-1 оказывает лишь минимальное системное ингибирование, в связи с этим не имеет существенного практического значения. Двойное ингибирование канаглифлозином НГЛТ1 и НГЛТ2 представлено на рисунке 17.

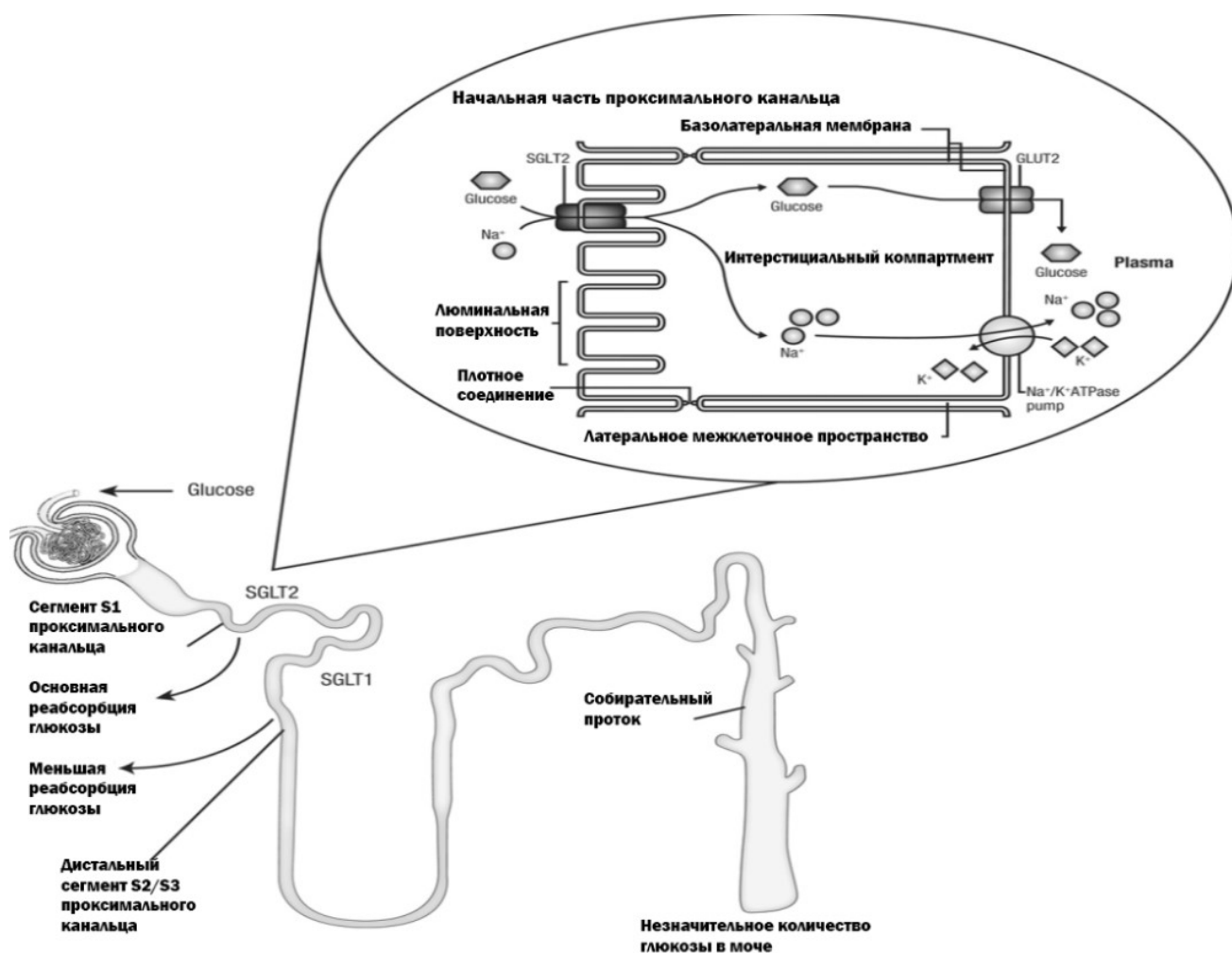


Рисунок 17 - Двойное ингибирование канаглифлозином НГЛТ1 и НГЛТ2
Адаптировано согласно Polidori D. и соавт. [126]

Большее значение имеет НГЛТ-1, который широко экспрессируется в кишечнике и в значительной степени отвечает за всасывание глюкозы в нем.

Были получены данные, что канаглифлозин в дозе 300 мг за счет ингибирования НГЛТ-1 приводит к снижению абсорбции глюкозы в проксимальном отделе тонкой кишки, приводя к дополнительному снижению постпрандиальной гликемии.

Другим возможным механизмом влияния канаглифлозина на уровень пострандиальной гликемии является повышение уровня глюкогонподобного пептида- 1 на фоне его приема и связанного с этим замедление эвакуации содержимого желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), на рисунке 18 представлен механизмы сахароснижающего действия канаглифлозина [127].

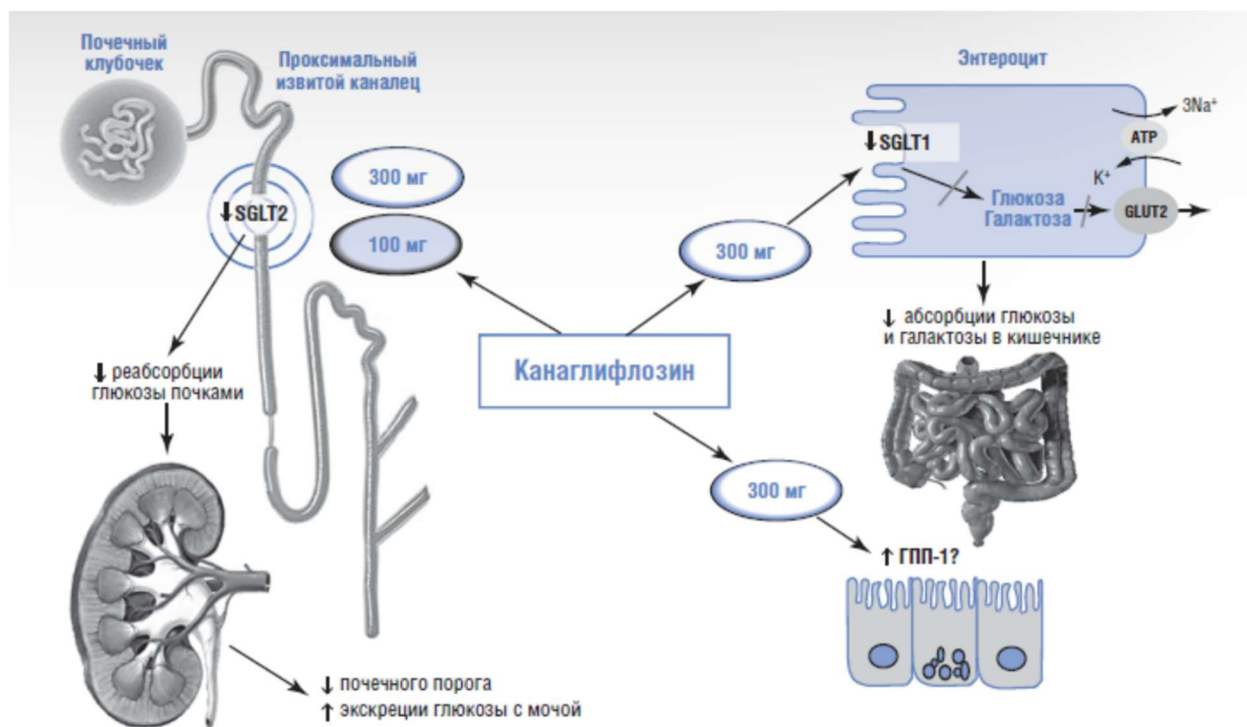


Рисунок 18 - Механизмы сахароснижающего действия канаглифлозина

Адаптировано согласно Аметов А.С. и соавт. [127]

В своем исследовании К. Stenlof et al. продемонстрировал положительную динамику HbA1c, ГН и ППГ на фоне приема канаглифлозина 300 мг по сравнению с плацебо у больных с СД2, которые не достигли компенсации на фоне изменения образа жизни [128].

Важно отметить, что у канаглифлозина, как и других препаратов иНГЛТ-2 есть метаболические эффекты, которые не ограничиваются только на сахароснижающей эффективности препарата.

В клинических исследованиях на фоне приема канаглифлозина продемонстрировано дополнительное снижение веса в среднем на 2,5–4,7 кг у пациентов с СД2 [129].

В рандомизированном двойном слепом исследовании Sustain 8 сравнивалось влияние семаглутида 1,0 мг 1 раз в неделю и канаглифлозин 300 мг ежедневно у пациентов с СД2, не достигших удовлетворительного гликемического контроля на фоне терапии метформином. Было показано снижение общей жировой массы на

2,62 кг, висцеральной жировой массы на 0,11 кг, уменьшение ОТ на 2,5 см после 52 недель лечения. Интересно отметить, что в исследовании также была продемонстрирована потеря мышечной массы (1,48 кг) [130].

Предполагается, что препараты ингибиторов НГЛТ-2 могут индуцировать катаболизм не только жировой ткани, но и мышечной ткани на фоне глюкозурии [131]. Однако положительная динамика потери жировой массы превалирует над потерей мышечной ткани.

Кроме того, эффекты канаглифлозина также были изучены в популяции пациентов с избыточной массой тела и ожирением без сопутствующего СД2. Согласно полученным данным, за 12-недельный период наблюдения снижение массы тела при приеме канаглифлозина 50 мг составило 1,9 кг, 100 мг – 2,8 кг, 300 мг – 2,4 кг [132]. Впоследствии, в работе Hollander P. была показана эффективность совместного применения канаглифлозина и фентермина у пациентов с ожирением без СД2. За 26 недель участники, принимавшие только канаглифлозин, потеряли 1,9 кг по сравнению с 4,1 кг у тех, кто принимал только фентермин, и 7,3 кг составила потеря веса у участников, принимавших оба препарата [125].

Xuping Yang и соавторы на животной модели диабета показали, что лечение канаглифлозином напрямую увеличивает расход клеточной энергии адипоцитами, индуцируя митохондриальный биогенез независимо от ингибирования НГЛТ-2. Наряду с митохондриальным биогенезом, канаглифлозин также увеличивал митохондриальное окислительное фосфорилирование, окисление жирных кислот и термогенез. Кроме того, канаглифлозин способствовал биогенезу и функционированию митохондрий посредством сигнального пути γ -коактиватора-1 α (Pgc-1 α) рецептора, активируемого пролифератором пероксисом, активируемой АМПК [133].

1.5 Влияние иНГЛТ-2 на гормоны жировой ткани

На сегодняшний день известно, что иНГЛТ-2 уменьшают накопление и воспаление висцеральной жировой ткани (особенно эпикардального жира) и могут снижать секрецию лептина и, тем самым, его влияние на миокард. Большинство клинических испытаний направлены на определение взаимосвязи влияния иНГЛТ-2 риска сердечно-сосудистых событий с уровнем лептина в сыворотке крови, висцеральным ожирением или количеством эпикардальной жировой ткани.

В проспективном многоцентровом открытом исследовании Miura H и соавт., включившем 96 пациентов с ИМТ ≥ 22 кг/м², исследовалось влияние терапии ипраглифлозином (50 мг/день) в течение 16 недель на уровень лептина в сыворотке крови натощак. Содержание лептина значительно снижалось через 2 недели терапии с 19,5 - 13,1 до 18,1 - 12,4 нг/мл и оставалось сниженным до 16 недели, даже после корректировки на массу тела, тогда как уровень активного грелина в плазме значительно не менялся. При этом интересно, что оценка чувства голода по визуальной аналоговой шкале значительно возрастала через 2 и 8 недель терапии. Таким образом, ипраглифлозин, несмотря на то, что улучшал гликемический контроль и снижал массу тела, снижал уровень лептина в сыворотке и, следовательно, мог тем самым повышать аппетит [134].

В исследовании Kakudaa и соавт. десять японцев с СД2 принимали тофоглифлозин (20 мг/день) в течение 8 недель с последующим 8-недельным периодом вымывания (16 недель). При этом, уже через 8 недель наблюдалось значительное снижение уровня гликемии, HbA_{1c}, мочевой кислоты, уменьшение массы тела и ОТ, а также увеличение концентрации высокомолекулярного адипонектина. Авторы также оценили эти маркеры через 16 недель и обнаружили, что в отличие от HbA_{1c} и мочевой кислоты, масса тела и адипонектин не вернулись к исходным уровням. Изменения массы тела между 0 и 8 неделями не коррелировали с изменениями ОТ или уровнями высокомолекулярного адипонектина. И, напротив, изменения массы тела между 0 и 16 неделями

действительно показали значительную корреляцию с изменениями ОТ и высокомолекулярного адипонектина [135]. Таким образом, снижение массы тела, скорее всего, это связано только с уменьшением объема жировой ткани после 8 недельного периода вымывания этого агента [136].

Ранее были получены данные о том, что длительная терапия эмпаглифлозином увеличивает расход энергии, выработку тепла и повышает уровни белка UCP1 как в бурой, так и в белой жировой ткани, что позволяет предположить, что эмпаглифлозин способствует благоприятной метаболической трансформации жировой ткани [137].

В экспериментальных исследованиях на животных моделях эмпаглифлозин показал способность значимо снижать уровень лептина у грызунов без диабета за 8 недель терапии [138]. Также этот эффект был показан в эксперименте на крысиной модели синдрома поликистозных яичников [139]. Эти данные нашли подтверждение в недавнем исследовании испанских ученых Virginia Reverte, согласно результатам которого добавление эмпаглифлозина к терапии у крыс приводило к статистически значимому снижению сывороточного уровня лептина [140].

В исследовании Jojima T. и соавт. влияние эмпаглифлозина на сывороточный уровень лептина оценивалось в качестве дополнительной вторичной конечной точки. Согласно полученным данным терапия эмпаглифлозином в дозе 10 мг/сут в течение 12 недель не приводила к значимым изменениям данного параметра. Однако в этом же исследовании была показана способность препарата значимо повышать уровень адипонектина (1.66 (0.82, 2.54) vs 1.76 (0.97, 3.49) $p=0.0304$) [141].

Кроме того, ингибирование НГЛТ-2 при приеме эмпаглифлозина приводило к повышению экспрессии адипонектина у пациентов с диабетом и в животных моделях ожирения [115]. Таким образом, препарат способствовал потемнению белой жировой ткани, что, по крайней мере, частично было обусловлено увеличением экспрессии адипонектина [142].

В 2022 году было опубликовано исследование Amerta Ghosh и соавт., в котором оценивалось влияние дапаглифлозина на антропометрические данные и содержание висцерального жира у пациентов с СД2. Это было наблюдательное исследование, в котором 30 пациентов получали дапаглифлозин в дозе 10 мг/сут в течение 120 дней. За период наблюдения вес пациентов в среднем снизился на 3,79 кг (95%ДИ: 1,23 – 4,23), при этом уровень адипонектина натощак значительно увеличился с $39,90 \pm 64,54$ до $91,12 \pm 128,95$ нг/мл ($p=0.02$), постпрандиальный адипонектин также увеличился с $51,75 \pm 79,39$ до $64,73 \pm 65,36$ нг/мл, но это изменение не являлось статистически значимым [143].

В еще одном недавнем японском рандомизированном 12-недельном открытом исследовании с активным контролем 32 пациента были рандомизированы для приема дапаглифлозина 5 мг, ситаглиптина 50 мг или метформина 1000 мг в сутки в течение 12 недель. Согласно полученным результатам, масса тела статистически значимо снизилась только в группе дапаглифлозина ($-2,1$ кг [$-2,7\%$], $P=0,047$). Кроме того, дапаглифлозин значительно улучшил содержание адипонектина в сыворотке крови (уровень увеличился с 6.40 ± 2.41 до 7.16 ± 2.45 нг/мл ($P=0,003$) [144].

1.6 Влияние канаглифлозина на гормоны жировой ткани

В апостериорном исследовательском анализе Garvey и соавт. сравнивалось влияние канаглифлозина с глимепиридом на секрецию различных адипокинов, воспалительных маркеров и хемокинов за 52 недели терапии: в том числе лептина и адипонектина. На 52 неделе канаглифлозин снижал средний уровень лептина в сыворотке в среднем на 25% (95% ДИ: -34%, -15%) и увеличивал средний уровень адипонектина в сыворотке на 17% (95% ДИ: 11%, 23%) по сравнению с глимепиридом. Таким образом, канаглифлозин может улучшать функцию жировой ткани и показатели лептина и адипонектина в сыворотке крови, что благоприятно влияет на чувствительность к инсулину и риск ССЗ [137].

1.7 Заключение по обзору литературы

На сегодняшний день не остается сомнений, что иНГЛТ-2 обладают позитивным влиянием на динамику массы тела у пациентов с СД2 и ранними формами нарушений углеводного обмена. Кроме этого, было доказано, что этот эффект опосредован благотворным влиянием на структуру висцеральной и подкожной жировой клетчатки. Однако до сегодняшнего момента остается не до конца изученным вопрос о влиянии глифлозинов на секреторную функцию жировой ткани. Большинство исследований влияния иНГЛТ-2 на секрецию лептина и адипонектина были проведены на животных моделях, тогда как в клинических исследованиях были получены противоречивые данные. Результаты настоящего исследования позволят определить выраженность влияния канаглифлозина 300 мг на уровень содержания адипокинов и взаимосвязь данного эффекта с изменением других метаболических параметров.

ГЛАВА II МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Условия проведения

Исследование осуществлялось с 2017 по 2020 года в ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы» после подтверждения локальным этическим комитетом ФГБУ ДПО РМАНПО Минздрава России от 28 февраля 2017 года протокол №3.

Под наблюдением находились 86 пациентов (45 мужчин, 41 женщин) в возрасте 40–70 лет (средний возраст $59,2 \pm 3,1$ года). Все пациенты подписали добровольное информированное согласие для участия в клиническом испытании.

2.2 Критерии соответствия

Критерии включения в исследование:

1. Женщины и мужчины в возрасте 40–70 лет с верифицированным диагнозом СД2;
2. Проведение регулярной терапии метформином (2000 мг в сутки);
3. Нецелевые показатели гликемического контроля (уровень HbA1c в диапазоне от 6,5 до 9,8%, в среднем $7,7 \pm 0,8\%$);
4. Наличие ожирения по абдоминальному типу (ОТ > 80 и 94 см у женщин и мужчин соответственно) или ИМТ $\geq 30,0$ кг/м².

