

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ НЕПРЕРЫВНОГО  
ОБРАЗОВАНИЯ МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ  
ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

**Гоголева Сайыына Петровна**

**ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ ДАПАГЛИФЛОЗИНОМ НА УГЛЕВОДНЫЙ И  
ЖИРОВОЙ ОБМЕН У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2  
ТИПА**

3.1.19. Эндокринология

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук,  
профессор  
А.С. Аметов

Москва – 2024

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Оглавление	
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	64
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ НАБЛЮДЕНИЙ	71
ГЛАВА 4.	90
ВЫВОДЫ	90
ГЛАВА 5.	91
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ДИССЕРТАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ	91
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	99
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	99
БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК НАУЧНОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	101

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность диссертационной работы

Сахарный диабет (СД) и преждевременная смертность пациентов, страдающих им, является одной из основных проблем системы здравоохранения. По данным IDF, 537 миллионов человек, то есть каждый десятый представитель взрослого населения, страдает диабетом, преимущественно 2 типа. Несмотря на наличие широкого диапазона антидиабетических лекарственных средств, которые обеспечивают стойкий контроль углеводного обмена, только в 2021 году в результате осложнений СД умерло 6,7 миллионов людей [1, 2].

По сравнению с тем, какие сахароснижающие препараты были доступны всего 20 лет назад, в настоящее время их спектр позволяет обеспечить не только стойкий контроль гликемии, но и кардио- и ренопротекцию.

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ2) – один из двух классов антидиабетических препаратов, имеющих доказанную кардио- и ренопротективную эффективность по результатам ряда клинических исследований. Так, снижение общей смертности пациентов на фоне терапии ингибитором НГЛТ-2 составило 32% по результатам долгосрочного, многоцентрового, рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования EMPA-REG OUTCOME в 2015 году [3]. Кроме этого, иНГЛТ-2 впервые продемонстрировали снижение частоты возникновения основных сердечно-сосудистых событий MACE на 11%, частоту госпитализаций по поводу хронической сердечной недостаточности (ХСН) на 31%, а также частоту неблагоприятных ренальных исходов, включая диализ [3–6]. Дапаглифлозин по результатам мультинационального проспективного рандомизированного двойного-слепого плацебо-контролируемого исследования DECLARE-TIMI 58 у 17 160 пациентов с СД2 и установленными ССО или множественными факторами риска их развития продемонстрировал снижение комбинированной конечной точки по общей смертности и госпитализации по поводу хронической

сердечной недостаточности на 17% [6]. Однако известно, что ингибиторы НГЛТ-2 имеют умеренно выраженную эффективность в отношении компенсации непосредственно углеводного обмена, снижая HbA1c в среднем на 0,5-0,8% [7]. Таким образом, представляет определенный интерес изучение влияния этого класса препаратов на жировой обмен, в первую очередь в связи с тем, что 85% пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) имеют ожирение [8]. Известно, что клинически значимое снижение массы тела (МТ) на 5% и более ассоциировано с уменьшением степени инсулинорезистентности (ИР) и, как следствие, ведет к улучшению гликемического контроля [9], а также положительно влияет на показатели липидного профиля крови, артериального давления (АД), а также снижает степень эндотелиальной дисфункции [10].

### **Степень разработанности направления исследования в научной литературе**

В настоящее время множество работ посвящено изучению влияния ингибиторов НГЛТ-2 на углеводный обмен [Ferrannini E. et al. 2010, van Baar M.J.V. et al. 2018, Rosenstock J. et al. 2015, Dagogo-Jack S. et al. 2018] и кардиоренальные исходы, включая снижение смертности [Nassif M.E. et al, Voors A.A. et al. 2022, Heerspink H.J.L. et al. 2020, Chertow G.M. et al. 2021]. Лишь немногие посвящены изучению механизмов, которые могут лежать в основе этих исходов [Yurista S.R. et al. 2019, Lytvyn Y. et al 2022, Tanaka A. et al. 2023], а роли метаболизма жира посвящено еще меньшее количество исследований [Yokono M. et al. 2014, Breder I. et al. 2022].

Во многих исследованиях доказана эффективность ингибиторов НГЛТ-2 в отношении гликемического контроля и снижении массы тела и объема жировой ткани [11-14], а также артериального давления [15] и уровней адипокинов [16]. Нормализация жирового обмена, одновременно с нормализацией АД, липидного обмена на фоне лечения СД, может также приводить к сокращению полипрагматии [17]. К тому же, не стоит забывать о том, что

прием многих антидиабетических препаратов (инсулин, препараты сульфонилмочевины (ПСМ)) иНГЛТ-2 обеспечивают эффективный контроль HbA1c с минимальным риском гипогликемии и дополнительным преимуществом в виде снижения веса [18] именно за счет уменьшения объема жировой ткани [19, 20]. Кроме этого, ингибиторы НГЛТ-2 снижают степень инсулинорезистентности [21, 22]. До настоящего времени в России оценивались безопасность терапии, гликемический контроль и динамика массы тела пациентов, без учета изучения состава тела и метаболизма жира [23]. Вместе с тем, комплексное всестороннее исследование динамики показателей углеводного, липидного и жирового обменов на фоне терапии дапаглифлозином представляется перспективным, так как позволяет оценивать эффективность и целесообразность терапии данным препаратом у пациентов с СД2 и сопутствующими липотоксичностью, дислипидемией, ожирением. В связи со всем вышеизложенным представляется необходимым комплексное исследование эффективности терапии дапаглифлозином.

### **Цель исследования**

Провести комплексную оценку влияния на жировой и углеводный обмен ингибитора НГЛТ-2 дапаглифлозина в сочетании с метформином у пациентов с СД2 и ожирением.

### **Задачи исследования**

1. Оценить влияние комбинированной терапии метформином и ингибитором НГЛТ-2 дапаглифлозином на динамику показателей жирового обмена (адипокинов).
2. Определить динамику показателей антропометрии на фоне терапии метформином и дапаглифлозином.
3. Изучить динамику площади жировой ткани с использованием биоимпедансного анализа состава тела на фоне терапии метформином и дапаглифлозином.

4. Провести комплексную оценку жирового обмена и изучить корреляцию адипокинов с данными биоимпедансного анализа состава тела.
5. Оценить динамику показателей углеводного обмена на фоне комбинированной терапии.
6. Изучить динамику показателей липидного профиля у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением на фоне терапии метформином и дапаглифлозином.
7. Установить, возможен ли более эффективный гликемический контроль у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением при комплексном воздействии как на углеводный, так и жировой обмен.

#### **Объект исследования**

60 пациентов с подтвержденным диагнозом сахарного диабета 2 типа и ожирением.

#### **Предмет наблюдения**

Влияние метформина и дапаглифлозина на показатели углеводного и жирового обмена у лиц с сахарным диабетом 2 типа и ожирением.

#### **Научная новизна исследования**

Впервые в научно-квалификационной работе проведено комплексное исследование влияния комбинированной терапии дапаглифлозин и метформин на жировой обмен у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением.

Установлено, наряду с достоверным снижением индекса массы тела и окружности талии, уменьшение общей жировой массы и площади висцерального жира на фоне комбинированной терапии.

Установлено изменение состава тела с тенденцией к увеличению мышечной массы по данным биоимпедансного анализа состава тела в ответ

на комбинированную терапию ингибитором НГЛТ-2 дапаглифлозином и метформином.

Доказано статистически значимое увеличение уровня адипонектина в плазме крови с тенденцией к увеличению уровня иризина, что в сочетании с данными антропометрии и данными биоимпедансного сканирования состава тела на фоне комбинированной терапии является свидетельством улучшения метаболического здоровья пациентов.

Установлена корреляционная взаимосвязь динамики уровня адипонектина с показателями глюкозы плазмы натощак и индексом массы тела, что подтверждает роль метаболизма жира в течении сахарного диабета 2 типа.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Доказана научная гипотеза негликемических эффектов дапаглифлозина в отношении маркеров метаболического здоровья, таких как снижение массы тела, уменьшение висцерального жира, повышение уровня адипонектина и иризина, снижение уровня лептина, улучшение углеводного и липидного обмена.

Выявлена взаимосвязь повышения уровня основного маркера метаболического здоровья адипонектина с улучшением углеводного обмена, что позволяет расширить имеющиеся на данный момент научные данные о влиянии метаболизма жира на нарушения углеводного обмена.

Разработан подход к лечению ожирения и нарушений жирового обмена при сахарном диабете 2 типа, заключающийся в применении дапаглифлозина для интенсификации терапии СД 2 в сочетании с ожирением.

### **Методология и методы исследований**

Методологической особенностью работы является комплексное всестороннее изучение влияния ингибитора НГЛТ-2 в комбинации с метформином на показатели как углеводного, так и жирового обмена у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с применением современных методов

диагностики. Все исследования выполнены на высоком методологическом уровне с использованием сертифицированного оборудования. Для анализа полученных результатов применялся статистический метод с использованием пакета прикладных статистических программ.