Критерии исключения:

1. Сахарный диабет 1 типа;
2. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) ≤ 45 мл/мин/1,73м²;

3. Острый инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, острое нарушение мозгового кровообращения или транзиторная ишемическая атака, диагностированные в течение последнего месяца;

4. Беременность и период грудного вскармливания.

2.3 Дизайн исследования

В соответствии с критериями включения и исключения в исследовании, все пациенты были рандомизированы методом случайных чисел на две равнозначные по возрасту, полу, ИМТ, уровням лептина и адипонектина в крови группы: основная группа №1 (n= 44) с СД2 и ожирением, которой к базовой терапии метформином 2000 мг в сутки добавлен двойной ингибитор НГЛТ-1 и НГЛТ-2 канаглифлозин 300 мг в сутки; в контрольную группу №2 (n= 42) включены пациенты с СД2 и ожирением, которые продолжили получать монотерапию метформином 2000 мг в сутки.

Все пациенты, на старте исследования прошли индивидуальное обучение по коррекции образа жизни при СД2, которое включало основные принципы рационального питания, самоконтроля гликемии и регулярной физической активности. Контроль за выполнением рекомендаций осуществлялся на основании проверки дневников питания и самоконтроля гликемии один раз в 3 месяца.

Клиническое обследование включало в себя сбор анамнеза, осмотр, измерение артериального давления, частоты сердечных сокращений, массы тела, роста, ИМТ, ОТ. Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1.

Таблица 1 Клиническая характеристика больных

Показатели	1 группа канаглифлозин 300 мг+метформин 2000 мг	2 группа Метформин 2000 мг	p-value
Всего больных, абс (%)	46 (100%)	42 (100%)	-
Мужчины, абс (%)	24 (50%)	21 (50%)	-
Женщины, абс (%)	22 (50%)	21 (50%)	-
Средний возраст	56,3±2,1	62,09±9,2	p>0,05
Вес, кг	101,3±16,78	99,8±15,36	p>0,05
ИМТ, кг/см ²	35,7±5,1	35,6±4,6	p>0,05
ОТ, см	116,2±12,35	112,4±9,9	p>0,05
ГН, ммоль/л	9,4±1,19	9,0±1,17	p>0,05
ППГ, ммоль/л	10,8±2,5	10,1±2,27	p>0,05
НbA1с, %	8,7±1,2	7,9±0,87	p>0,05
ОХ, ммоль/л	5,7±1,0	6,0±0,93	p>0,05
ЛПНП, ммоль/л	3,7±0,96	3,4±0,74	p>0,05
ЛПВП, ммоль/л	1,03±0,29	1,0±0,31	p>0,05
ТГ, ммоль/л	2,5±1,11	2,38±0,91	p>0,05
Лептин, нг/мл (3,7-11)	18,9±7,18	16,1±6,37	p>0,05
Адипонектин мкг/мл (11,4-13,6)	5,9±5,53	5,88±4,5	p>0,05
Инсулин мкМЕ/мл	14,2±5,8	13,4±4,94	p>0,05
Индекс НОМА- IR	5,79±2,68	5,89±2,5	p>0,05

2.4 Клиническое обследование

Общеклиническое обследование включало в себя сбор анамнеза, осмотр кожных покровов, измерение артериального давления, частоты сердечных сокращений, массы тела, роста, ИМТ, ОТ, окружности бедер (ОБ).

Измерение ОТ производилось в положении стоя, с помощью сантиметровой ленты по средней линии между нижними ребрами, или реберной дугой, и подвздошными гребнями. ОБ измерялся в месте самых выступающих точек, в верхней части гребня подвздошной кости. ОТ отражает, преимущественно, степень абдоминального ожирения, а соотношение ОТ/ОБ - степень развития подкожной жировой клетчатки. Характерным признаком висцерального ожирения считали повышение ОТ >94 см у мужчин и > 80 см у женщин.

ИМТ, отражающий степень соответствия массы тела и роста человека, рассчитывался по формуле Кетле: $\text{ИМТ} = \text{вес (кг)} : \{\text{рост (м)}\}^2$.

2.5 Лабораторное обследование

Лабораторная диагностика основывалась на оценке следующих биохимических показателей:

HbA1c определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на анализаторе DS5 VARIANT II TURBO, Bio-Rad Laboratories, США. Метод сертифицирован NGSP (The National Glycohemoglobin Standardization Program);

Биохимическое исследование крови: определение в плазме ГН, ЛПНП на анализаторе DS5 VARIANT II TURBO, Bio-Rad Laboratories, США), общего холестерина (ОХ), ЛПВП и ЛПНП, ТГ (на аппарате ADVIA 2400, США) с использованием оригинальных коммерческих наборов производства Siemens Healthcare Diagnostics Inc. (США);

Адипоцитокينات: адипонектин (иммуноферментным методом на анализаторе Adiponectin ELISA, Mediagnost, Германия), лептин с использованием наборов DRG для иммуноферментного анализа Multiskan Labsystems, Финляндия.

Индекс HOMA-IR рассчитывался по формуле:

$$\frac{\text{глюкоза натощак (ммоль/л)} \times \text{инсулин натощак (мкЕд/мл)}}{22,5}$$

Наличие инсулинорезистентности считалось при индексе HOMA -IR $\geq 2,7$ [126].

2.6 Инструментальные методы обследования

Композиционный состав тела с оценкой общего количества и висцерального жира определяли инструментальным методом с помощью биоимпедансного анализатора. Первично оценивалась масса тела, далее пациент вставал босиком на блок анализатора (Body composition analyzer InBody 720, Biospace, Южная Корея) и брал ручки анализатора в обе руки. Нормальным уровнем количества висцерального жира считали менее 130,0 см³. Общее количество жира в организме отражено в процентном соотношении к общей массе тела.

Комплексное обследование по перечисленным методикам выполнялось до и через 6 месяцев после лечения.

2.7 Статистический анализ

Статистическая обработка результатов исследования проводилась в программе Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США). Нормальное распределение подтверждали при помощи критерия Колмогорова - Смирнова. Рассчитывали среднее значение показателей и его ошибку ($M \pm m$). Для оценки значимости

различий использовали параметрический двусторонний критерий Стьюдента. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05 или 0,01.

Для определения предикторов эффективности терапии СД2 был выполнен регрессионный анализ. Для зависимых переменных непрерывной шкалы измерения применяли уравнение линейной регрессии (метод множественной линейной регрессии), для зависимой переменной бинарной шкалы измерения применяли уравнение пошаговой логистической регрессии.

Для оценки качества регрессионной модели вычисляли коэффициент множественной детерминации (R-квадрат), который показывает, какую долю изменчивости (можно выразить в процентах) зависимой переменной (Y) объясняет независимая переменная (регрессионная модель). Коэффициент детерминации для примененной регрессионной модели вычисляли по формуле:

$$R^2 = \frac{SS_{regression}}{SS_{total}} = \frac{\sum_i (Y_i - \bar{Y})^2}{\sum_i (Y_i - \bar{Y})^2}$$

Под качеством уравнения регрессии понимается степень близости (соответствия) рассчитанных по данному уравнению значений признака результата $f(x)$ фактическим (наблюдаемым) значениям y . Чем ближе R-квадрат к 1, тем выше считали качество регрессионной модели.

ГЛАВА III РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Влияние терапии на углеводный обмен

На фоне терапии двойного ингибитора НГЛТ-1 и НГЛТ-2 канаглифлозина и метформина достигнуто достоверное снижение всех стандартных показателей гликемии. Отмечалось снижение уровня ГН с $9,4 \pm 1,10$ ммоль/л до $6,5 \pm 1,39$ ммоль/л, на $2,8 \pm 0,2$ ммоль/л, (30,5%, $p < 0,05$), уровня ППГ с $10,8 \pm 2,57$ ммоль/л до $7,58 \pm 1,43$ ммоль/л, на $3,3 \pm 1,14$ ммоль/л, (30,4%, $p < 0,05$). Уровень HbA1c,% снизился на $2,2 \pm 0,43$ %, (25,6%, $p < 0,05$). На фоне монотерапии метформином также отмечено достоверное снижение всех показателей углеводного обмена. Уровень ГН снизился на $0,94 \pm 0,17$ ммоль/л, (10,3%, $p < 0,05$), уровень ППГ $1,0 \pm 0,28$ ммоль/л, (9,8%, $p < 0,05$), HbA1c,% снизился на $0,75 \pm 0,06$ %, (9,4%, $p < 0,05$). Интересно отметить, что данные позитивные изменения могут быть объяснены дополнительным положительным влиянием изменения образа жизни пациентов в период наблюдения.

Динамика показателей гликемического контроля в обеих группах представлена на рисунках 19 и 20.

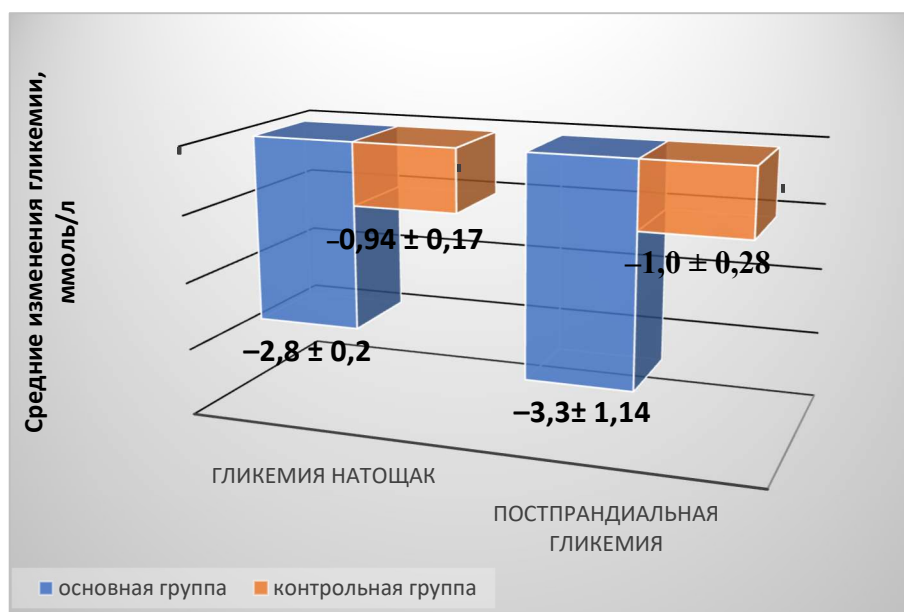


Рисунок 19 - Динамика уровней гликемии натощак и постприандиальной гликемии у обследованных пациентов, $p < 0,05$ в обоих случаях

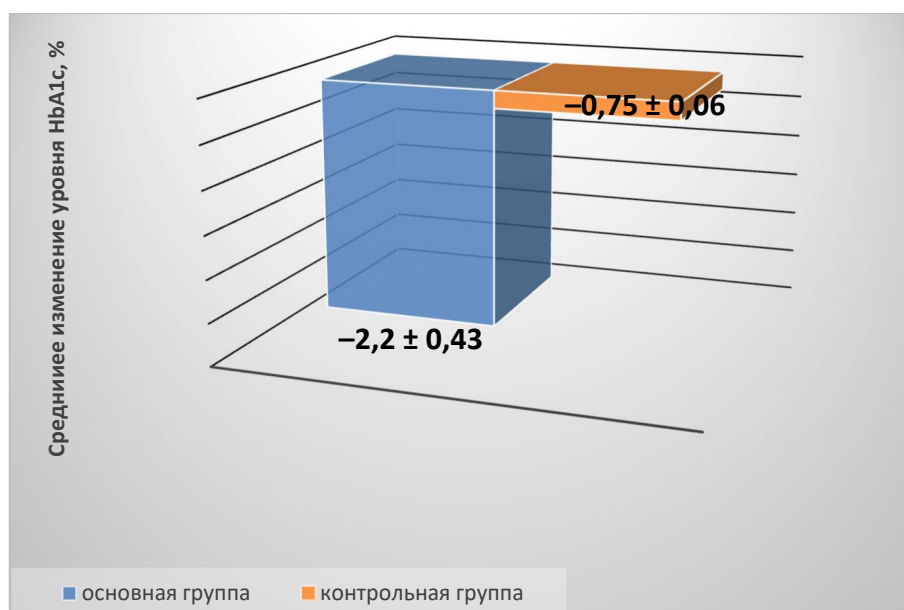


Рисунок 20 - Динамика уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) у обследованных пациентов, $p < 0,05$ в обоих случаях

Эффект в виде более выраженного гликемического контроля на комбинированной терапии двойного ингибитора НГЛТ-1 и НГЛТ-2

канаглифлозином 300 мг и метформином по сравнению с монотерапией метформином связан с уникальным механизмом действия канаглифлозина 300мг, не зависящим от функциональной способности β -клеток. Он является единственным препаратом группы иНГЛТ-2, обладающим двойным механизмом действия. С одной стороны, он ингибирует НГЛТ-2, что приводит к подавлению реабсорбции глюкозы из первичной мочи и выведению ее из организма, снижая уровень глюкозы в крови [145]. С другой стороны, двойной ингибитор НГЛТ-1 и НГЛТ-2 канаглифлозин в дозе 300 мг дополнительно благотворно влияет на постпрандиальную гликемию путем уменьшения абсорбции глюкозы в кишечнике посредством ингибирования НГЛТ-1 [17].

3.2 Влияние терапии на жировой обмен

В реальной клинической практике для оценки жирового обмена широко используются стандартные антропометрические показатели. Однако они не позволяют достоверно определить количество висцерального жира, который имеет ключевое значение в развитии метаболических нарушений. Висцеральное ожирение ассоциируется со всеми компонентами метаболического синдрома, а также является патогенетической основой хронического вялотекущего воспаления, которое, в свою очередь, прочно связано с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний [146]. Поэтому точная визуализация жировой ткани имеет дополнительное преимущество в прогнозировании и оценке риска развития метаболических осложнений.

В связи с этим, для комплексной оценки жировой обмена наряду со стандартными антропометрическими показателями необходимо исследовать непосредственно область висцерального жира с оценкой ПВЖ.

Через 6 мес терапии в обеих группах наблюдалось значимое снижение всех антропометрических показателей. Однако более выраженная динамика отмечалась в основной группе. Так, достигнуто достоверное снижение массы тела с 101,9

$\pm 16,64$ кг до $91,5 \pm 15,65$ кг, на $9,8 \pm 1,18$ кг, (9,7%, $p < 0,05$), ИМТ с $37,8 \pm 5,1$ кг/м² до $31,9 \pm 4,55$ кг/м², на $3,79 \pm 0,55$ кг/м², (10,5%, $p < 0,05$), ОТ с $116,2 \pm 12,36$ см до $107,6 \pm 11,4$ см, на $8,5 \pm 0,86$ см, (7,4%, $p < 0,05$).

Визуализация динамики жира с помощью биоимпедансного исследования продемонстрировала позитивное перераспределение жира за счет уменьшения ПВЖ. Более сильные изменения были в основной группе, ПВЖ уменьшилась с $168,3 \pm 49,9$ см³ до $135,5 \pm 45,04$ см, на $32,7 \pm 4,92$ см³, (19,5%, $p < 0,05$), тогда как в группе монотерапии метформином ПВЖ уменьшилась с $140,7 \pm 44,96$ см³ до $134,3 \pm 44,85$ см, на $6,4 \pm 0,11$ см³, (4,6%, $p < 0,05$). Динамика клинических и инструментальных показателей жировой ткани у пациентов обеих групп представлена на рисунках 21 (А, В, С) и 22.