### **Личный вклад автора**

Научные результаты, приведенные в данной диссертационной работе, получены соискателем Гоголевой С.П. самостоятельно на базе Центральной клинической больницы гражданской авиации. Соискателю принадлежит ведущая роль в составлении плана работы, разработке дизайна исследования, поиске и обработке отечественных и зарубежных источников литературы по теме исследования, набору материала, статистической и аналитической обработке полученных данных. Автором представлены аргументированные выводы и практические рекомендации на основе результатов исследования, что согласуется с задачами и целью диссертационной работы. Формулировка выводов, написание статей и текста диссертации выполнены лично соискателем. Вклад автора заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

Доказано уменьшение массы тела пациентов с СД2 и ожирением за счет потери жировой ткани и уменьшения площади висцерального жира в ответ на назначение дапаглифлозина в комбинации с метформином.

Доказано, что у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением терапия дапаглифлозином в сочетании с метформином ассоциировалась с положительной динамикой маркеров жирового обмена в виде увеличения уровня адипонектина и снижения уровня лептина.

Доказано, что положительная динамика адипонектина коррелировала со снижением уровня глюкозы плазмы натощак, что подтверждает значение липотоксичности в развитии сахарного диабета 2 типа.

Доказано, что терапия дапаглифлозином в сочетании с метформином приводила к улучшению показателей липидограммы в виде снижения уровня общего холестерина и ЛПНП у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертация соответствует паспорту специальности 3.1.19 – Эндокринология. Медицинские науки и областям исследования: п. № 4 «Этиология и патогенез эндокринных заболеваний, клинические проявления, методы диагностики заболеваний эндокринной системы с использованием клинических, лабораторных, инструментальных и других методов исследования, дифференциальная диагностика различных форм нарушения гормональной регуляции» и п. № 5 «Лечение эндокринных заболеваний: гормонотерапия, химиотерапия, хирургическая коррекция, лучевая терапия, патогенетическая терапия. Разработка новых методов лечения эндокринных заболеваний (генотерапия, поиск локаторов и стимуляторов секреции гормонов и др.)».

### **Степень достоверности и апробация диссертации**

Достоверность результатов исследования, обоснованность выводов и практических рекомендаций базируется на достаточном количестве (число обследованных пациентов = 60) клинических наблюдений и использованием современных лабораторных, инструментальных методов исследования. Для обеспечения доказательности полученных результатов были применены современные инструменты статистического анализа. Проведение диссертационного исследования было одобрено Комитетом по этике научных исследований ФГБОУ ДПО РМАНПО Министерства здравоохранения России (Протокол №1 от 13.01.2020 г.). Апробация диссертации состоялась 24 июня 2024 года на расширенном заседании кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Министерства

здравоохранения РФ (Протокол №2). Результаты исследования доложены и обсуждены на: конференции молодых ученых ФГБОУ ДПО РМАНПО “Трансляционная медицина”, г. Москва, 2023 г., VII Международном научном конгрессе “Глобалистика-2023: Устойчивое развитие в контексте глобальных процессов”, г. Москва, 2023 г., III Конгрессе, посвященном Всемирному дню борьбы с ожирением с международным участием, г. Москва, 2023 г., Втором всероссийском междисциплинарном конгрессе по непрерывному профессиональному образованию работников здравоохранения, г. Москва, 2023 г., онлайн-конференции «Креативная эндокринология: новые технологии в диагностике и лечении эндокринных заболеваний», г. Москва, 2023 г.

### **Внедрение результатов диссертационной работы**

Результаты проведенного исследования внедрены в клиническую практику отделения эндокринологии Федеральное бюджетное учреждение «Центральная клиническая больница гражданской авиации» (акт от 08.05.2024 г.). Основные научные положения диссертационной работы используются в научно-педагогической работе кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (акт от 27.02.2024 г.).

### **Личный вклад автора**

Научные результаты, приведенные в данной диссертационной работе, получены соискателем Гоголевой С.П. самостоятельно на базе Центральной клинической больницы гражданской авиации. Соискателю принадлежит ведущая роль в составлении плана работы, разработке дизайна исследования, поиске и обработке отечественных и зарубежных источников литературы по теме исследования, набору материала, статистической и аналитической обработке полученных данных. Автором представлены аргументированные выводы и практические рекомендации на основе результатов исследования, что согласуется с задачами и целью

диссертационной работы. Формулировка выводов, написание статей и текста диссертации выполнены лично соискателем. Вклад автора заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту специальности 3.1.19. – Эндокринология. Медицинские науки и областям исследования: п. № 4 «Этиология и патогенез эндокринных заболеваний, клинические проявления, методы диагностики заболеваний эндокринной системы с использованием клинических, лабораторных, инструментальных и других методов исследования, дифференциальная диагностика различных форм нарушения гормональной регуляции» и п. № 5 «Лечение эндокринных заболеваний: гормонотерапия, химиотерапия, хирургическая коррекция, лучевая терапия, патогенетическая терапия. Разработка новых методов лечения эндокринных заболеваний (генотерапия, поиск локаторов и стимуляторов секреции гормонов и др.)».

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 3 научных работ, из них в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК РФ для публикации результатов диссертационных исследований - 3.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 135 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов исследования и их обсуждения, заключения и списка литературы, включающего 255 источников, из них 13 отечественных и 242 зарубежных. Работа иллюстрирована 14 рисунками и 13 таблицами.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Эпидемиология, медико-социальная и экономическая значимость сахарного диабета и ожирения

Сахарный диабет и ожирение являются глобальными проблемами общественного здравоохранения. Количество заболевших сахарным диабетом и страдающих ожирением растет во всем мире. По оценкам Международной Федерации Диабета (IDF – International Diabetes Federation), в 2021 г. Было зарегистрировано 537 млн больных (в возрасте 20-79 лет) сахарным диабетом. По прогнозам предполагаемый рост числа заболевших к 2045 г. должен достигнуть отметки в 783 млн [1]. Последние и наиболее полные данные показывают, что текущий уровень распространенности диабета в мире составляет 10,5% [24], что делает диабет одной из 10 ведущих причин смерти и инвалидности. Подавляющее большинство (около 90%) от общего числа заболевших составляют пациенты с СД 2 типа [25]. Схожие с мировыми трендами тенденции наблюдаются в Российской Федерации (РФ). В течение 20 последних лет численность пациентов с СД в РФ выросла более, чем в 2 раза, и составляет на данный момент (от 01.01.2023 г., по данным ФРСД) 4 962 762 (3,31% населения РФ). Из них на СД 1 типа приходится 5,58% (277,1 тыс.), а на СД2 — 92,33% (4,58 млн), остальные 2,08% (103 тыс.) приходятся на другие типы СД. СД2 является самостоятельным фактором развития основных сердечно-сосудистых событий (MACE – Major Adverse Cardiac Events) и риска смертности. В структуре смертности больных СД2 в нашей стране преобладают такие причины, как хроническая сердечная недостаточность (ХСН), острые сердечно-сосудистые катастрофы, такие, как нарушение мозгового кровообращения и инфаркт миокарда, которые составляют 52% от всех причин смерти [26, 27]. Из данных, полученных по результатам крупного национального эпидемиологического исследования NATION, проведенного в РФ, следует, что более половины случаев СД2 остаются

недиагностированными, что приводит к еще большему риску развития сердечно-сосудистых осложнений диабета [28].

За 2022 г. в Российской Федерации было зарегистрировано 128 330 случаев смерти пациентов с СД, основная доля в структуре смертности приходится на сердечно-сосудистые осложнения (при СД2 - 50,9%). Также нельзя не упомянуть негативное влияние пандемии COVID-19 (Coronavirus Disease 2019), вызванного РНК-коронавирусом SARS-COV-2 (Sever Acute Respiratory Syndrome-related Coronavirus-2). С декабря 2019 г. с распространением данного вирусного заболевания было отмечено увеличение уровня смертности в основной группе риска – СД2 [29]. В мире за 2021 г. число смертей (в том числе трудоспособного населения) по причине СД составило 6,7 млн [1, 2], и по прогнозам ежегодно эта цифра будет увеличиваться. Эта тенденция, а также инвалидность, снижение трудоспособности и другие осложнения СД, негативно влияют на экономическую ситуацию во всем мире. По данным IDF к концу 2019 года на лечение диабета было потрачено 760 млрд долл. США, что составляет около 10% от всех расходов на здравоохранение [30]. Стоит отметить, что расходы на лечение пациентов с микро- и макрососудистыми осложнениями СД превосходят расходы на лечение пациентов без осложнений в 3 раза [28]. В РФ расчетные затраты на диагностику, лечение и реабилитацию пациентов с СД2 составили около 569 млрд руб. в год, что соответствует 1% всего внутреннего валового продукта (ВВП) Российской Федерации. Важно отметить, что 34,7% от этой суммы приходится на ИБС, инфаркт миокарда, инсульт, также подавляющая большая часть расходов – затраты, связанные с временной нетрудоспособностью, инвалидизацией и преждевременной смертностью (426,7 млрд рублей в год). Это свидетельствует не только о снижении количества трудоспособного населения, но также о повышенных затратах, связанных с СД.