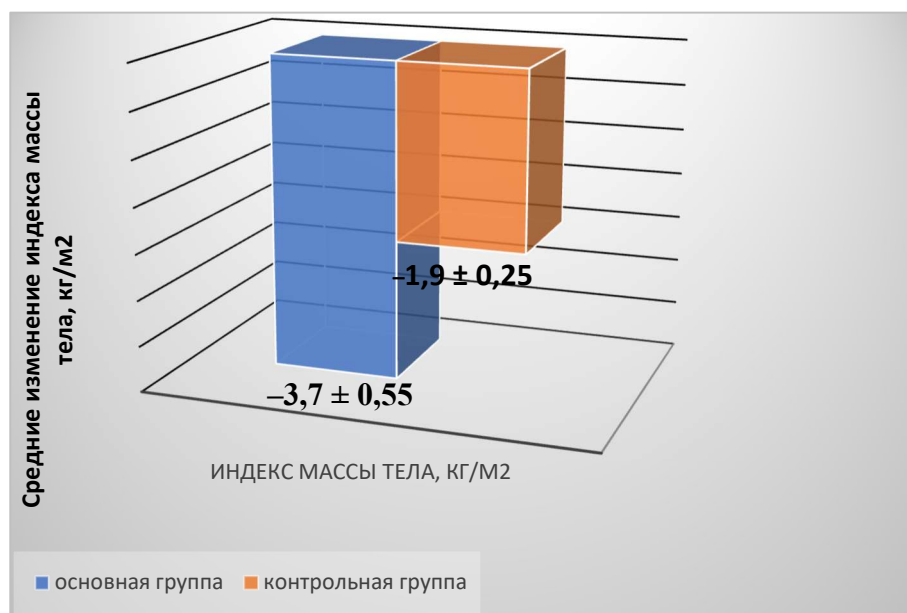


Рисунок 21 (А) - Динамика ИМТ у обследованных пациентов, $p < 0,05$ в обоих случаях

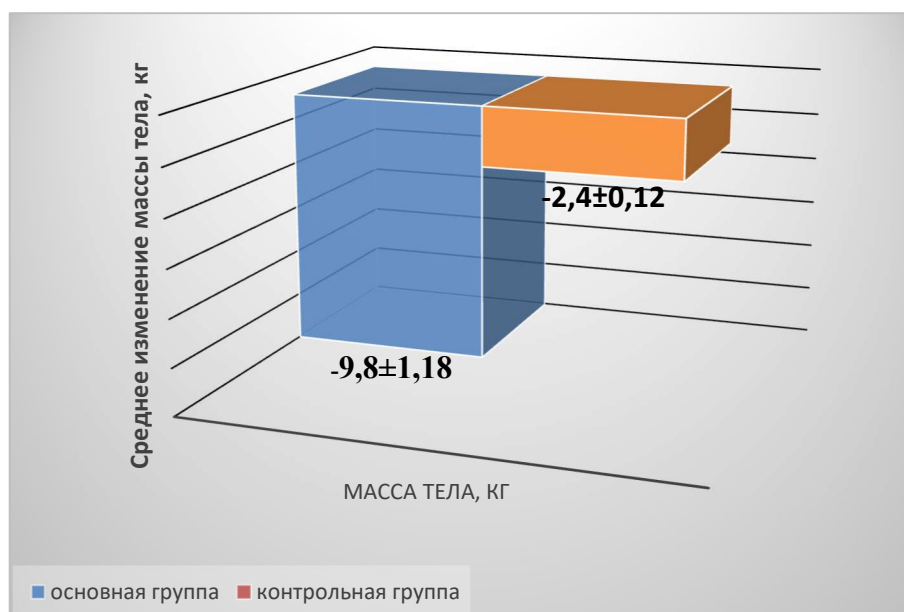


Рисунок 21(Б) - Динамика массы тела у обследованных пациентов, $p < 0,05$ в
обоих случаях

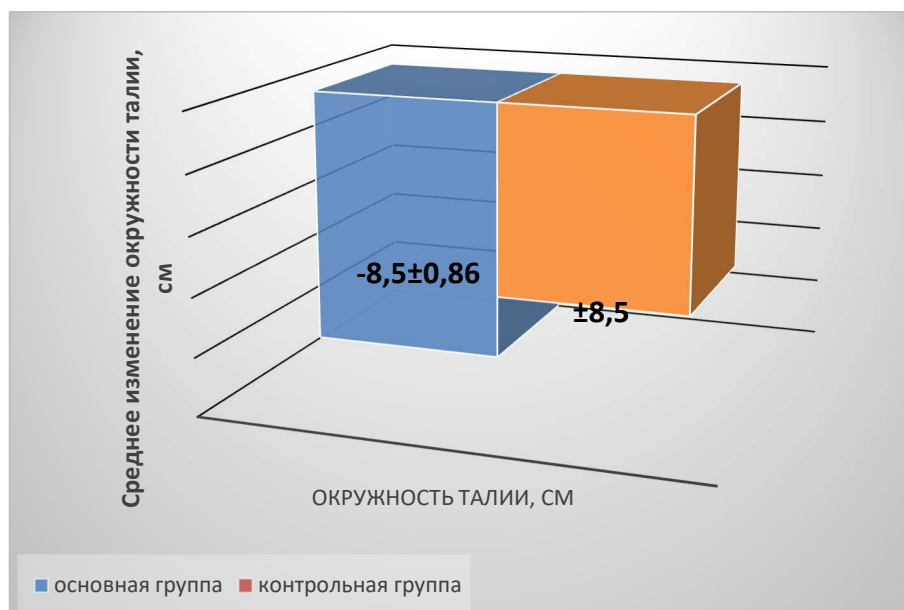


Рисунок 21(В) - Динамика окружности талии у обследованных пациентов, $p < 0,05$
в обоих случаях



Рисунок 22 - Динамика площади висцерального жира (ПВЖ) у обследованных пациентов, $p < 0,05$ в обоих случаях

Выраженная динамика веса на фоне терапии двойного ингибитора НГЛТ-1 и НГЛТ-2 канаглифлозина 300 мг и метформинном связана с синергичным действием терапии, изменением образа жизни на фоне гипокалорийного питания, контроля пищевых дневников и активного мониторинга пациентов. Важно отметить, что корреляционный анализ выявил наличие положительной связи ОТ ($r=0,44$; $p<0,05$) с HbA1c. Таким образом, работа демонстрирует, что снижение ОТ играют существенную роль в компенсации углеводного обмена.

Известно, что висцеральная жировая ткань является не только местом хранения и накопления энергии, но и представляет собой сложный гормонально активный орган, который синтезирует гормоноподобные вещества - адипокины. Важнейший адипокин — высокомолекулярный адипонектин. В многочисленных исследованиях продемонстрировано антиатерогенное и глюкозостабилизирующее действие адипонектина. Так, подавляя глюконеогенез в печени, он снижает эндогенную выработку глюкозы печенью и активирует окисление жирных кислот. Помимо этого, адипонектин улучшает чувствительность периферических тканей к инсулину, тем самым влияя на основные патогенетические звенья СД2, в то время

как гипoadипонектинемия становится независимым фактором риска развития СД2 [147, 148].

Интересно отметить, что до исследования, в обеих группах уровень адипонектина был снижен, что согласуется с вышеперечисленными данными. Через 6 месяцев на фоне комбинированной терапии двойным ингибитором НГЛТ-1 и НГЛТ-2 канаглифлозином 300 мг и метформином отмечено достоверное повышение уровня адипонектина с $5,94 \pm 5,52$ мкг/мл до $12,0 \pm 8,84$ мкг/мл, на $6,08 \pm 3,31$ мкг/мл, (102,3%, $p < 0,05$). В КГ уровень адипонектина увеличился с $5,8 \pm 4,55$ мкг/мл до $6,7 \pm 4,6$ мкг/мл, на $0,86 \pm 0,05$ кг, (14,7%, $p < 0,05$). Динамика уровней адипонектина у пациентов обеих групп представлена на рисунке 23. Важно подчеркнуть, что повышение уровня адипонектина в ОГ происходило на фоне регрессии ПВЖ, что подтверждено отрицательной корреляционной связью адипонектина ($r = -0,37$; $p < 0,05$) с ПВЖ.

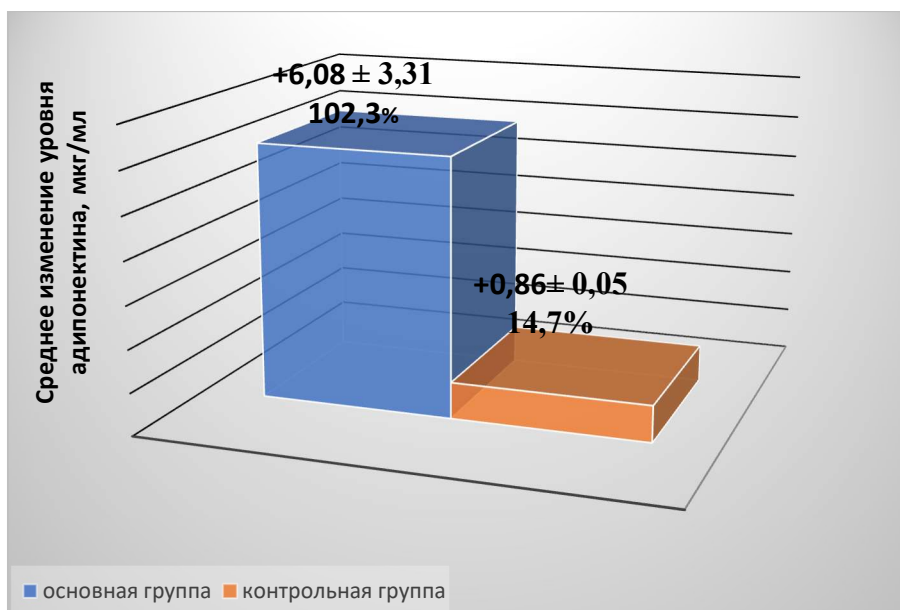


Рисунок 23 - Динамика уровня адипонектина у обследованных пациентов, $p < 0,05$ в обоих случаях

Не менее важным с практической точки зрения адипокином является лептин, который служит ключевым регулятором пищевого поведения. При наличии

висцерального ожирения возникает компенсаторное снижение чувствительности гипоталамуса к центральному действию лептина, что приводит к гиперлептинемии, лептинорезистентности и, как следствие, к развитию СД2 [149]. В ОГ уровень лептина достоверно снизился с $18,8 \pm 7,18$ нг/мл до $10,7 \pm 5,45$ нг/мл, на $8,1 \pm 1,64$ нг/мл, (43,4%, $p < 0,05$), в то время как в КГ уровень лептина снизился с $16,1 \pm 6,37$ нг/мл до $12,8 \pm 5,83$ нг/мл, на $3,3 \pm 0,54$ нг/мл, (20,3%, $p < 0,05$). Динамика уровня лептина у пациентов представлена на рисунке 24.

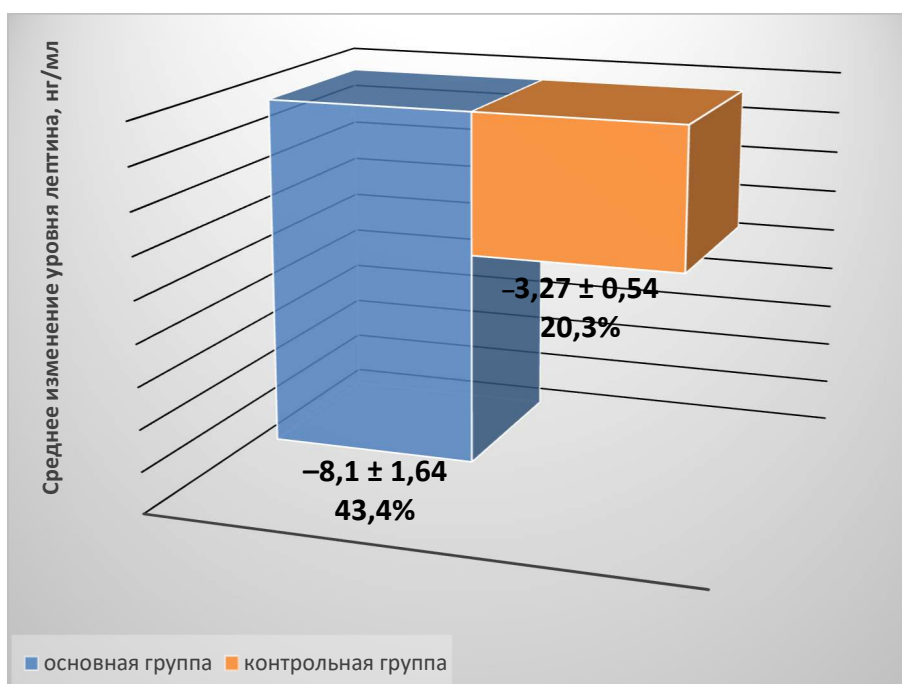


Рисунок 24 - Динамика уровня лептина у обследованных пациентов, $p < 0,05$ в обоих случаях

3.3 Динамика показателей липидного профиля

Не менее важными показателями оценки метаболического здоровья являются параметры липидного профиля. В обеих группах выявлена положительная динамика всех показателей липидограммы ОХ, ТГ, ЛПНП, ЛПВП. В ОГ уровень ОХ снизился на $0,9 \pm 0,42$ ммоль/л, (15,6%, $p < 0,05$), уровень ТГ снизился на

$0,65 \pm 0,37$ ммоль/л, (26%, $p < 0,05$), уровень ЛПНП снизился на $0,7 \pm 0,14$ ммоль/л, (19%, $p < 0,05$), уровень ЛПВП повысился на $0,31 \pm 0,18$ ммоль/л, (30,3%, $p < 0,05$). В КГ также отмечалось улучшение параметров липидограммы. Динамика показателей липидограммы у обследованных пациентов представлены на рисунке 24.

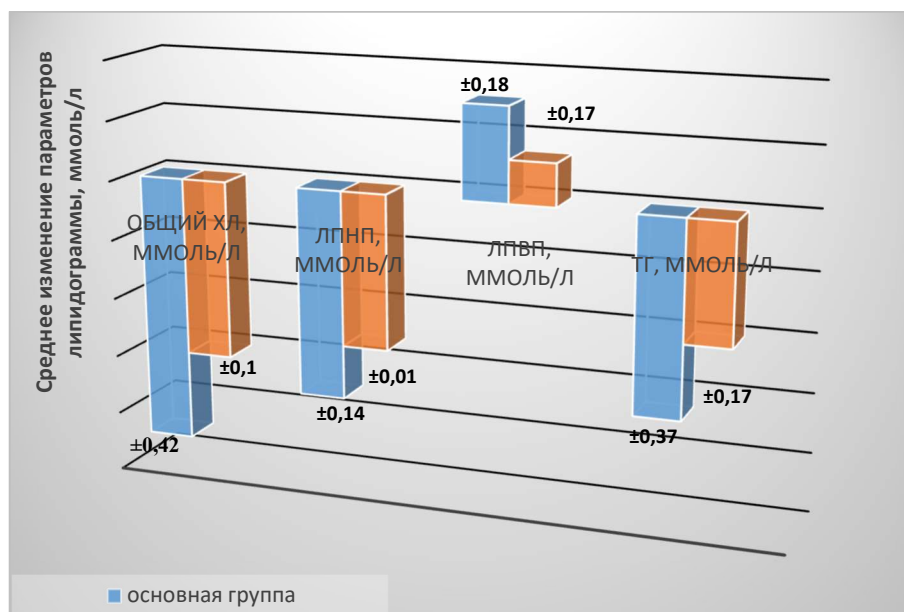


Рисунок 24 - Динамика показателей липидограммы у обследованных пациентов, $p < 0,05$ в обоих случаях

3.4 Динамика инсулина и НОМА-IR

Комплексное влияние на параметры углеводного и жирового обмена, сопровождалось, улучшением чувствительности к инсулину. Сочетанное влияние терапии двойного ингибитора НГЛТ-1 и НГЛТ-2 канаглифлозина 300 мг и метформином, привело к достоверному снижению НОМА-IR в среднем на $4,14 \pm 1,44$ усл.ед., (29,12%), ($p < 0,001$), а также к снижению тощакового инсулина с $14,2 \pm 5,84$ до $10,0 \pm 4,4$ МкЕд/мл в среднем на $3,24 \pm 1,0$ МкЕд/мл, (55,13%), ($p < 0,001$). Тогда как в группе монотерапии метформином НОМА-IR снизился в среднем на

$0,88 \pm 0,28$ усл.ед., (14,96%), ($p < 0,001$), уровень тощакового инсулина снизился на $1,89 \pm 0,53$ МкЕд/мл, (14,07%), ($p < 0,001$), (рисунок 25). Таким образом, улучшение чувствительности к инсулину на фоне комбинированной терапии двойным ингибитором НГЛТ-1 и НГЛТ-2 и метформином, позволяет эффективно управлять заболеванием, особенно на раннем этапе, у пациентов с СД2 и ожирением.



Рисунок 25 - Динамика показателей инсулина и HOMA-IR у обследованных пациентов, $p < 0,001$ в обоих случаях

3.5 Основные маркеры метаболического здоровья

Для определения предикторов эффективности терапии СД2 был выполнен регрессионный анализ с построением прогностической модели зависимости уровня HbA1c, % (в процессе лечения комплексной и традиционной сахароснижающей терапии) от антропометрических параметров, состояния жировой ткани, показателей базального инсулина, липидного профиля и адипокинового статуса. Для оценки качества регрессионной модели вычисляли коэффициент

множественной детерминации (R-квадрат). Чем ближе R-квадрат к 1, тем выше считали качество регрессионной модели.

На основании проведенного анализа (с высоким (0,88) уровнем предсказания зависимой переменной) установлен высокий уровень прогнозирования величины HbA1c,% от комплекса исследуемых показателей, где ведущую роль играют лептин, адипонектин, площадь висцерального жира и гликемия натощак (коэффициенты детерминации составляют 0,95 ($p=0,0005$); 0,93 ($p=0,0008$); 0,39 ($p=0,002$) и 0,31 ($p=0,009$) соответственно), что позволяет рассматривать данные показатели в качестве маркеров метаболического здоровья в целях управления СД2.

Полученная корреляция маркеров метаболического здоровья согласуются с полученными ранее результатами проведенных исследований выявленной корреляции между уровнем HbA1c,% и лептина [150]. Имеются данные о корреляции низкого уровня адипонектина в сыворотке и высоким уровнем HbA1c,% что дает основание для дальнейшего изучения мер по модуляции уровня адипонектина для наблюдения за влиянием на гликемический контроль [151]. А в работе Weibei Luo и соавт., показана перевернутая U-образная зависимость HbA1c,% с ПВЖ [152].

Все эти взаимосвязи необходимо учитывать при применении терапевтических методов в клинической практике.

3.6 Клинические примеры

В заключении, полученные результаты хочется проиллюстрировать яркими клиническими случаями, демонстрирующими роль маркеров метаболического здоровья как показателей эффективности управления СД2 на фоне комбинированной терапии канаглифлозином 300 мг и метформином 2000 мг.

Клинический случай №1

Пациент Р, 67 лет, пенсионер. Диагноз СД2 выявлен в 2012 году эндокринологом по месту жительства. В дебюте заболевания назначена пероральная сахароснижающая терапия метформином 1000 мг по 1 т 2 р/д. Далее контрольных плановых визитов к эндокринологу пациент не осуществлял. Диету не соблюдал, самоконтроль гликемии проводил не регулярно.

В связи с появлением жалоб на сухость во рту, жажду, периодические отеки и онемение нижних конечностей в плановом порядке обратился в ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ, был госпитализирован в эндокринологическое отделение.

На основании жалоб пациента, анамнеза и клинико-лабораторного обследования, был выставлен диагноз: СД 2 типа, индивидуальный целевой уровень $HbA1c < 7.0\%$. Диабетическая периферическая полинейропатия, сенсомоторный тип. Экзогенно-конституциональное ожирение 1 ст.

В первые дни госпитализации пациенту проведено непрерывное мониторирование глюкозы крови с помощью системы iPro2, по данным которого выявлена значительная вариабельность гликемии, характеризующая наличие у данного пациента выраженную глюкозотоксичность (рисунок 26).