Высокий индекс массы тела (ИМТ) является основным риском развития СД2 – он наблюдается в 52,2% случаев в доле инвалидности и смертности от СД2

[31]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2020 году более 2 миллиардов взрослых людей страдали ожирением, а около 39% взрослого населения имели избыточную массу тела [32]. В Российской Федерации проблема ожирения также стоит остро: по данным Федеральной службы государственной статистики Росстат, около 60% взрослого населения имели избыточную массу тела в 2020 году [33].

По оценкам экспертов, к 2035 году затраты на лечение ожирения и связанных с ним заболеваний достигнут в мире от 4 до 7 триллионов долларов США [34, 35]. На сегодняшний день в РФ среди взрослого населения лишний вес имеется почти у 62%, из них ожирение (по индексу массы тела) среди мужчин распространено у 27,9%, среди женщин - у 31,8%. [32]. В рамках Многоцентрового обсервационного исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации) было отмечено увеличение распространенности ожирения как по критерию ИМТ, так и по критерию величины окружности талии (ОТ) [36]. В возрастной группе лиц 35-44 лет было обнаружено, что ожирением страдают 26,6% мужчин, женщин – 24,5%, в группе лиц в возрасте 45-54 лет – 31,7% мужчин и 40,9% женщин, в группе 55-64 лет – 35,7% и 52,1% соответственно. Абдоминальный тип ожирения был выявлен более, чем у двух третей обследованных. Распространенность ожирения у мужского пола увеличилась более, чем в два раза, во временной отрезок с 1980 по 2014 г.г. [35].

Несмотря на то, что в настоящее время прилагается множество мер по борьбе с ожирением, оно продолжает оставаться основной причиной растущей заболеваемости диабетом, сердечно-сосудистыми заболеваниями и другими ассоциированными с ним состояний, приводя к значительному росту расходов на лечение и снижению качества жизни пациентов, а также их трудоспособности [37]. Более того, было показано, что ожирение снижает ожидаемую продолжительность жизни на 5,8 года у мужчин и на 7,1 года у женщин после достижения 40 лет [38].

Все вышеперечисленное еще раз подтверждает, что диабет и ожирение являются не просто медицинской, а медико-социально-экономической проблемой. Таким образом, углублённое изучение влияния антидиабетической терапии на жировой обмен даст лучшее понимание о механизмах, ответственных за развитие осложнений, и терапевтических мишенях, влияние на которые позволит более эффективно управлять диабетом и значительно снизит степень распространённости и выраженности заболевания.

### **1.1. Классификация ожирения и типы жировой ткани**

Как известно, жировая ткань (ЖТ) представлена несколькими популяциями жировых клеток (адипоцитов). Белая ЖТ представлена белыми адипоцитами, и имеет способность аккумулировать энергию и функционировать как эндокринный орган. Бурая ЖТ имеет способность к преобразованию переизбытка калорий (энергии) в тепло. Ранее считалось, что бурая ЖТ в человеческом организме исчезает из организма человека после младенчества, пока в 2009 г. с использованием позитронно-эмиссионной томографии и компьютерной томографии с 18-фтордезоксиглюкозой бурая ЖТ была обнаружена у взрослых людей. Локализовалась она, преимущественно, вдоль аорты и позвоночника, в области надключичной ямки, в средостении и вокруг надпочечников [39]. Кроме этого, в исследованиях были представлены данные, свидетельствующие о наличии обратной корреляции уровня физиологической активности бурой ЖТ с величиной возраста, массой тела, уровнем гликемии натощак [40,41], с ИМТ [42]. Не менее важным является тот факт, что у людей до 50 лет бурая ЖТ представлена больше, чем у лиц старше 64 лет, в три раза [43]. Также существует переходная бежевая ЖТ, которая под воздействием определенных факторов, в частности, адипомиокина иризина, способна трансформироваться в бурую ЖТ [44].

Критериями диагностики ожирения традиционно считаются антропометрические данные, в силу своей доступности и простоты. Наиболее часто используются такие показатели, как индекс массы тела (ИМТ), окружность талии (ОТ) и соотношение ОТ к окружности бедер (ОБ). Измерение ОТ в сравнении с ИМТ позволяет более достоверно оценить наличие абдоминального типа ожирения, однако для стратификации степени ожирения в общемировой практике используется именно ИМТ [45].

Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения, ИМТ от 18,5 до 24,9 кг/м<sup>2</sup> соответствует нормальному показателю, ИМТ от 25 до 29,9 кг/м<sup>2</sup> классифицируется как предожирение (избыточный вес), ИМТ 30-34 соответствует 1-й степени ожирения, 35-39 кг/м<sup>2</sup> – 2-й степени, а ИМТ выше 40 кг/м<sup>2</sup> указывает на наличие 3-й степени ожирения.

Данный метод диагностики ожирения удобен в повседневной практике ввиду того, что не требует использования дополнительного оборудования, а также материальных затрат и безопасен для пациента. Несмотря на то, что величина ИМТ является индикатором наличия и степени ожирения, этот показатель учитывает не только содержание жировой ткани, но и мышечной, и костной, а также не отображает степень висцерального ожирения [46, 47] и не позволяет различить между собой фенотипы ожирения, процентное содержание жира, тип жировой ткани, преимущественно распространенной у конкретного человека и ее локализацию в организме [48, 49].

По имеющимся в литературе данным имеется корреляция ИМТ с показателем смертности [50]. Так, по результатам исследования К. Bhaskaran и соавторов [51] с участием 3,6 миллионов взрослых из Великобритании, ИМТ имел J-образную связь с общей смертностью: расчетный коэффициент риска при увеличении ИМТ на 5 кг/м<sup>2</sup> составил 0,81 (95% ДИ 0,80–0,82) при ИМТ менее 25 кг/м<sup>2</sup> и 1,21 (1,20–1,22) при

ИМТ выше 25 кг/м<sup>2</sup>. Индекс массы тела был связан со смертностью по всем причинам, за исключением несчастных случаев, связанных с транспортными происшествиями, но вид связи был различен. Большинство причин, включая рак, сердечно-сосудистые заболевания и респираторные заболевания, имели J-образную связь с ИМТ, при этом наименьший риск приходился на ИМТ в диапазоне 21–25 кг/м<sup>2</sup>. Связь между ИМТ и смертностью была сильнее у исследуемых более молодого возраста. По сравнению с лицами со здоровым весом (ИМТ 18,5–24,9 кг/м<sup>2</sup>), ожидаемая продолжительность жизни в возрасте старше 40 лет была на 4,2 года короче у мужчин с ожирением (ИМТ  $\geq 30,0$  кг/м<sup>2</sup>) и на 3,5 года короче у женщин с ожирением, а также на 4,3 года короче у мужчин с недостаточным весом (ИМТ  $< 18,5$  кг/м<sup>2</sup>) и на 4,5 года меньше у женщин с недостаточным весом. При этом взаимосвязь между ИМТ и смертностью была сильнее у лиц более молодого возраста, и слабела вместе с возрастом субъектов. Схожие результаты были получены в проспективном исследовании с участием 894576 пациентов из Западной Европы и Северной Америки. Так, было установлено, что у исследуемых с ИМТ от 22,5 кг/м<sup>2</sup> до 25,0 кг/м<sup>2</sup> наблюдался самый низкий уровень смертности. Увеличение ИМТ на каждые 5 кг/м<sup>2</sup> у пациентов было связано с увеличением смертности от всех причин на 30%. ИМТ 30–35 кг/м<sup>2</sup>

ассоциировался с медианой выживаемости пациентов меньше на 2–4 года в сравнении с лицами без ожирения, а при ИМТ 40–45 кг/м<sup>2</sup>, продолжительность жизни сокращалась на 8–10 лет [52].

При расчете кардиометаболического риска имеет значение локализация ЖТ. Выделяют 2 основных типа ожирения по локализации: абдоминальный и висцеральный. Висцеральная ЖТ (ВЖТ), локализуемая вокруг внутренних органов, брыжейки и сальника, считается более метаболически активной, чем ПЖТ, и эти депо различаются по секреции адипокинов, цитокинов, ферментов, гормонов, иммунных молекул, белков и других факторов. Висцеральная жировая ткань продуцирует в большей степени ИЛ-6, ИАП-1, адипонектин, а подкожная – лептин [53, 54].

Помимо привычного распределения ЖТ на висцеральную и подкожную существует также явление, называемое эктопией ЖТ. Эктопическая ЖТ (ЭЖТ) – скопления триглицеридов вне классических жировых депо [55]. Разновидностями ЭЖТ являются интраабдоминальная ЖТ, ЖТ паренхимы печени, ЖТ в скелетной мускулатуре, периваскулярная ЖТ, паранефральная ЖТ, перикардальная ЖТ и др. [56]. ЭЖТ также имеет липолитическую и провоспалительную функцию. В частности, перикардальная и периваскулярная ЖТ принимают участие в развитии патологии миокарда, коронарных и периферических сосудов, нарушая секрецию вазоактивных и воспалительных биологически активных веществ [57].