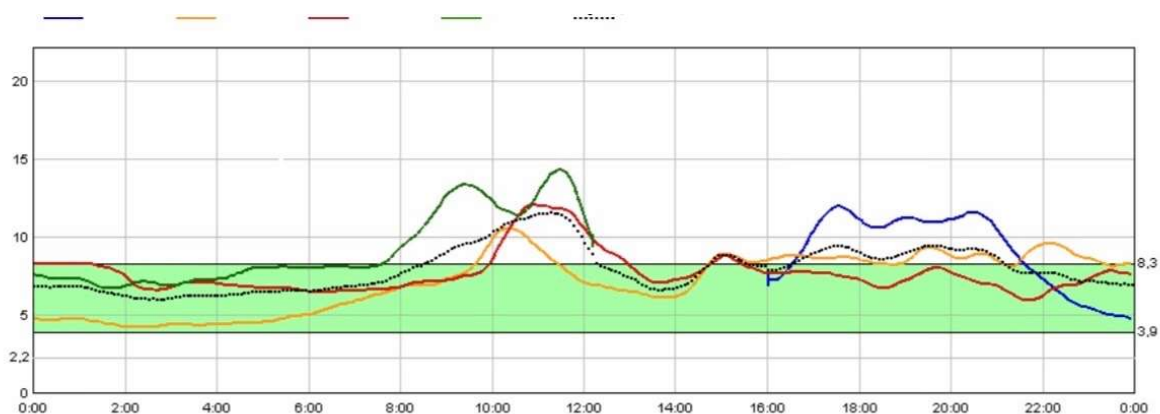


Рисунок 26 - Непрерывное мониторирование глюкозы крови у пациента Р. исходно

Учитывая повышение ПППГ, с преимущественными пиками уровня глюкозы после завтрака, пациенту к терапии метформином 2000 мг/сут был добавлен канаглифлозин 300 мг перед завтраком.

После 6 мес сочетанной терапии канаглифлозином и метформином пациентом были достигнуты целевые значения гликемических параметров: отмечено снижение уровня ГН с 10,1 до 5,2 ммоль/л; уровня ППГ с 14,5 до 5,8 ммоль/л; уровня HbA1c с 9,5 до 6,0 %.

На графике непрерывного мониторинга уровня глюкозы через 6 мес, получено приближение секреции глюкозы к физиологическим значениям, что говорит о нейтрализации глюкозотоксичности (рисунок 27).

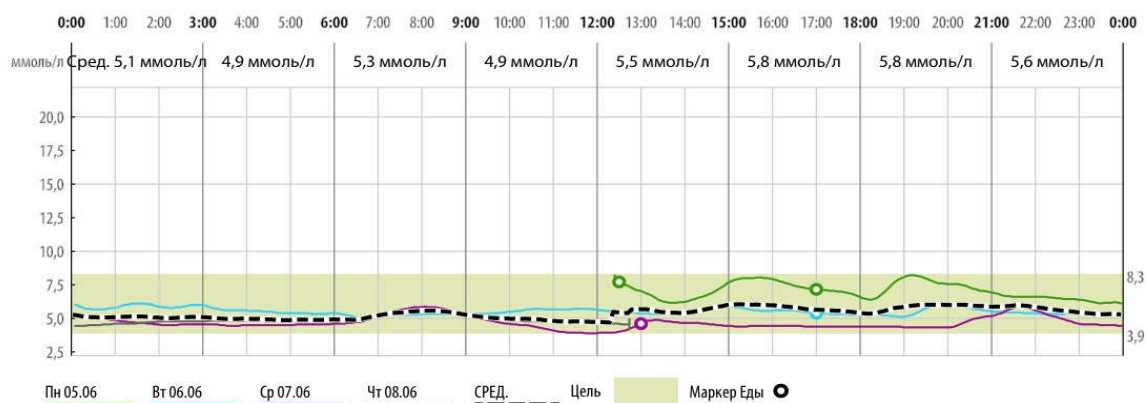


Рисунок 27 - Непрерывное мониторирование глюкозы крови пациента Р. через 6 мес терапии канаглифлозином и метформином

На фоне стабилизации всех показателей углеводного обмена и восстановления физиологической секреции глюкозы, была проанализирована динамика метаболических параметров. На фоне сочетанной терапии канаглифлозином и метформином было зафиксировано снижение всех антропометрических показателей. Так, за время наблюдения масса тела снизилась на 5,2 кг, ИМТ снизился на 3 кг/м², ОТ уменьшилась на 10 см.

Для изучения динамики ПВЖ, пациенту был проведен биоимпедансный анализ исходно и через 6 месяцев сочетанной терапии канаглифлозином 300 мг/сут и метформином 2000 мг/сут. Через 6 месяцев терапии было получено уменьшение депо висцерального жира (рисунок 28).

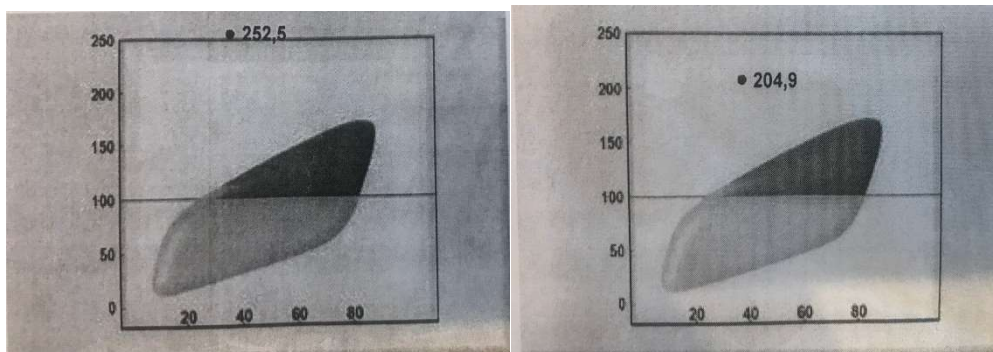


Рисунок 28 - Площадь висцерального жира (см³) пациента Р. на биоимпедансном анализаторе исходно и через 6 месяцев терапии канаглифлозином и метформином

Несмотря на то, что в задачи нашего исследования входила только оценка динамики ПВЖ, в рамках клинического разбора была также проанализирована динамика массы скелетной мускулатуры (МСМ) и массы жира в теле на фоне сочетанной терапии канаглифлозином и метформином. За 6 мес терапии на фоне уменьшения ПВЖ и жировой массы, отмечено уменьшение МСМ на 2 кг (рисунок 29, 30).

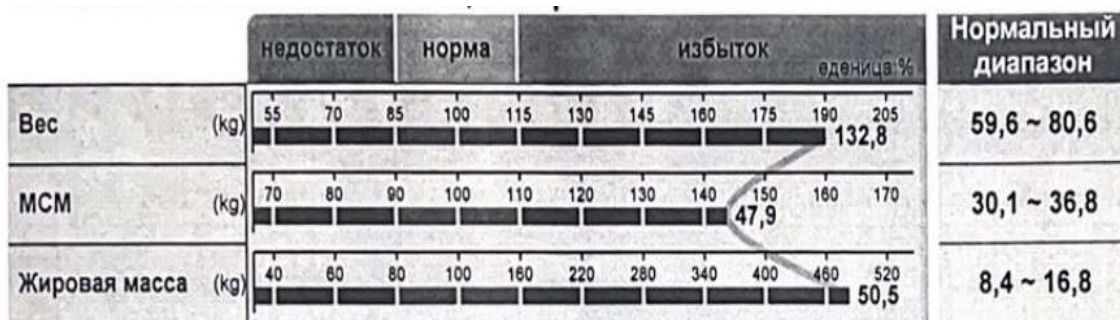


Рисунок 29- Динамика массы скелетной мускулатуры и жировой массы пациента Р. исходно

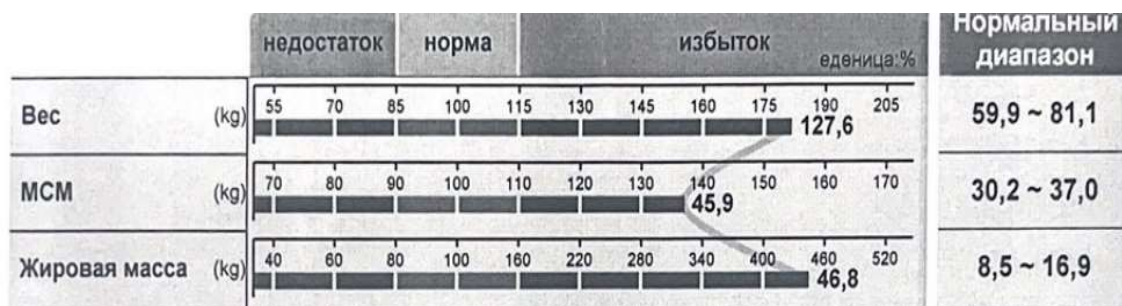


Рисунок 30- Динамика массы скелетной мускулатуры и жировой массы пациента Р. через 6 месяцев терапии

При этом, важно отметить, что несмотря на умеренную потерю МСМ, у пациента положительная динамика антропометрических показателей и ПВЖ сопровождалась восстановлением адипокинового статуса. Было отмечено снижение уровня лептина с 15,2 до 5,1 нг/мл и повышение уровня адипонектина в плазме крови с 11,4 мкг/мл до 15,0 мкг/мл.

Известно, что адипонектин ассоциирован с множественными метаболическими эффектами, в частности, уровень адипонектина коррелирует с чувствительностью тканей к инсулину. Так, у нашего пациента мы получили на фоне увеличения уровня адипонектина уменьшение секреции базального уровня инсулина с 16,5 до 6,3 мкМЕ/мл одновременно со снижением НОМА –IR 7,47 усл.ед. до 1,96 усл.ед.

В липидном профиле получено снижение общего холестерина с 7,11 ммоль/л до 6,4 ммоль/л, ТГ с 5,13 ммоль/л до 2,3 ммоль/л, уровень ЛПНП и ЛПВП не изменился и составил до и после лечения 4,5 ммоль/л и 1,0 ммоль/л соответственно. Положительную динамику уровня ТГ можно объяснить уменьшением ОТ и ПВЖ. В связи с нецелевыми параметрами ЛПНП, пациенту была назначена гиполипидемическая терапия статинами.

Клинический случай №2

Пациент П., 41 год, инженер, доставлен в стационар ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ бригадой скорой медицинской помощи с жалобами на сухость во рту, жажду,

учащенное мочеиспускание (до 2-3 раз за ночь), повышение гликемии до 14 ммоль/л, снижение зрения.

Из анамнеза: ухудшение состояния в течение последнего месяца, когда появились и стали усугубляться вышеперечисленные жалобы. Повышение гликемии зафиксировано впервые, ранее у эндокринолога не наблюдался.

По данным осмотра: рост-163 см, масса тела- 93,9 кг, ИМТ – 35,4 кг/м², ОТ – 113 см, артериальное давление – 130/90 мм рт. ст., частота сердечных сокращений – 84 в минуту.

По данным лабораторного исследования: показатели углеводного обмена: HbA1c - 7,9% (нецелевой для пациента), ГН – 12,6 ммоль/л, ППГ – 11,2 ммоль/л.

Показатели метаболического здоровья: лептин – 19,2 (3,7-11,1) нг/мл, адипонектин 16,6 мкг/мл (11,4-13,6), ОХ – 5,08 (норма до 5,2) ммоль/л; ЛПВП – 0,8 ммоль/л (0,9–1,9 ммоль/л), ЛПНП – 1,91 ммоль/л (0–2,6 ммоль/л), ТГ – 0,68 ммоль/л (до 1,7 ммоль/л)

Показатели функциональной активности β -клетки: инсулин – 11,5 мкЕд/мл, индекс НОМА IR – 4,5 усл.ед.

Диагноз: СД 2 типа, индивидуальный целевой уровень HbA1c < 6.5%. Экзогенно-конституциональное ожирение 2 степени. Гипертоническая болезнь 2 стадии, 2 степени, риск 4.

В первые дни госпитализации пациенту проведено непрерывное мониторирование глюкозы крови, по данным которого выявлены неудовлетворительные показатели гликемического контроля с преимущественным повышением уровня гликемии после завтрака и после ужина (рисунок 31).



Рисунок 31-Непрерывное мониторирование глюкозы крови пациента П. исходно

С целью уменьшения глюкозотоксичности в отделении пациенту проведен курс инсулинотерапии в базис-болюсном режиме, после чего принято решение о переводе на пероральную сахароснижающую терапию. Принимая во внимание удовлетворительные показатели функции почек (СКФ 68 мл/мин), ожирение (ИМТ 35,4 кг/м²) с преимущественным отложением подкожно-жировой клетчатки по абдоминальному типу (ОТ - 113см), тенденции к повышению ППГ, пациенту был назначен канаглифлозин 300 мг утром и метформин 1000 мг 2 р/д.

При повторном обследовании через 6 мес отмечалась положительная динамика по целому ряду клинико-лабораторных показателей. По данным осмотра отмечалась положительная динамика массы тела – 87,1 кг, ИМТ – 32,8 кг/м², артериальное давление – 120/80 мм рт. ст., частота сердечных сокращений – 76 в минуту. По данным лабораторного исследования: HbA1c – 4,9%, ГН – 4,9 ммоль/л, ППГ – 5,6 ммоль/л, инсулин – 3,44 мкЕд/мл, индекс НОМА-IR – 4,5 усл.ед. Определены маркеры метаболического здоровья: лептин – 4,1 нг/мл (3,7-11,1), адипонектин – 21,8 мкг/мл (11,4-13,6), ОЗ – 4,1 (норма до 5,2) ммоль/л; ЛПВП – 1,13 ммоль/л (0,9–1,9 ммоль/л), ЛПНП – 2,6 ммоль/л (0–2,6 ммоль/л), ТГ – 0,66 ммоль/л (до 1,7). Динамика лабораторных показателей представлена в таблице 2.

Таблица 2 Динамика лабораторных показателей пациента П.

Показатель	Исходные данные	Через 6 мес	Референсные значения
Гликированный гемоглобин, %	8,5	6,5	Целевой уровень <6,5
Гликемия натощак, ммоль/л	9,2	6,2	Целевой уровень < 6,5
Постпрандиальная гликемия, ммоль/л	12,5	7,0	Целевой уровень < 8,0
Инсулин, мкЕд/мл	17,5	4,25	2,5-25,0
НОМА- IR, усл.ед.	7,1	1,17	< 2,5
Адипонектин, мкг/мл (11,4-13,6)	16,6	21,8	11,4-13,6
Лептин, нг/мл (3,7-11,1)	15,2	4,1	3,7-11,1
Общий ХС, ммоль/л	5,29	4,1	До 2,5
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,92	1,2	0,9-1,9
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,29	2,29	0-3,3
Триглицериды, ммоль/л	2,63	1,43	До 1.7

Проведено повторное непрерывное мониторирование глюкозы крови, согласно результатам которого отмечалось значительное уменьшение вариабельности гликемии за счет уменьшения уровня постпрандиальной глюкозы (рисунок 32).

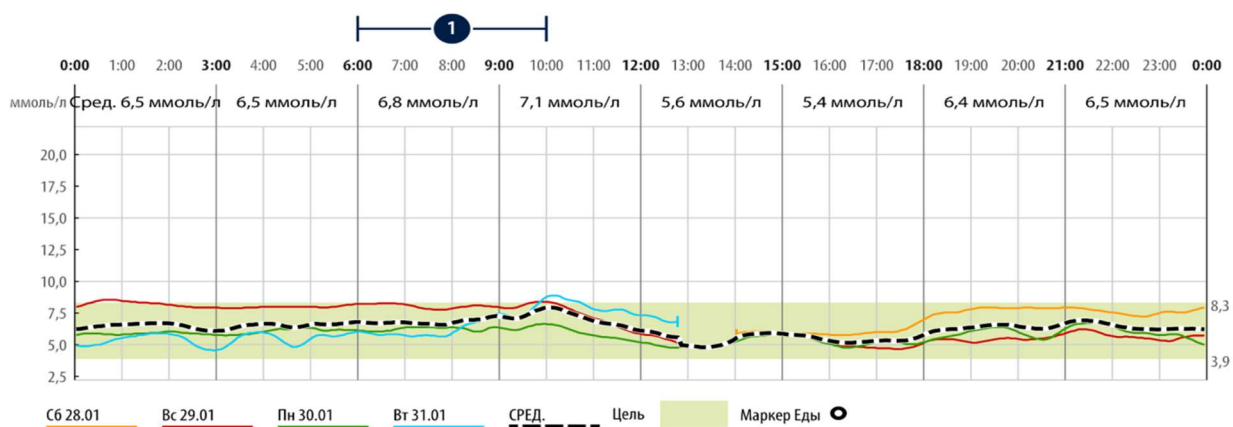


Рисунок 32- Непрерывное мониторингирование глюкозы крови пациента П. через 6 мес

Для изучения жирового обмена пациенту проведен биоимпедансный анализ исходно и через 6 мес комбинированной терапии канаглифлозином 300 мг и метформином 2000 мг/сут. Интересно отметить, что, как и в первом клиническом случае, положительная динамика снижения массы тела на 6,8 кг была получена не только за счет уменьшения жировой массы на 5 кг, но и за счет умеренного снижения МСМ на 1 кг (рисунок 33,34). При этом важно подчеркнуть, что зафиксирована положительная динамика ПВЖ – уменьшение с 169,5 см³ до 149,5 см³ (рисунок 35).