Известно, что центральное распределение жира и дисфункция ЖТ являются более значимыми факторами риска, чем содержание жировой массы в целом [58]. Так, было установлено, что стеатоз печени предсказывает риск развития СД 2 типа и ССЗ [59, 60].

Увеличение ПЖТ не обязательно является фактором риска кардиометаболических осложнений в то время, как избыток ВЖТ и эктопически расположенная ЖТ непосредственно ассоциированы с развитием инсулинорезистентности, дислипидемией и риском развития ССЗ

[56, 61, 62]. О различиях в свойствах ВЖТ и ПЖТ свидетельствуют результаты исследования уровня глюкозы и инсулина в сравнении по результатам оменэктомии (удалении ВЖТ) и липосакции (удалении ПЖТ). В первом случае наблюдалась нормализация обоих показателей в то время, как липосакция ПЖТ не ассоциировалась с со нормализацией гипергликемии, АД и дислипидемии [63].

R. von Krüchten с соавт. [64] исследовали связь величины ЖТ с количеством липопротеинов и ТГ в сыворотке крови у 384 участников исследования KORA-MRI без ССЗ (средний возраст  $56,2 \pm 9,2$  года, 41,9% женщины), которым выполнили МРТ-сканирование всего тела. В результате исследования было установлено, что количество общей ЖТ и ВЖТ были обратно связаны с сывороточным уровнем ЛПВП и напрямую - с содержанием ЛПНП. Величина всех жировых депо была ассоциирована с уровнем ТГ крови.

Косвенно о степени висцерального ожирения можно судить по наличию абдоминального ожирения. Для его оценки используются показатели ОТ и отношение окружности талии к объему бедер (ОТ/ОБ). ОТ кроме всего прочего также является значимым фактором риска развития ССЗ и одним из образующих симптомов метаболического синдрома [65]. Несмотря на то, что ОТ является достоверным верификатором абдоминального ожирения, этот параметр складывается не только из количества ВЖТ, но и ПЖТ передней брюшной стенки, а также спины и жира в забрюшинном пространстве [66]. Также нельзя не упомянуть о том, что единых норм по величине ОТ в мире нет. Так, в Европейских рекомендациях 2019 г. ОТ  $>102$  см у мужчин и  $>88$  см у женщин указан в качестве нормативов для степени высокого кардиометаболического риска [67], в то время, как в Национальных клинических рекомендациях РФ по лечению ожирения и в рекомендациях Российского кардиологического сообщества рекомендуются показатели  $>112$  см и  $>80$  см соответственно [68, 69]. В связи с этим, было предложено определение показателя ОТ/ОБ, который отражает распределение ЖТ на

уровне бедер и живота, тем самым давая примерное представление о выраженности висцерального ожирения. Согласно рекомендациям ВОЗ [70], нормой ОТ/ОБ для женщин является показатель  $<0,85$ , а у мужчин –  $<0,9$ . Наибольшую достоверность в диагностике ожирения обеспечивают инструментальные методы диагностики (таб.1.1).

Таблица. 1.1. Инструментальные методы диагностики ожирения

Метод	Достоинства	Недостатки
Биоимпедансметрия	- быстрая готовность результатов	- меньшая по сравнению с КТ и МРТ точность

	- отсутствие лучевой нагрузки - большое количество оцениваемых параметров	в оценке степени висцерального ожирения;
УЗИ	- отсутствие лучевой нагрузки	- меньшая степень визуализации - необходимость в обученном мед.персонале;
МСКТ	- оптимальная визуализация - неивазивность	- необходимость в обученном мед.персонале; - дороговизна метода; - трудоемкость выполнения; - лучевая нагрузка
МРТ	- оптимальная визуализация - неивазивность	- необходимость в обученном мед.персонале; - дороговизна метода; - трудоемкость выполнения; - лучевая нагрузка

Таким образом, «золотым стандартом» для оптимального измерения содержания ЖТ можно назвать МСКТ и МРТ. Площадь висцеральной и подкожной жировой ткани в абдоминальной области данными методами определяется по методике, предложенной Van der Kooy K. и Seidell J.C. (1993) [71]. Для исследования площади висцерального жира по данной методике пациенты должны находиться в положении лежа на спине. При

площади висцерального жира на уровне L4 от 130 см<sup>2</sup> и более пациентам диагностируется висцеральный тип ожирения. Однако из-за дороговизны данных методов и ряда других факторов, использование их в рутинной практике представляется затруднительным.