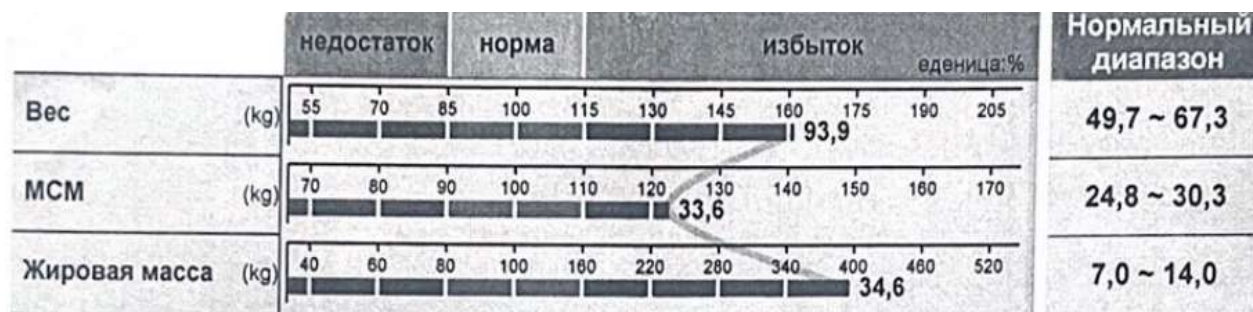


Рисунок 29- Динамика массы скелетной мускулатуры и жировой массы пациента П. исходно

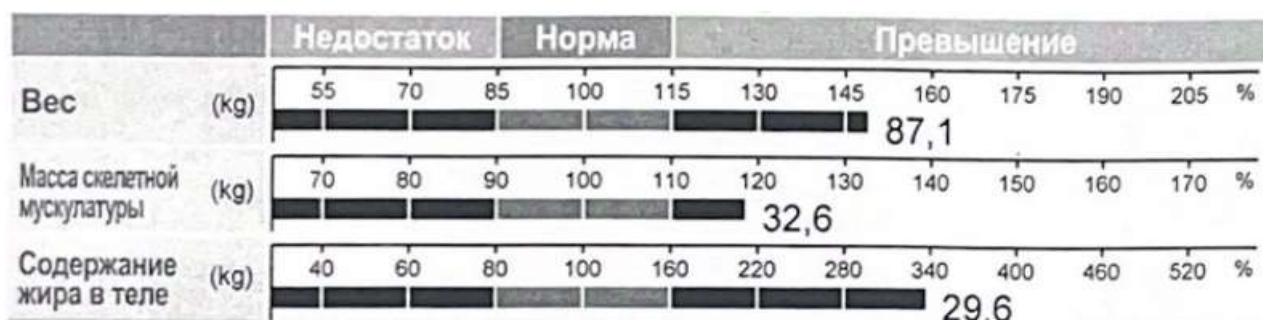


Рисунок 30- Динамика массы скелетной мускулатуры и жировой массы пациента П. исходно

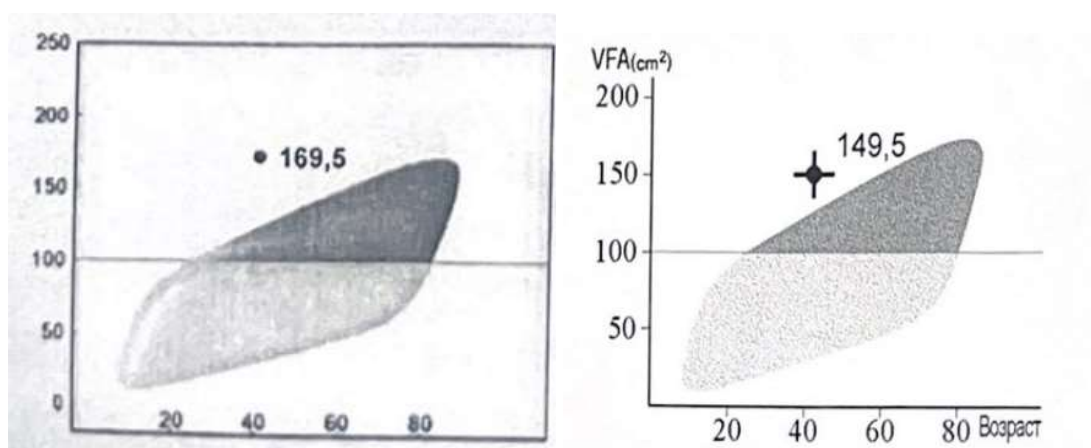


Рисунок 31 - Площадь висцерального жира (см³) пациента П. на биоимпедансном анализаторе исходно и через 6 месяцев терапии канаглифлозином и метформином

Ранее в проведенном исследовании SUSTAIN 8 также было отмечено снижение общей жировой массы по сравнению с исходным уровнем на 1,4% на фоне снижения абсолютной мышечной массы на 1,5 кг. Однако, зафиксирован прирост доли общей мышечной массы на 1,1% [153], что является приоритетным в оценке качественного состава тела.

Таким образом, представленные клинические случаи подтверждают возможность использования терапии канаглифлозином в комбинации с метформином не только с целью стабилизации показателей гликемии, но и с целью влияния на метаболизм жира, улучшая основные показатели метаболического здоровья у пациентов с СД2 и висцеральным ожирением. Важно подчеркнуть, что представленные позитивные изменения гликемических и не гликемических

параметров подтверждают множественные метаболические эффекты адипонектина и дают возможность использовать его в качестве ключевого маркера, отражающего метаболическое здоровье.

ГЛАВА IV ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты проведенного исследования основаны на оценке маркеров метаболического здоровья в качестве показателей эффективности управления СД2. Результаты научного исследования расширяют представление о современных возможностях лечения СД2 у пациентов с сопутствующим ожирением. Представленные результаты подчеркивают важность смены глюкозацентрированной парадигмы эффективного управления СД2, когда главной терапевтической целью является только достижение целевых параметров гликемии, на метаболическую, подразумевающую комплексную коррекцию не только гликемических, но и негликемических, метаболических параметров, где ключевая роль отводится ремоделированию жировой ткани и восстановлению адипокинового статуса.

На сегодняшний день метформин является приоритетным препаратом для инициации пероральной сахароснижающей терапии у пациентов с СД2 [1]. Действие метформина, основанное на активизации 5'-АМФ-активированной протеинкиназы в ткани печени, повышает чувствительность к инсулину. Фармакологический эффект заключается в значительном преодолении резистентности периферических тканей к действию инсулина, а также в подавлении выработки глюкозы печенью. Метформин зарекомендовал себя как эффективный и безопасный препарат, не вызывающий гипогликемии и прибавки массы тела, а даже умеренно ее снижающий. Кроме того, терапия метформином обладает кардиопротективными свойствами. Имеются исследования, в которых метформин снижал риск сердечно-сосудистых осложнений, смертности от диабета и общей смертности. К сожалению, по данным разных авторов, 10-20% пациентов могут иметь побочные эффекты со стороны ЖКТ из-за индивидуальной непереносимости препарата, что делает прием препарата невозможным. Кроме того, СД2 относится к хроническому, прогрессирующему заболеванию, вследствие чего монотерапия метформином может обеспечивать контроль гликемии только в

дебюте заболевания. Более того, современная стратегия управления СД2 подразумевает назначение ранней комбинированной сахароснижающей терапии уже с момента манифестации СД2 с целью замедлить естественное течение заболевания и как можно дольше сохранить естественную секрецию инсулина.

Потенциальным преимуществом для комбинированной терапии двойного ингибитора НГЛТ-1 и НГЛТ-2 канаглифлозина перед другими препаратами своего класса является низкий риск гипокликемии и более выраженное глюкозастабилизирующее действие за счет двойного ингибирования. Канаглифлозин имеет дозозависимую фармакинетику, а исследования на животных в клинических испытаниях показали высокую биодоступность при пероральном приеме и быстрый эффект в снижении гликозилированного гемоглобина, а также самая выраженная (внутри класса) способность снижать уровень мочевой кислоты и риска развития подагры.

Обсуждая результаты нашего исследования, следует выделить три, по нашему мнению, принципиальных положения. Первое связано с выявленной высокой клинической эффективностью коррекции углеводного обмена препаратами двойного ингибитора НГЛТ-1 и НГЛТ-2 канаглифлозина 300 мг, что в целом согласуется с накопленным опытом практического применения данных лекарственных средств у пациентов с СД [154,155,156]. Наблюдаемое снижение уровня ГН и ППГ, в нашем исследовании составило порядка 30%. Стоит отметить, что ППГ значительно влияет на значения гликированного гемоглобина при умеренно выраженном нарушении гликемического контроля и ее снижение может увеличить эффективность достижения целевого уровня гликированного гемоглобина. Кроме того, ППГ является независимым фактором развития микро- и макрососудистых осложнений, которые в свою очередь являются основным причиной инвалидизации и смертности у больных с СД2.

Поскольку ППГ играет важную роль в гомеостазе глюкозы, нами была проанализирована динамика гликемических показателей у пациентов при приеме сочетанной терапии двойным ингибитором НГЛТ-1 и НГЛТ-2 и метформином и на фоне монотерапии метформином. Результаты нашего исследования показывают

снижение уровня ППГ при приеме сочетанной терапии в значительно большей степени, чем на фоне приема только метформина. По имеющимся данным, действие метформина на снижение уровня ППГ основано на снижении кишечной абсорбции [157], также как и у канаглифлозина [158], что позволяет сделать вывод об их взаимодополняющем действии. Кроме того, неоспорима роль метформина в комбинированном лечении, за счет уникального механизма действия - замедлении базального печеночного глюконеогенеза без значительных изменений уровня инсулина.

Важно отметить, что в настоящей работе добавление к стандартной терапии (метформин, 2000 мг в сутки) и двойного ингибитора НГЛТ-1 и НГЛТ-2 (канаглифлозин 300 мг в сутки) обеспечило достижение (через 6 месяцев) целевого уровня HbA1c. В настоящее время уровень HbA1c по-прежнему является основным параметром, отражающим компенсацию сахарного диабета. А снижение его уровня является основной терапевтической задачей в связи с корреляцией его уровня с риском развития хронических диабетических осложнений и ССЗ. При этом отражением эффективности сахароснижающей терапии является снижение уровня HbA1c на 0,5-1,5% в зависимости от исходного уровня, либо достижение индивидуальной цели.

Динамика уровня HbA1c в нашем исследовании на фоне сочетанной терапии показала снижение на $2,2 \pm 0,43$ %. Как известно, чем выше исходный уровень гликемии, тем более существенным можно ожидать его динамику. В терапевтической практике на данный момент принята концепция раннего вмешательства для достижения и поддержания целевого уровня HbA1c максимально безопасным способом. Полученный результат снижения HbA1c указывает на улучшение гликемического контроля у пациентов с СД2. На основании проведенных ранее исследований, известно, что метформин снижает уровень HbA1c лишь на 1-2%, при этом данный уровень чаще достигается при наибольших дозах препарата. Это согласуется и с полученными результатами нашего исследования, где динамика HbA1c на фоне применения монотерапии метформином составила $0,75 \pm 0,06$ %. Таким образом, сочетанная терапия двойного

ингибитора НГЛТ-1 и НГЛТ-2 и метформина продемонстрировала достижение классических, глюкозостабилизирующих целей в управлении СД2.

Второе положение связано с выявленной положительной динамикой клинических и инструментальных показателей жировой ткани. При исследовании жирового метаболизма в работе была использована комплексная оценка его параметров. В качестве основных показателей жирового обмена рассматриваются масса тела, ИМТ, депо висцерального жира, показатели липидограммы и адипокиновый статус. Применение сочетанной терапии выявило снижение массы тела в большей степени, чем при монотерапии метформином в интервале от 7,4% до 10,5%, а именно с $101,9 \pm 16,64$ кг до $91,5 \pm 15,65$ кг, т. е. на $9,8 \pm 1,18$ кг, что соотносится с результатами исследований 3 фазы клинических испытаний канаглифлозина по снижению массы тела и улучшению гликемического контроля у пациентов с СД2 [159]. Влияние на изменение массы тела является важным в алгоритме ведения пациентов с СД2 еще и потому, что неразрывно связан с качеством жизни: увеличение массы тела снижает показатели качества жизни, ассоциированное со здоровьем, и напротив, снижение массы тела улучшает показатели качества жизни. Кроме того, удовлетворенность пациентами своей массой тела, способствует поддержанию здорового образа жизни и здоровых привычек для закрепления желаемых изменений образа жизни. Т. е. можно заключить, что существует тесная взаимосвязь между массой тела, удовлетворенностью ею и показателями качества жизни, поэтому контроль ИМТ заслуживает пристального внимания и дальнейшего изучения.

Полученные результаты исследования на фоне комбинированной терапии канаглифлозином 300 мг и метформином показали снижение ИМТ на $3,79 \pm 0,55$ кг/м² и уменьшение ОТ на $8,5 \pm 0,86$ см.

В нашей работе выраженная динамика веса на фоне терапии двойным ингибитором НГЛТ-1 и НГЛТ-2 канаглифлозином 300 мг и метформином достигнута в том числе за счет обучения пациентов модификации образа жизни и активного мониторинга за выполнением рекомендаций.

Необходимо отметить, что под наблюдением находились пациенты с СД2 и сопутствующим ожирением. В современной диабетологии сочетание этих двух заболеваний носит название «diabesity». В данном термине заложена квинтэссенция важности сочетанного негативного влияния не только глюкозотоксичности, но и липотоксичности для пациентов с СД2. В этой связи следует подчеркнуть, что, согласно современным представлениям, жировая ткань считается одним из крупнейших эндокринных органов в организме, а также активной тканью для клеточных реакций и метаболического гомеостаза. Функциональный плеiotропизм жировой ткани зависит от способности синтезировать и высвобождать большое количество гормонов, цитокинов, белков внеклеточного матрикса, а также ростовых и вазоактивных факторов, которые влияют на различные физиологические и патофизиологические процессы. Механизмы, лежащие в основе дисфункции жировой ткани при СД, включают гипертрофию и гиперплазию адипоцитов, усиление воспаления, нарушение ремоделирования внеклеточного матрикса и фиброз вместе с измененной секрецией адипокинов [15]. Непосредственное влияние на развитие метаболических нарушений при диабете, ассоциированным с ожирением, оказывает висцеральная жировая ткань, которая вырабатывает провоспалительные цитокины и адипокины. Именно поэтому количественное значение массы тела или ИМТ не дает полной картины жирового обмена. Тогда как избыток висцерального жира является ключевым фактором патогенеза метаболического синдрома и является независимым фактором развития СД2 [160].

Одним из главных адипокинов является лептин, повышенный уровень которого ассоциирован с инсулинорезистентностью и как следствие, с развитием СД2. В исследованиях на животных было показано, что иНГЛТ-2 (эмпаглифлозин) снижает концентрацию лептина в плазме крови [161], однако в литературе нет данных о влиянии канаглифлозина на лептин. В нашем исследовании статистически достоверно значимо было подтверждено снижение уровня лептина на фоне сочетанной терапии двойного ингибитора НГЛТ-1 и НГЛТ-2 (канаглифлозина) и метформина.

В исследовании нами была изучена динамика другого ключевого адипокина -адипонектина. Известно, что низкий уровень адипонектина является независимым фактором развития СД2. Гипоадипонектинемия оказывает негативное влияние на углеводный обмен за счет повышения выраженности инсулинорезистентности и снижения уровня инсулина. Препараты ингибиторов НГЛТ-2 повышают уровень адипонектина за счет воздействия на адипонектин-зависимый рецептор PPAR, ингибирующий НГЛТ-2 в почках. В результате это способствует усилению глюкозо- и натрийуреза, что обеспечивает гликемический контроль [16].

Результаты нашего исследования также продемонстрировала, что комплексная терапия двойным ингибитором НГЛТ-1 и НГЛТ-2 канаглифлозином 300 мг в сочетании с метформином способствует повышению уровня высокомолекулярного адипонектина, более того, это повышение составило 102,3%. Таким образом, комбинированная терапия двойным ингибитором НГЛТ-1 и НГЛТ-2 в сочетании с метформином способствует восстановлению адипокинового статуса.

Дислипидемия является мощным предрасполагающим фактором развития атеросклеротического поражения сосудов, образование стабильных и нестабильных холестериновых бляшек. При этом дислипидемия у пациентов с СД2 создает крайне высокий проатерогенный потенциал. Полученные результаты коррекции липидного профиля на фоне сочетанной терапии двойным ингибитором НГЛТ-1 и НГЛТ-2 и метформином подтверждают важность многофакторного управления СД2.

Для диагностики ожирения, наряду с традиционными антропометрическими показателями, в работе применялся современный метод исследования жировой ткани (биоимпедансный анализатор состава тела), что соответствует инновационным диагностическим тенденциям [16, 17], т. к. расчет классического показателя (ИМТ), рекомендованного ВОЗ в качестве критерия ожирения, не в полной мере позволяет верифицировать как сам факт ожирения, так и его тип. Результаты исследования показывают, что комплексная терапия двойного

ингибитора НГЛТ-1 и НГЛТ-2 канаглифлозина и метформина способствует коррекции висцерального ожирения.

Таким образом, выявленная статистически значимая положительная динамика клинических и инструментальных показателей жировой ткани у пациентов с СД2 и сопутствующим ожирением (в среднем, на 2,3-22,3%) указывает на высокую клиническую эффективность иНГЛТ-2.

Третье положение связано с понятием «метаболического здоровья» у пациентов с СД2. В этой связи следует подчеркнуть, что жировая ткань синтезирует гормоноподобные вещества, ключевым из которых является высокомолекулярный адипонектин, характеризующийся антиатерогенным, антидиабетическим и противовоспалительным эффектом. Наряду с этим, адипонектин способствует улучшению чувствительности периферических тканей к инсулину, тем самым влияет на патогенетические звенья патогенеза СД [18]. В связи с этим, адипонектин может являться дополнительной терапевтической мишенью при СД2. Противоположным действием адипонектину обладает лептин. Пациенты с висцеральным ожирением имеют высокий уровень лептина и лептинорезистентность, которая прочно ассоциирована с инсулинорезистентностью, и как следствие нарушением метаболизма жира [19]. Полученные в рамках настоящей работы данные достаточно убедительно свидетельствуют, что проведение комплексной терапии двойным ингибитором НГЛТ-1 и НГЛТ-2 канаглифлозином в сочетании с метформином направлено на ремоделирование жировой ткани на фоне восстановления адипокинового статуса при СД, связанном с ожирением, и улучшение метаболического здоровья пациента.

Индекс НОМА -IR показал снижение 29,12%, а уровень тощакового инсулина в среднем на $3,24 \pm 1,0$ МкЕд/мл при сочетанной терапии двойного ингибитора НГЛТ-1 и НГЛТ-2 канаглифлозина 300 мг и метформином. При этом снижение при монотерапии метформином значительно ниже, в среднем на $0,88 \pm 0,28$ усл.ед., уровень тощакового инсулина на $1,89 \pm 0,53$ МкЕд/мл. Таким образом, сочетанная терапия демонстрирует улучшение чувствительности к инсулину, что можно объяснить уменьшением депо висцерального жира.

Результаты исследования показывают, что оценка метаболического здоровья у пациентов с СД2 и ожирением предполагает комплексное исследование метаболизма жира с оценкой массы тела, параметров липидограммы, адипокинового статуса и депо висцерального жира.

Практическое решение базовой задачи настоящего исследования выполнялось на основании построения регрессионного уравнения для предсказания уровня гликемических параметров в зависимости от всех исследуемых параметров. На основании высокого коэффициента детерминации (0,88) установлена взаимосвязь величины гликированного гемоглобина от комплекса исследуемых показателей. При этом наиболее информативными параметрами метаболического здоровья являются уровни адипонектина, лептина, гликемии натощак и масса висцерального жира, что в целом обеспечивает оценку данных метаболических показателей в целях эффективного управления СД2.

Таким образом, в представленном диссертационном исследовании показана роль комплексной коррекции метаболических показателей при использовании сочетанной терапии двойного ингибитора НГЛТ-1 и НГЛТ-2 в комбинации с метформином у пациентов с СД2 и сопутствующим ожирением. Также показана роль параметров метаболического здоровья в эффективном управлении СД2. Подтверждена эффективность ранней комплексной терапии двойного ингибитора НГЛТ-1 и НГЛТ-2 в комбинации с метформином у пациентов с СД2 и сопутствующим ожирением в отношении многофакторного управления СД2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данное научное исследование позволяет внести вклад в повышение эффективности управления СД2 и сопутствующим ожирением. Комплексная коррекция гликемических и метаболических показателей способствует многофакторному управлению СД2 и основана на основных звеньях патогенеза развития заболевания. Эффективная и патогенетически обоснованная коррекция глюкозотоксичности заключается в ремоделировании жировой ткани. Жировая ткань представляет не только «хранилище» запасов энергии, но и является гормонально активным органом, секретирующим большое количество биологически активных пептидов и адипокинов. Восстановление секреции адипокинов является приоритетной задачей в достижении метаболического здоровья.

В представленном исследовании произведен анализ динамики комплексной оценки параметров метаболического здоровья, таких как гликемический и адипокиновый статус, липидограмма, антропометрических показателей и показателей биоимпедансометрии на фоне использования комбинированной сахароснижающей терапии двойным ингибитором НГЛТ-1 и НГЛТ-2 канаглифлозином 300 мг и метформином. Комплексная оценка метаболических параметров на фоне сочетанной терапии показала эффективную коррекцию гликемического статуса и жирового обмена. В результате проведенного исследования была выявлена положительная динамика уменьшения депо висцерального жира на фоне коррекции адипокинового и гликемических показателей. Таким образом, проведенное исследование установило преимущество ранней комбинированной терапии двойным ингибитором НГЛТ-1 и НГЛТ-2 в сочетании с метформином по сравнению с монотерапией метформином по влиянию на показатели углеводного обмена и негликемические показатели.

Полученные в диссертационном исследовании данные позволяют расширить современные представления о влиянии ингибитора НГЛТ-1 и НГЛТ-2 на жировой

обмен, что в свою очередь позволяет расширять терапевтические возможности выбора сахароснижающей терапии у пациентов с СД2 и сопутствующим ожирением.

Поставлена и решена практическая задача данной работы по оценке параметров метаболического здоровья в качестве маркеров, повышающих эффективность управления СД. На основании высокого коэффициента детерминации регрессионной модели выявлено, что наиболее информативными параметрами метаболического здоровья являются уровни высокомолекулярного адипонектина, лептина, гликемии натощак и количество висцерального жира.

Таким образом, в работе продемонстрировано, что сочетанная терапия двойным ингибитором иНГЛТ-1 и НГЛТ-2 (канаглифлозином 300 мг) и метформином у пациентов с СД2 и ожирением наряду с эффективным сахароснижающим эффектом сочетается с положительными метаболическими эффектами. При этом оценка метаболического здоровья должна обязательно включать исследование ключевых адипокинов-лептина и адипонектина, глюкозы плазмы крови, а также визуализацию области висцерального жира.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с СД2 и ожирением сочетанная терапия двойным ингибитором НГЛТ-1 и НГЛТ-2 канаглифлозином 300 мг и метформином, способствовала значительному улучшению показателей гликемического контроля (снижение HbA1c на $2,2 \pm 0,43$ %; ГН на $2,8 \pm 0,2$ ммоль/л; ППГ на $3,3 \pm 1,14$ ммоль/л) по сравнению с монотерапией метформином ($0,75 \pm 0,06$ %, $0,94 \pm 0,17$ ммоль/л и $1,0 \pm 0,28$ ммоль/л соответственно). Выраженная динамика углеводного обмена обусловлена дополнительным преимуществом канаглифлозина 300 мг в виде двойного механизма действия в отношении ингибирования НГЛТ1 и НГЛТ2.

2. Установлена положительная динамика показателей липидограммы за счет снижения общего холестерина на $0,9 \pm 0,42$ ммоль/л, (15,6%, $p < 0,05$), триглицеридов на $0,65 \pm 0,37$ ммоль/л, (26%, $p < 0,05$), липопротеинов низкой плотности на $0,7 \pm 0,14$ ммоль/л, (19%, $p < 0,05$), повышения липопротеинов высокой плотности на $0,31 \pm 0,18$ ммоль/л, (30,3%, $p < 0,05$).

3. Через 6 мес терапии двойного ингибитора НГЛТ1 и НГЛТ2 в сочетании с метформином у пациентов с СД2 и ожирением отмечалось повышение высокомолекулярного адипонектина в плазме крови на 102%, снижение уровня лептина на 43%.

4. У больных с СД2 и ожирением в основной группе через 6 мес отмечалось достоверное ($p < 0,05$) снижение массы тела на $9,8 \pm 1,18$ кг, ИМТ на $3,7 \pm 0,55$ кг/м², ОТ на $8,5 \pm 0,86$ см по сравнению с исходными параметрами.

5. Комбинация двойного ингибитора НГЛТ-1 и НГЛТ-2 канаглифлозина 300 мг и метформина за 6 мес терапии привела к уменьшению ПВЖ на $32,7 \pm 4,92$ см³ по данным биоимпедансного анализатора.

6. На основании оценки регрессионного анализа прогностической модели (с высоким (0,88) уровнем предсказания зависимой переменной) установлена взаимосвязь величины HbA1c, % от комплекса исследуемых показателей, где ведущую роль играют лептин, адипонектин, ПВЖ и ГН (коэффициенты

детерминации составляют 0,95 ($p=0,0005$); 0,93 ($p=0,0008$); 0,39 ($p=0,002$) и 0,31 ($p=0,009$) соответственно), что позволяет рассматривать данные показатели в качестве маркеров метаболического здоровья в целях управления диабетом 2-го типа.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При оптимизации сахароснижающей терапии у пациентов с СД2 и ожирением следует учитывать положительные метаболические эффекты двойного ингибитора НГЛТ-1 и НГЛТ-2 канаглифлозина 300 мг.

2. С целью повышения эффективности терапии пациентов с СД2 и ожирением в реальной клинической практике рекомендуется комплексная оценка жирового метаболизма, включая количественную оценку висцерального жира.

3. С целью повышения эффективности терапии пациентов с СД2 и ожирением в реальной клинической практике рекомендуется оценка динамики адипонектина и лептина.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

аГПП-1 - агонист глюкагоноподобного пептида -1 типа

АМПК - денозинмонофосфат-активируемая протеинкиназа

АФК - активная форма кислорода

ГН - гликемия натощак

ДАД - диастолическое артериальное давление

ЖКТ- желудочно-кишечный тракт

ИБС - ишемическая болезнь сердца

ИМ - инфаркт миокарда

ИМТ - индекс массы тела

иНГЛТ-1 - ингибитор натрий-глюкозного ко-транспортера 1 типа

иНГЛТ-2 - ингибитор натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа

ИРИ - иммунореактивный инсулин

ЛПВП - липопротеины высокой плотности

ЛПНП - липопротеины низкой плотности

МЗО - метаболически здоровое ожирение

МНО - метаболически нездоровое ожирение

МСМ -масса скелетной мускулатуры

ОБ - окружность бедер

ОР- относительный риск

ОТ - окружность талии

ОТ/ОБ - соотношение окружности талии и окружности бедер

ОХ - общий холестерин

ПВЖ - площадь висцерального жира

ППГ - постпрандиальная гликемия

САД – систолическое артериальное давление

СД - сахарный диабет

СД2 - сахарный диабет 2 типа

СКФ- скорость клубочковой фильтрации

СН - сердечная недостаточность

СРБ - С-реактивный белок

ССЗ - сердечно-сосудистые заболевания

ТГ – триглицериды

ХСН - хроническая сердечная недостаточность

НbA1c - гликированный гемоглобин

НОМА-IR - индекс инсулинорезистентности

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А., Сазонова Д.В., Мокрышева Н.Г. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010 – 2022 гг // Сахарный диабет. 2023. Т. 26 № 2. С. 104-123. DOI: 10.14341/DM13035.
2. Леонова Н.В., Чумакова Г.А., Цирикова А.В. Сопоставление кардиометаболических рисков, ассоциированных с ожирением, у пациентов с сахарным диабетом типов 1 и 2 // Российский кардиологический журнал. 2017. № 4 (144).
3. NCD Risk Factor Collaboration. Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. Lancet. 2016. Vol. 387. P. 1377–1396. DOI: doi: 10.1016/S0140-6736(16)30054-X.
4. World Health Organization Media Centre. Obesity and overweight. Fact sheet no Geneva: World Health Organization. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
5. Xu B., Li S., Zhou J. The current role of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus // Cardiovasc Diabetol. 2022. Vol. 21. Is. 1 DOI: 10.1186/s12933-022-01512-w.
6. Bhosie D., Indurkar S., Quadri U., Chandekar B. A comparative study of efficacy and safety of different sodium glucose co-transporter 2 (SGLT-2) inhibitors in the management of patients with type II diabetes mellitus // J Assoc Physicians India. 2022. Vol. 70. Is. 6. P. 11-12. DOI: 10.5005/japi-11001-0001.
7. Wild S., Roglic G., Green A., Sicree R., King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030 // Diabetes Care. 2004. Vol. 27, 5. P. 1047-53.

8. Ohgaki R., Wei L., Yamada K., Hara T., Kuriyama C., Okuda S. et al. Interaction of the sodium/glucose cotransporter (SGLT) 2 inhibitor canagliflozin with SGLT1 and SGLT2: inhibition kinetics, sidedness of action and transporter-associated incorporation accounting for its pharmacodynamics and pharmacokinetic features // J. Pharmacol. Exp. Ther. 2016. Vol. 358. P. 94–102. DOI: 10.1124/jpet.116.232025.
9. Малолеткина Е.С., Фадеев В.В., Гурова О.Ю. и др. Оценка качества жизни и удовлетворенности лечением у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и морбидным ожирением, получавших различные схемы инсулинотерапии // Эффективная фармакотерапия. 2022. Vol. 18. Is. 2. P. 24–35. DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-2-24-35.
10. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 8th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation. 2017. URL: https://diabetesatlas.org/upload/resources/previous/files/8/IDF_DA_8e-EN-final.pdf.
11. Holman N., Young B., Gadsby R. Current prevalence of type1 and type2 diabetes in adults and children in the UK // Diabet Med. 2015. Vol. 32. P. 1119-1120.
12. Sinha R. et al. Assessment of skeletal muscle triglyceride content by ¹H nuclear magnetic resonance spectroscopy in lean and obese adolescents: relationships to insulin sensitivity, total body fat and central adiposity // Diabetes. 2002. No. 51. P. 1022-1027.
13. Романцова Т.И., Островская Е.В. Метаболически здоровое ожирение: дефиниции, протективные факторы, клиническая значимость // Альманах клинической медицины. 2015. No. S1.
14. Matthias B. Metabolically healthy obesity // Endocrine reviews. 2020. Vol. 41. Is. 3. DOI: <https://doi.org/10.1210/endrev/bnaa004>.
15. Sims E.A. Characterization of the syndromes of obesity. In: Brodoff BN, Bleicher SJ, editors. Diabetes Mellitus and Obesity. Baltimore: Williams and Wilkins. 1982. P. 219–26.
16. Tajik S., Mirzababaei A., Ghaedi E., Kord-Varkaneh H., Mirzaei K. Risk of type 2 diabetes in metabolically healthy people in different categories of body mass index: an updated network meta-analysis of prospective cohort studies. J Cardiovasc Thorac Res. 2019. No. 11(4). P. 254-263. DOI: 10.15171/jcvtr.2019.43.

17. Бондаренко В.М., Марчук В.П., Пиманов С.И., Михайлова Н.А. и др. Корреляция содержания висцеральной жировой ткани по данным компьютерной томографии с антропометрическими показателями и результатами ультразвукового исследования // Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2013. № 1. С. 31-38.

18. Meigs J.B., Wilson P.W., Fox C.S., Vasan R.S., Nathan D.M., Sullivan L.M., D'Agostino R.B. Body mass index, metabolic syndrome, and risk of type 2 diabetes or cardiovascular disease // J Clin Endocrinol Metab. 2006. Vol. 91, No. 8. P. 2906-2912. DOI: 10.1210/jc.2006-0594.

19. Hamer M, Stamatakis E. Metabolically healthy obesity and risk of all-cause and cardiovascular disease mortality // J Clin Endocrinol Metab. 2012. Vol. 97, No. 7. P.2482-8. DOI: 10.1210/jc.2011-3475.

20. Calori G., Lattuada G., Piemonti L., Garancini M.P., Ragogna F., Villa M., Mannino S., Crosignani P., Bosi E., Luzi L., Ruotolo G., Perseghin G. Prevalence, metabolic features and prognosis of metabolically healthy obese Italian individuals: the Cremona Study // Diabetes Care. 2011. Vol. 34. No. 1. P. 210-215. DOI: 10.2337/dc10-0665.

21. Аметов А.С. и др. Ожирение. Современный взгляд на патогенез и терапию. Учебное пособие. 2019. Т. 1. С. 64-70.

22. Healthy Weight and Obesity Prevention: JACC Health: Promotion. Series/ C.J. Lavie [et al.] // J.Am.Coll Cardiol. 2018. Vol. 72. № 13. P. 1506-1531.

23. Aguilar-Salinas C.A., García E.G., Robles L., Riaño D., Ruiz-Gomez D.G., García-Ulloa A.C., Melgarejo M.A., Zamora M., Guillen-Pineda L.E., Mehta R., Canizales-Quinteros S., Tusie Luna M.T., Gómez-Pérez F.J. High adiponectin concentrations are associated with the metabolically healthy obese phenotype // J Clin Endocrinol Metab. 2008. Vol. 93. No. 10. P. 4075-4079.

24. Stefan N., Häring H.U., Hu F.B., Schulze M.B. Metabolically healthy obesity: epidemiology, mechanisms, and clinical implications // Lancet Diabetes Endocrinol. 2013. Vol. 1. No. 2. P. 152-162.

25. Lowell D., Aldeam F., Omoruyi F. Diabetes mellitus and its metabolic complications: the role of adipose tissues // International journal of molecular sciences. 2021. Is. 14. Vol. 22. DOI: 10.3390/ijms22147644
26. Zhang Y., Proenca R., Maffei M., Barone M., Leopold L., Friedman J.M. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue // Nature. 1994. Vol. 372. P. 425-432. doi: 10.1038/372425a0.
27. Trayhurn P., Duncan J.S., Hoggard N., Rayner D.V. Regulation of leptin production: a dominant role for the sympathetic nervous system? Proceedings of the Nutrition Society. 1998. No. 57. P. 413–419. DOI:10.1079/PNS19980060.
28. Чаулин А.М., Григорьева Ю.В. О биологической роли лептина // Научное обозрение. 2021. № 1. С. 32-38.
29. Lee G.H., Proenca R., Montez J.M., Carroll K.M., Darvishzadeh J.G., Lee J., Friedman J.M. Abnormal splicing of the leptin receptor in diabetic mice. Nature. 1996. No. 379. P. 632–635. DOI:10.1038/379632a0.
30. Halaas J.L., Gajiwala K.S., Maffei M., Cohen S.L., Chait B.T., Rabinowitz D., Lallone R.L., Burley S.K., Friedman J.M. Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene // Science. 1995. Vol. 269. P. 543-546. DOI:10.1126/science.7624777.
31. Pelleymounter M.A., Cullen M.J., Baker M.B., Hecht R., Winters D., Boone T., Collins F. Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice // Science. 1995. Vol. 269. P. 540-543. DOI: 10.1126/science.7624776.
32. Heymsfield S.B., Greenberg A.S., Fujioka K., Dixon R.M., Kushner R., Hunt T., Lubina J.A., Patane J., Self B., Hunt P. et al. Recombinant leptin for weight loss in obese and lean adults: a randomized controlled dose-escalation trial // JAMA. 1999. Vol. 282. P. 1568-1575. DOI: 10.1001/jama.282.16.1568.
33. Westerterp-Plantenga M.S., Saris W.H., Hukshorn C.J., Campfield L.A. Effects of weekly administration of pegylated recombinant human OB protein on appetite profile and energy metabolism in obese men // Am J Clin Nutr. 2001. Vol. 74. P. 426-434.

34. Sahu A. Leptin signaling in the hypothalamus: emphasis on energy homeostasis and leptin resistance // *Front Neuroendocrinol.* 2003. Vol. 24. P. 225-253. DOI: 10.1016/j.yfrne.2003.10.001.
35. Schwartz M.W., Seeley R.J., Campfield L.A., Burn P., Baskin D.G. Identification of targets of leptin action in rat hypothalamus // *J Clin Invest.* 1996. Vol. 98. P. 1101-1106. DOI: 10.1172/JCI118891.
36. Golden P.L., Maccagnan T.J., Pardridge W.M. Human blood–brain barrier leptin receptor: Binding and endocytosis in isolated human brain microvessels // *J Clin Invest.* 1997. Vol. 99. P. 14-18. DOI: 10.1172/JCI119125.
37. Meister B. Control of food intake via leptin receptors in the hypothalamus. *Vitamins and Hormones.* 2000. No. 59. P. 265–304. DOI:10.1016/s0083-6729(00)59010-4.
38. Liao G.Y., An J.J., Gharami K., Waterhouse E.G., Vanevski F., Jones K.R., Xu B. Dendritically targeted Bdnf mRNA is essential for energy balance and response to leptin // *Nature Medicine.* 2012. Vol. 18. P. 564-571. DOI: 10.1038/nm.2687.
39. Kaiyala K.J., Ogimoto K., Nelson J.T., Schwartz M.W., Morton G.J. Leptin signaling is required for adaptive changes in food intake but not energy expenditure in response to different thermal conditions // *PLoS ONE.* 2015. Vol. 10. Article e0119391. DOI: 10.1371/journal.pone.0119391.
40. Fischer A.W., Hoefig C.S., Abreu-Vieira G., de Jong J.M., Petrovic N., Mittag J., Cannon B., Nedergaard J. Leptin raises defended body temperature without activating thermogenesis // *Cell Reports.* 2016. Vol. 14. P. 1621-1631. DOI: 10.1016/j.celrep.2016.01.041.
41. Charmaine S.T., Virgile L., Ravussin E. Novel strategy for the use of leptin for obesity therapy // *Expert opinion on Biological Therapy.* 2011. Vol. 11. Is. 12. P. 1677-1685. DOI: 10.1517/14712598.2011.619974.
42. Chou K., Perry C.M. Metreleptin: first global approval // *Drugs.* 2013. Vol. 73. P. 989-997. DOI: 10.1007/s40265-013-0074-7.
43. Galletti F., Barbato A., Versiero M., Iacone R., Russo O., Barba G., Siani A., Cappuccio F.P., Farinaro E., Della Valle E. et al. Circulating leptin levels predict the

development of metabolic syndrome in middle-aged men: An 8-year follow-up study // *J Hypertens*. 2007. Vol. 25. P. 1671-1677.

44. Wannamethee S.G., Lowe G., Rumley A., Cherry L., Whincup P.H., Sattar N. Adipokines and risk of type 2 diabetes in older men // *Diabetes Care*. 2007. Vol. 30. P. 1200-1205.

45. Neville C.E., Patterson C.C., Linden G., Love K., McKinley M.C., Kee F., Blankenberg S., Evans A., Yarnell J.W.G., Woodside J.V. The relationship between adipokines and the onset of type 2 diabetes in middle-aged men: The PRIME study // *Diabetes Res Clin Pract*. 2016. Vol. 120. P. 24-30.

46. Franks P.W., Brage S., Luan J., Ekelund U., Rahman M., Farooqi I.S., Halsall I., O'Rahilly S., Wareham N.J. Leptin predicts a worsening of the features of the metabolic syndrome independently of obesity // *Obes Res*. 2005. Vol. 13. P. 1476-1484.

47. Montazerifar F., Bolouri A., Paghalea R.S., Mahani M.K., Karajibani M. Obesity, serum resistin and leptin levels linked to coronary artery disease // *Arq Bras Cardiol*. 2016. Vol. 107. P. 348-353.

48. Pieterse C., Schutte R., Schutte A. Leptin links with plasminogen activator inhibitor-1 in human obesity: the SABPA study // *Hypertension research*. 2015. № 38. P. 507-512.

49. Chen M.C., Wang J.H., Lee C.J., Hsu B.G. Association between hyperleptinemia and cardiovascular outcomes in patients with coronary artery disease // *Ther Clin Risk Manag*. 2018. Vol. 14. P. 1855-1862.

50. Yang H., Guo W., Li J., Cao S., Zhang J., Pan J. et al. Leptin concentration and risk of coronary heart disease and stroke: A systematic review and meta-analysis // *PLoS One*. 2017. Vol. 12. Article e0166360.

51. Bobbert P., Jenke A., Bobbert T., Kuhl U., Rauch U., Lassner D. et al. High leptin and resistin expression in chronic heart failure: adverse outcome in patients with dilated and inflammatory cardiomyopathy // *Eur J Heart Fail*. 2012. Vol. 14. P. 1265-1275. DOI: 10.1093/eurjhf/hfs111.

52. Straburzyńska-Migaj E., Gwizdała A., Siniawski A., Ochotny R., Grajek S. Leptin and inflammation in patients with chronic heart failure // *Kardiologia Polska*. 2010. Vol. 68. P. 1243-1247.
53. Faxén U.L., Hage C., Andreasson A., Donal E., Daubert J.C., Linde C. et al. HFpEF and HFrEF exhibit different phenotypes as assessed by leptin and adiponectin // *Int J Cardiol*. 2017. Vol. 228. P. 709-716. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.11.194.
54. Altara R., Giordano M., Norden E.S., Cataliotti A., Kurdi M., Bajestani S.N. et al. Targeting obesity and diabetes to treat heart failure with preserved ejection fraction // *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017. Vol. 8. Article 160. DOI: 10.3389/fendo.2017.00160.
55. Vilarino-Garcia T., et al. Role of leptin in obesity, cardiovascular disease and type 2 diabetes // *International journal of molecular science*. 2024. Vol 25. Is. 4. DOI: 10.3390/ijms25042338 .
56. Wannamethee S.G., Shaper A.G., Whincup P.H., Lennon L., Sattar N. Obesity and risk of incident heart failure in older men with and without pre-existing coronary heart disease: does leptin have a role? // *J Am Coll Cardiol*. 2011. Vol. 58. P. 1870-1877. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.06.057.
57. Lieb W., Sullivan L.M., Harris T.B., Roubenoff R., Benjamin E.J., Levy D. et al. Plasma leptin levels and incidence of heart failure, cardiovascular disease, and total mortality in elderly individuals // *Diabetes Care*. 2009. Vol. 32. P. 612-616. DOI: 10.2337/dc08-1596.
58. Saxton S.N., Clark J.B., Withers B.S., Eringa E.C., Heagerty A. Mechanistic links between obesity, diabetes and blood pressure: role of perivascular adipose tissue // *physiological reviews*. 2019. Vol. 99. Is. 4. P. 1701-1763. DOI: doi.org/10.1152/physrev.00034.2018.
59. Carlyle M., Jones O.B., Kuo J.J., Hall J.E. Chronic cardiovascular and renal actions of leptin: role of adrenergic activity. *Hypertension*. 2002. No. 39 P. 496–501. DOI: 10.1161/hy0202.104398.

60. Simonds S.E., Pryor J.T., Ravussin E., Greenway F.L., Dileone R., Allen A.M., Bassi J., Elmquist J.K., Keogh J.M., Henning E. et al. Leptin mediates the increase in blood pressure associated with obesity // *Cell*. 2014. Vol. 159. P. 1404-1416.
61. Tsai J.P., Wang J.H., Chen M.L., Yang C.F., Chen Y.C., Hsu B.G. Association of serum leptin levels with central arterial stiffness in coronary artery disease patients // *BMC Cardiovasc Disord*. 2016. Vol. 16. Article 80. DOI: 10.1186/s12872-016-0268-5.
62. Manuel-Apolinar L., Lopez-Romero R., Zarate A., Damasio L., Ruiz M., Castillo-Hernandez C., Guevara G., Mera-Jimenez E. Leptin mediated ObRb receptor increases expression of adhesion intercellular molecules and cyclooxygenase 2 on murine aorta tissue, inducing endothelial dysfunction // *Int J Clin Exper Med*. 2013. Vol. 6. P. 192-196.
63. Teixeira T.M., da Costa D.C., Resende A.C., Soulage C.O., Bezerra F.F., Daleprane J.B. Activation of Nrf2-antioxidant signaling by 1,25-dihydroxycholecalciferol prevents leptin-induced oxidative stress and inflammation in human endothelial cells // *J Nutr*. 2017. Vol. 147. P. 506-513.
64. Schinzari F., Tesauro M., Rovella V., Di Daniele N., Mores N., Veneziani A., Cardillo C. Leptin stimulates both endothelin-1 and nitric oxide activity in lean subjects but not in patients with obesity-related metabolic syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2013. No. 98. P. 1235–1241.
65. Garonna E., Botham K.M., Birdsey G.M., Randi A.M., Gonzalez-Perez R.R., Wheeler-Jones C.P. Vascular endothelial growth factor receptor-2 couples cyclooxygenase-2 with pro-angiogenic actions of leptin on human endothelial cells. *PLoS ONE*. 2011. No. 6. Article: e18823.
66. Bouloumie A., Marumo T., Lafontan M., Busse R. Leptin induces oxidative stress in human endothelial cells. *FASEB J*. 1999. No. 13. P. 1231–8. DOI: 10.1096/fasebj.13.10.1231.
67. Feijóo-Bandín S., Portolés M., Roselló-Lletí E., Rivera M., González-Juanatey J.R., Lago F. 20 years of leptin: Role of leptin in cardiomyocyte physiology and physiopathology // *Life Sci*. 2015. Vol. 140. P. 10-18.

68. Söderberg S, Stegmayr B, Stenlund H, Sjöström LG, Agren A, Johansson L et al. Leptin, but not adiponectin, predicts stroke in males // *J Intern Med*. 2004. Vol. 256. P. 128-136.
69. Sierra-Johnson J., Romero-Corral A., Lopez-Jimenez F., Gami A.S., Sert Kuniyoshi F.H., Wolk R. et al. Relation of increased leptin concentrations to history of myocardial infarction and stroke in the United States population // *Am J Cardiol*. 2007. Vol. 100. P. 234-239.
70. Zeng R., Xu C.H., Xu Y.N., Wang Y.L., Wang M. Association of leptin levels with pathogenetic risk of coronary heart disease and stroke: a meta-analysis // *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2014. Vol. 58. P. 817-823.
71. Wannamethee S.G., Shaper A.G., Whincup P.H., Lennon L., Sattar N.. Adiposity, adipokines, and risk of incident stroke in older men. *Stroke*. 2013. No. 44. P. 3–8.
72. Carbone F., Burger F., Roversi G., Tamborino C., Casetta I., Seraceni S., et al. Leptin/adiponectin ratio predicts poststroke neurological outcome. *Eur J Clin Invest*. 2015. No. 45. P. 1184–91.
73. Du Q., Yang D.B., Shen Y.F., Yu W.H., Zhang Z.Y., Zhu Q. et al. Plasma leptin level predicts hematoma growth and early neurological deterioration after acute intracerebral hemorrhage // *Peptides*. 2013. Vol. 45. P. 35-39.
74. Zhao Q.J., Sun M., Zhang X.G., Wang L.X. Relationship between serum leptin levels and clinical outcomes of hypertensive intracerebral hemorrhage // *Clin Exp Hypertens*. 2012. Vol. 34. P. 161-164.
75. Csongrádi É., Káplár M., Nagy B. Jr, Koch C.A., Juhász A., Bajnok L. et al. Adipokines as atherothrombotic risk factors in obese subjects: associations with haemostatic markers and common carotid wall thickness // *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2017. Vol. 27. P. 571-580.
76. Ciccone M., Vettor R., Pannacciulli N., Minenna A., Bellacicco M., Rizzon P., et al. Plasma leptin is independently associated with the intimamedia thickness of the common carotid artery. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001. No. 25. P. 805–10.

77. Stroescu R., Bizerea T., Doroş G., Marazan M., Lesovici M., Mărginean O. Correlation between adipokines and carotid intima media thickness in a group of obese Romanian children: is small for gestational age status an independent factor for cardiovascular risk? // Arch Endocrinol Metab. 2017. No. 61. P. 14–20.

78. Gasbarrino K., Mantzoros C., Gorgui J., Veinot J.P., Lai C., Daskalopoulou S.S. Circulating chemerin is associated with carotid plaque instability, whereas resistin is related to cerebrovascular symptomatology // Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2016. Vol. 36. P. 1670-1678.

79. Schneiderman J., Schaefer K., Kolodgie F.D., Savion N., Kotev-Emeth S., Dardik R. et al. Leptin locally synthesized in carotid atherosclerotic plaques could be associated with lesion instability and cerebral emboli // J Am Heart Assoc. 2012. Vol. 1. Article e001727.

80. Schneiderman J., Simon A.J., Schroeter M.R., Flugelman M.Y., Konstantinides S., Schaefer K. Leptin receptor is elevated in carotid plaques from neurologically symptomatic patients and positively correlated with augmented macrophage density. // J Vasc Surg. 2008. No. 48. P. 1146–55.

81. Khafaji H.A., Bener A.B., Rizk N.M., Al Suwaidi J. Elevated serum leptin levels in patients with acute myocardial infarction; correlation with coronary angiographic and echocardiographic findings // BMC Res Notes. 2012. Vol. 5. Article 262.

82. Simiti L.A., Todor I., Stoia M.A., Goidescu C.M., Anton F.P., Farcas A.D. Better prognosis in overweight/obese coronary heart disease patients with high plasma levels of leptin // Clujul Med. 2016. No. 89. P. 65–71.

83. Gumanova N.G., Gavrilova N.E., Chernushevich O.I., Kots A.Y., Metelskaya V.A. Ratios of leptin to insulin and adiponectin to endothelin are sexdependently associated with extent of coronary atherosclerosis // Biomarkers. 2017. No. 22. P. 239–45.

84. Gruzdeva O.V., Akbasheva O.E., Dyleva Y.A., Antonova L.V., Matveeva V.G., Uchasova E.G. et al. Adipokine and cytokine profiles of epicardial and

subcutaneous adipose tissue in patients with coronary heart disease // *Bull Exp Biol Med*. 2017. Vol. 163. P. 608-611.

85. Drosos I., Chalikias G., Pavlaki M., Kareli D., Epitropou G., Bougioukas G. et al. Differences between perivascular adipose tissue surrounding the heart and the internal mammary artery: possible role for the leptin-inflammation-fibrosis-hypoxia axis // *Clin Res Cardiol*. 2016. Vol. 105. P. 887-900.

86. Gil-Campos M., Canete R.R., Gil A. Adiponectin, the missing link in insulin resistance and obesity // *Clinical Nutrition*. 2004. No. 23. P. 963–974. DOI:10.1016/j.clnu.2004.04.010.

87. Pajvani U.B., Hawkins M., Combs T.P., Rajala M.W., Doebber T., Berger J.P., Wagner J.A., Wu M., Knopps A., Xiang A.H. et al. Complex distribution, not absolute amount of adiponectin, correlates with thiazolidinedione-mediated improvement in insulin sensitivity // *Journal of Biological Chemistry*. 2004. Vol. 279. P. 12152-12162. DOI: 10.1074/jbc.M311113200.

88. Mahmudo B., et al. Adiponectin: a promising target for the diabetes and its complications // *Life*. Vol. 13. Is. 11. DOI: <https://doi.org/10.3390/life13112213>.

89. Yamauchi T, Kadowaki T. Adiponectin receptor as a key player in healthy longevity and obesity-related diseases // *Cell Metab*. 2013. 17(2). P. 185-96. DOI: 10.1016/j.cmet.2013.01.001.

90. Nawrocki A.R., Rajala M.W., Tomas E., Pajvani U.B., Saha A.K., Trumbauer M.E., Pang Z., Chen A.S., Ruderman N.B., Chen H. et al. Mice lacking adiponectin show decreased hepatic insulin sensitivity and reduced responsiveness to peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists // *Journal of Biological Chemistry*. 2006. Vol. 281. P. 2654-2660. DOI: 10.1074/jbc.M505311200.

91. Kim J.Y., Barua S., Jeong Y.J., Lee J.E. Adiponectin: The Potential Regulator and Therapeutic Target of Obesity and Alzheimer's Disease // *Int. J. Mol. Sci*. 2020. V. 21(17). P. 6419. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21176419>.

92. Miller R.A., Chu Q., Le Lay J., Scherer P.E., Ahima R.S., Kaestner K.H., Foretz M., Viollet B., Birnbaum M.J. Adiponectin suppresses gluconeogenic gene

expression in mouse hepatocytes independent of LKB1-AMPK signaling // *Journal of Clinical Investigation*. 2011. Vol. 121. P. 2518-2528. DOI: 10.1172/JCI45942.

93. Holland W.L., Miller R.A., Wang Z.V., Sun K., Barth B.M., Bui H.H., Davis K.E., Bikman B.T., Halberg N., Rutkowski J.M. et al. Receptor-mediated activation of ceramidase activity initiates the pleiotropic actions of adiponectin // *Nature Medicine*. 2011. Vol. 17. P. 55-63. DOI: 10.1038/nm.2277.

94. Wang Y., Lam K.S., Xu J.Y., Lu G., Xu L.Y., Cooper G.J., Xu A. Adiponectin inhibits cell proliferation by interacting with several growth factors in an oligomerization-dependent manner // *Journal of Biological Chemistry*. 2005. Vol. 280. P. 18341-18347. DOI: 10.1074/jbc.M501149200.

95. Yamauchi T., Kamon J., Minokoshi Y., Ito Y., Waki H., Uchida S., Yamashita S., Noda M., Kita S., Ueki K. et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase // *Nature Medicine*. 2002. Vol. 8. P. 1288-1295. DOI: 10.1038/nm788.

96. Kajimura D., Lee H.W., Riley K.J., Arteaga-Solis E., Ferron M., Zhou B., Clarke C.J., Hannun Y.A., DePinho R.A., Guo E.X., Kim Y., Rosen E.D., Spiegel S., Mauvais-Jarvis F., Karsenty G. Adiponectin regulates bone mass via opposite central and peripheral mechanisms through FoxO1 in mice // *Cell Metab*. 2013. Vol. 17. P. 901-915. DOI: 10.1016/j.cmet.2013.04.009.

97. Bassi M., do Carmo J.M., Hall J.E., da Silva A.A. Chronic effects of centrally administered adiponectin on appetite, metabolism and blood pressure regulation in normotensive and hypertensive rats // *Peptides*. 2012. 37:1–5.

98. Douglas A.F., Ho-Yin Lee T., Yau S.Y. Increasing adiponergic system activity as a potential treatment for depressive disorders // *Molecular Neurobiology*. 2019. Vol. 56. P. 7966-7976. DOI: 10.1007/s12035-019-01644-3.

99. Liu J., Guo M., Zhang D., et al. Adiponectin is critical in determining susceptibility to depressive behaviors and has antidepressant-like activity // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2012. V. 109. P. 12248–12253.

100. Yan L., Liu M. Adiponectin: a versatile player of innate immunity // *Journal of molecular cell biology*. 2016. Vol. 8. Is. 2. P. 120-128. DOI: 10.1093/jmcb/mjw012.
101. Garaulet M., Hernández-Morante J.J., de Heredia F.P., Tébar F.J. Adiponectin, the controversial hormone // *Public Health Nutr.* 2007. 10A. P. 1145-50. DOI: 10.1017/S1368980007000638. PMID: 17903323.
102. Hui X., Gu P., Zhang J., Nie T, Pan Y., Wu D., Feng T., Zhong C., Wang Y., Lam K.S., et al. Adiponectin enhances cold-induced browning of subcutaneous adipose tissue via promoting M2 macrophage proliferation // *Cell Metabolism*. 2015. No. 22. P. 279–290. DOI:10.1016/j.cmet.2015.06.004.
103. Zinman B., Wanner C., Lachin J.M. et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes // *N Engl J Med*. 2015. Vol. 373, No. 22. P. 2117-2128. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720.
104. Luo L., Liu M. Adiponectin: friend or foe in obesity and inflammation // *Medical review*. 2022. Vol. 2(4). P. 349-362. DOI: 10.1515/mr-2022-0002.
105. Ahima R.S. Metabolic actions of adipocyte hormones: focus on adiponectin. *Obesity* (Silver Spring). 2006. Supplementary materials. P. 9S-15S. DOI: 10.1038/oby.2006.276. PMID: 16642957.
106. Berner H.S., Lyngstadaas S.P., Spahr A., Monjo M., Thommesen L., Drevon C.A., et al. Adiponectin and its receptors are expressed in bone-forming cells // *Bone*. 2004. V. 35. P. 842–849.
107. Jonathan W.L., Edwards J.R., Naylor A.J., McGettrick H.M. Adiponectin signaling in bone homeostasis, with age and in disease // *Bone research*. 2021. Vol. 9. N. 1. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41413-020-00122-0>.
108. Shinoda Y., et al. Regulation of bone formation by adiponectin through autocrine/paracrine and endocrine pathways // *Journal of Cell Biochemistry*. 2006. V. 99. P. 196–208.
109. Brakenhielm E., Veitonmaki N., Cao R., Kihara S., Matsuzawa Y., Zhivotovsky B., et al. Adiponectin-induced antiangiogenesis and antitumor activity involve caspase-mediated endothelial cell apoptosis // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2004. V. 101. P. 2476–2481.

110. Dalamaga M., Kalliope N.D., Christos S.M. The role of adiponectin in cancer: a review of current evidence // *Endocrine reviews*. 2012. Vol. 33. Is. 4. P. 547-594. DOI: 10.1210/er.2011-1015.

111. Шляхто Е.В., Шестакова М.В., Арутюнов Г.П., Бабенко А.Ю., Барбараш О.Л., Бойцов С.А., Галстян Г.Р., Гринева Е.Н., Драпкина О.М., Дупляков Д.В., Карпов Ю.А., Козиолова Н.А., Конради А.О., Лопатин Ю.М., Мартынов А.И., Недогода С.В., Недошивин А.О., Ратова Л.Г., Сухарева О.Ю., Терещенко С.Н., Халимов Ю.Ш. Снижение риска сердечно-сосудистой смерти у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и подтвержденными сердечно-сосудистыми заболеваниями // *Российский кардиологический журнал*. 2018. № 9.

112. Abdul-Ghani M.A., DeFronzo R.A., Norton L. Novel hypothesis to explain why SGLT2 inhibitors inhibit only 30–50% of filtered glucose load in humans // *Diabetes*. 2013. No. 62. P. 3324–3328. DOI: 10.2337/db13-0604.

113. Brown E., Rajeev S.P., Cuthbertson D.J., Wilding J.P.H. A review of the mechanism of action, metabolic profile and haemodynamic effects of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors // *Diabetes Obes Metab*. 2019. Vol. 21. P. 9-18. DOI: 10.1111/dom.13650.

114. Hall K.D., Sacks G., Chandramohan D. et al. Quantification of the effect of energy imbalance on bodyweight // *Lancet*. 2011. Vol. 378. P. 826-837. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60812-X.

115. Xu L., Nagata N., Nagashimada M., Zhuge F., Ni Y., Chen G., Mayoux E., Kaneko S., Ota T. SGLT2 Inhibition by Empagliflozin Promotes Fat Utilization and Browning and Attenuates Inflammation and Insulin Resistance by Polarizing M2 Macrophages in Diet-induced Obese Mice // *EBioMedicine*. 2017. Vol. 20. P. 137-149. DOI: 10.1016/j.ebiom.2017.05.028.

116. Kusaka H., Koibuchi N., Hasegawa Y., Ogawa H., Kim-Mitsuyama S. Empagliflozin lessened cardiac injury and reduced visceral adipocyte hypertrophy in prediabetic rats with metabolic syndrome // *Cardiovasc Diabetol*. 2016/ Vol. 11, No. 15(1). P. 157. DOI: 10.1186/s12933-016-0473-7.

117. Sargeant J.A., King J.A., Yates T., Redman E.L., Bodicoat D.H., Chatterjee S., Edwardson C.L., Gray L.J., Poulin B., Waheed G., Waller H.L., Webb D.R., Willis S.A., Wilding J.P.H., Khunti K., Stensel D.J., Davies M.J. The effects of empagliflozin, dietary energy restriction, or both on appetite-regulatory gut peptides in individuals with type 2 diabetes and overweight or obesity: the SEESAW randomised, double-blind, placebo-controlled trial // *Diabetes Obes Metab.* 2022. DOI: 10.1111/dom.14721.

118. Ramirez-Rodriguez A.M., Gonzalez-Ortiz M., Martinez-Abundis E. Effect of dapagliflozin on insulin secretion and insulin sensitivity in patients with prediabetes // *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2018. doi: 10.1055/a-0664-7583.

119. Lundkvist P., Sjöström C.D., Amini S., Pereira M.J., Johnsson E., Eriksson J.W. Dapagliflozin once-daily and exenatide once-weekly dual therapy: A 24-week randomized, placebo-controlled, phase II study examining effects on body weight and prediabetes in obese adults without diabetes // *Diabetes Obes Metab.* 2017. No. 19(1). P. 49–60.

120. Lundkvist P., Pereira M.J., Katsogiannis P., Sjöström C.D., Johnsson E., Eriksson J.W. Dapagliflozin once daily plus exenatide once weekly in obese adults without diabetes: sustained reductions in body weight, glycaemia and blood pressure over 1 year // *Diabetes Obes Metab.* 2017. No. 19(9). P. 1276–88.

121. Bolinder J., Ljunggren Ö., Kullberg J., Johansson L., Wilding J., Langkilde A.M., Sugg J., Parikh S. Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control on metformin // *J Clin Endocrinol Metab.* 2012. Vol. 97, No. 3. P. 1020-1031. DOI: 10.1210/jc.2011-2260.

122. Stenlof K., Cefalu W.T., Kim K.A., et al. Efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise // *Diabetes Obes Metab.* 2013. No. 15(4). P. 372–82.

123. Bays H.E., Weinstein R., Law G., Canovatchel W. Canagliflozin: effects in overweight and obese subjects without diabetes mellitus // *Obesity (Silver Spring).* 2014. Vol. 22, No. 4. P. 1042-1049.

124. Hollander P., Bays H.E., Rosenstock J. et al. Coadministration of canagliflozin and phentermine for weight management in overweight and obese individuals without diabetes: a randomized clinical trial // *Diabetes Care*. 2017. Vol. 40, No. 5. P. 632-639.

125. Sasaki T., Sugawara M., Fukuda M.. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor-induced changes in body composition and simultaneous changes in metabolic profile: 52-week prospective LIGHT (Luseogliflozin: the Components of Weight Loss in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus) // *Study. J Diabetes Investig*. 2019. No. 10(1). P. 108-117. DOI: 10.1111/jdi.12851.

126. Polidori D., Sha S., Mudaliar S., Ciaraldi T.P. et al. Canagliflozin lowers postprandial glucose and insulin by delaying intestinal glucose absorption in addition to increasing urinary glucose excretion: Results of a randomized, placebo-controlled study // *Diabetes Care*. 2013. Vol. 36. P. 2154-61.

127. Аметов А.С., Прудникова М.А. Двойной механизм действия канаглифлозина: экскреция глюкозы с мочой – лишь начало истории // *Эндокринология*. 2015. № 3. С. 93-99.

128. Stenlof K., Cefalu W.T., Kim K.A. et al. Long-term efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with diet and exercise: Findings from the 52-week CANTATA-M study // *Curr Med Res Opin*. 2014. V. 30(2). P. 163–175. DOI: 10.1185/03007995.2013.850066.

129. Dagogo-Jack S., Liu J., Eldor R. et al. Efficacy and safety of the addition of ertugliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin and sitagliptin: the VERTIS SITA2 placebo-controlled randomized study // *Diabetes Obes Metab*. 2018. Vol. 20, No. 3. P. 530-540.

130. McCrimmon R.J., Catarig A.M., Frias J.P., Lausvig N.L., le Roux C.W., Thielke D., Lingvay I. Effects of once-weekly semaglutide vs once-daily canagliflozin on body composition in type 2 diabetes: a substudy of the SUSTAIN 8 randomised controlled clinical trial // *Diabetologia*. 2020. V. 63(3). P. 473-485. DOI: 10.1007/s00125-019-05065-8. PMID: 31897524.

131. Ohta A., Kato H., Ishii S., et al. Ipragliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, reduces intrahepatic lipid content and abdominal visceral fat volume in patients with type 2 diabetes // *Expert Opin Pharmacother.* 2017. V. 18(14). P. 1433–1438. DOI: 10.1080/14656566.2017.1363888.

132. Napolitano A., Miller S., Murgatroyd P. et al. Exploring glycosuria as a mechanism for weight and fat mass reduction. A pilot study with remogliflozin etabonate and sergliflozin etabonate in healthy obese subjects // *J Clin Transl Endocrinol.* 2013. Vol. 1, No. 1. P. e3-e8.

133. Yang X., Liu Q., Li Y., et al. The diabetes medication canagliflozin promotes mitochondrial remodelling of adipocyte via the AMPK-Sirt1-Pgc-1 α signalling pathway // *Adipocyte.* 2020. No. 9(1). P. 484-494. DOI:10.1080/21623945.2020.1807850.

134. Miura H., et al. Effects of ipragliflozin on glycemic control, appetite and its related hormones: A prospective, multicenter, open-label study (SOAR-KOBE Study) // *J Diabetes Investig.* 2019. No.10. P. 1254–1261.

135. Kakuda H., Kobayashi J., Sakurai M., Takekoshi N. Residual Effect of Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitor, Tofogliflozin, on Body Weight After Washout in Japanese Men With Type 2 Diabetes // *J Clin Med Res.* 2019. No. 11(1). P. 35-41. DOI:10.14740/jocmr3650.

136. Packer M. Do sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors prevent heart failure with a preserved ejection fraction by counterbalancing the effects of leptin? A novel hypothesis // *Diabetes Obes Metab.* 2018. Vol. 20, No. 6. P. 1361-1366. DOI: 10.1111/dom.13229.

137. Garvey W.T., Van Gaal L., Leiter L.A., Vijapurkar U., List J., Cuddihy R., Ren J., Davies M.J. Effects of canagliflozin versus glimepiride on adipokines and inflammatory biomarkers in type 2 diabetes // *Metabolism.* 2018. Vol. 85. P. 32-37. DOI: 10.1016/j.metabol.2018.02.002.

138. Hojná S., Rauchová H., Malínská H., Marková I., Hüttl M., Papoušek F., Behuliak M., Miklánková D., Vaňourková Z., Neckář J., Kadlecová M., Kujal P., Zicha J., Vaněčková I. Antihypertensive and metabolic effects of empagliflozin in Ren-2

transgenic rats, an experimental non-diabetic model of hypertension // *Biomed Pharmacother.* 2021. Vol. 144. Article 112246. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.112246.

139. Pruett J.E., Torres Fernandez E.D., Everman S.J., Vinson R.M., Davenport K., Logan M.K., Ye S.A., Romero D.G., Yanes Cardozo L.L. Impact of SGLT-2 Inhibition on Cardiometabolic Abnormalities in a Rat Model of Polycystic Ovary Syndrome // *Int J Mol Sci.* 2021. Vol. 22. No. 5. Article 2576. DOI: 10.3390/ijms22052576.

140. Reverte V., Rodriguez F., Oltra L., Moreno J.M., Llinas M.T., Shea C.M., Schwartzkopf C.D., Buys E.S., Masferrer J.L., Salazar F.J. SGLT2 inhibition potentiates the cardiovascular, renal and metabolic effects of sGC stimulation in hypertensive rats with prolonged exposure to high-fat diet // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2022. Vol. 322, No. 4. P. H523-H536. DOI: 10.1152/ajpheart.00386.2021.

141. Jojima T., Iijima T., Tomaru T., Usui I., Aso Y. Empagliflozin decreases the plasma concentration of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) in patients with type 2 diabetes: Association with improvement of fibrinolysis // *J Diabetes Complications.* 2020. Vol. 34, No. 11. Article 107703. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2020.107703.

142. Xu L., Ota T. Emerging roles of SGLT2 inhibitors in obesity and insulin resistance: Focus on fat browning and macrophage polarization // *Adipocyte.* 2018. Vol. 7, No. 2. P. 121-128. DOI: 10.1080/21623945.2017.1413516.

143. Amerta G., Koel D., Surya P.B., Ritesh G., Kanika T., Irshad A.A., Vasantha K.V., Harsh M., Ravindra M.P., Shivam P., Anoop M. Dapagliflozin Improves Body Fat Patterning, and Hepatic and Pancreatic Fat in Patients With Type 2 Diabetes in North India // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2022. No. dgac138. DOI: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac138/>.

144. Ito D., Inoue K., Saito D. et al. Effects of Dapagliflozin Compared with Sitagliptin and Metformin in Drug-Naïve Japanese Patients with Type 2 Diabetes: A 12-Week Open-Label Randomized Active-Controlled Trial // *Diabetes Ther.* 2021. Vol. 12. P. 3201-3215. DOI: 10.1007/s13300-021-01176-x.

145. DeFronzo R.A., Tobin J.D., Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance // American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism. 1979. Vol. 237. No. 3. P. E214-E223.

146. Шевченко Е.А., Потеемина Т.Е., Успенский А.Н. Роль адипонектина и лептина в развитии метаболического синдрома и связанных с ним ожирением и сахарным диабетом II типа // Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация врач и здоровье. 2022. № 1. С. 29-37. DOI: 10.20340/vmi-rvz.2022.1.CLIN.3.

147. Дзугкоев С.Г., Дзугкоева Ф.С., Можеева И.В., Маргиева О.И. Адипокины, ожирение и метаболические нарушения // Современные проблемы науки и образования. 2020. № 6. С. 201. DOI: 10.17513/spno.30321.

148. Henning R.J. Type-2 diabetes mellitus and cardiovascular disease // Future Cardiol. 2018. Vol. 14, No. 6. P. 491-509. DOI: 10.2217/fca-2018-0045.

149. Taylor S.I., Yazdi Z.S., Beitelshes A.L. Pharmacological treatment of hyperglycemia in type 2 diabetes // J Clin Invest. 2021. No. 131(2). P. e142243. DOI: 10.1172/JCI142243.

150. Perry R.J., Shulman G.I. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors: Understanding the mechanisms for therapeutic promise and persisting risks // J Biol Chem. 2020. Vol. 295, No. 42. P. 14379-14390. DOI: 10.1074/jbc.REV120.008387.

151. Mohammed A.H., et al., The association between leptin levels with glycemic control, body mass index, and progression of HbA1c values in type 1 diabetic children in Southwestern Saudi Arabia // Medical Science. 2022. Vol. 26. Is. 120. DOI:10.54905/disssi/v26i120/ms64e2085.

152. Beibei L., Wendo X., Lei F., Jingyi C., Rui S., Huiying C. Association between visceral fat area and glycated hemoglobin in type 2 diabetics: a retrospective study // Diabetes Metab Syndr Obes. 2023. Vo. 16. P. 3295 – 3301. DOI: 10.2147/DMSO.S425166.

153. McCrimmon R., Catarig A., Frias J., Lausvig N. Effects of once-weekly semaglutide vs once-daily canagliflozin on body composition in type 2 diabetes: a

substudy of the SUSTAIN 8 randomised controlled clinical trial // *Diabetologia*. 2020 Vol. 63. P. 473-485. DOI 10.1007/s00125-019-05065-8.

154. Qiu R., Balis D., Capuano G., Xie J., Meininger G. Canagliflozin: efficacy and safety in combination with metformin alone or with other antihyperglycemic agents in type 2 diabetes // *Diabetes therapy*. 2016. Vol. 7. P. 659-678. DOI 10.1007/s13300-016-0201-z.

155. Eiji K., Asuka W., Teruma M., Jyunka H. Two glucose-lowering mechanisms of canagliflozin depending on body weight changes in drug-naïve subjects with type 2 diabetes // *Drugs and R&D*. 2018. Vol. 18. P. 309-315. DOI:doi.org/10.1007/s40268-018-0250-z.

156. Daisuke S., Katsutaro M., Seiichiro O., Akiko T., Kimihiro N., Osamu S., Satoshi U., Hiroshi M. Efficacy of metformin on postprandial plasma triglyceride concentration by administration timing in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized cross-over pilot study // *Journal of diabetes investigation*. 2019. Vol. 10. Is. 5. P. 1284-1290. DOI:10.1111/jdi.13016.

157. Takeshi O., Atsuko T., Yusuke O., Kensuke O., Matoko K., Miyoko S. Canagliflozin increases postprandial total glucagon-like peptide 1 levels in the absence of a α -glucosidase inhibitor therapy with type 2 diabetes: a single-arm, non-randomized, open-label study // *Diabetes therapy*. 2019. Vol. 10. P. 2045-2059. DOI:doi: 10.1007/s13300-019-00689-w.

158. Lawrence A.L., Kun-ho Y., Pablo A., Gisle L., John H., Dainius A.B., Dawn M., Frank V., William C., Gary M. Canagliflozin provides durable glycemic improvements and body weight reduction over 104 weeks versus glimepiride in patients with type 2 diabetes on metformin: a randomized double-blind, phase 3 study // *Diabetes Care*. 2014. Vol. 38. Is. 3. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc13-2762>.

159. Katsiki N., Mikhailidis D.P., Banach M. Leptin, cardiovascular diseases and type 2 diabetes mellitus // *Acta Pharmacol Sin*. 2018. V. 39(7). P. 1176-1188. DOI: 10.1038/aps.2018.40. PMID: 29877321.

160. Заславская Р.М., Тулемисов Е.У., Смирнова Л.В., Айтмагамбетова Б.А. Сосудистые осложнения у больных сахарным диабетом (альтернативные методы диагностики и лечения). М., 2006. С. 34-36.

161. Салухов В.В., Ильинская Т.А., Минаков А.А. Влияние современной сахароснижающей терапии на массу тела у больных сахарным диабетом 2 типа // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2022. Т. 11, № 1. С. 39-52. DOI: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2022-11-1-39-52>.