В связи с этим, на протяжении последних 30-35 лет наиболее распространенным методом изучения состава тела является метод биоимпедансного сканирования состава тела. Метод биоимпедансметрии основан на измерении проводимости различными тканями организма переменного тока. Одним из первых свидетельств применения биоимпедансметрии принято считать работы французского анестезиолога Анри Томассета (начало 1960-х гг.) [72]. Метод нашел широкое применение в эндокринологии, диетологии, косметологии, спортивной медицине, нефрологии и др. Данный метод позволяет выявить объемы как жировой, так и мышечной ткани, оценить состояние белкового, липидного и водного обмена, а также позволяет рассчитать скорость метаболических процессов (основной обмен). Также важно упомянуть, что по данным литературы, для субъектов с ожирением, имеющих нарушения углеводного обмена, более информативным является проведение исследования состава тела с последующим определением процентного содержания жировой ткани [73]. Также важным фактором, определяющим метаболический статус и определяющим прогноз ожирения и ассоциированных заболеваний, является показатель активной клеточной массы (АКМ), которая отражает содержание в организме метаболически-активных тканей. АКМ включает в себя мышечную и нервную ткань, паренхиматозные органы, то есть физиологически активные структуры организма, которые состоят в большей степени из белка. В клинической практике определение АКМ применяется для оценки достаточности белкового питания и выраженности гиподинамии. То же касается показателя фазового угла импеданса (ФУ). ФУ рассматривается как маркер размера клеток, гидратации, целостности и апоптоза клеток.

Это показатель, основанный на реактивном сопротивлении и сопротивлении, полученный с помощью анализа биоэлектрического импеданса, который связан с клиническими исходами, смертностью и качеством жизни при различных заболеваниях [74].

Непосредственное влияние ожирения на развитие сахарного диабета 2 типа, атеросклероза и других ассоциированных с ними заболеваний связано с тем, что жировая ткань является крупнейшим эндокринным органом, который выделяет большое количество биологически активных агентов. Они, в свою очередь, принимают участие в регуляции углеводного обмена (адипонектин, оментин, резистин, висфатин), влияют на метаболизм жира (аполипопротеин Е, белок - переносчик холестерина эстераз, ретинол-связывающий белок и др.) и аппетит (лептин), а также участвуют в развитии хронического воспаления (С-реактивный белок, фактор некроза опухоли альфа (ФНО-альфа), ИЛ-6, 8, 10 и т.д.) [75-79].

## 1.2. Метаболически здоровое и метаболически нездоровое ожирение

Если 70-75 лет назад ожирение классифицировали только по степени, в настоящее время специалисты выделяют фенотипы ожирения. В 1950 г. французский ученый J. Vague представил концепцию о существовании подгруппы лиц, имеющих ожирение без явных кардиометаболических нарушений [80]. Таким образом, появилось разделение фенотипов ожирения на метаболически здоровое (МЗО) и метаболически нездоровое (МНО) [81]. Накопление эктопического жира и нарушение функции ЖТ могут приводить к системной инсулинорезистентности, липотоксичности и провоспалительному состоянию и, следовательно, явиться причиной перехода от МЗО к МНО [82].

Для людей с МЗО характерно более высокое содержание ПЖТ и меньшее количество ВЖТ, а также более низкий уровень накопления жира в печени и

скелетных мышцах по сравнению с субъектами, имеющими МНО, при идентичных показателях ИМТ и общего содержания ЖТ [83].

В одном из исследований по результатам ультразвукового исследования оценивалось содержание околопочечной и перикардальной ВЖТ и подкожной ЖТ, а также изучалась взаимосвязь количества ВЖТ с ИБС и АГ. Так, у пациентов с АГ преимущественно отмечалось увеличение околопочечной ВЖТ, в то время, как у пациентов, страдающих ИБС, обращало внимание повышенное содержание перикардальной ВЖТ. Важно отметить, что в подобных исследованиях степень эктопии жира не зависела от общей массы жировой ткани и других клинических характеристик [84]. В другом исследовании у субъектов с метаболическим синдромом было выявлено существенное увеличение количества эктопически расположенной ЖТ в сравнении с лицами без метаболического синдрома ( $p < 0,001$ ) [85].

Результаты ряда исследований показывают корреляцию между средним или максимальным размером адипоцитов из ПЖТ и инсулинорезистентностью. Размер адипоцитов в среднем больше у людей с МНО, чем у тех, кто метаболически здоров [86]. ПЖТ имеет ограниченную способность к экспансии, потому при переизбытке поступления энергии, т.е. положительном энергетическом балансе, возникает эктопия жира. В зависимости от того, как именно организм аккумулирует поступающую избыточную энергию, развивается или МЗО или МНО. Так, при МЗО в организме не возникает эктопия жира, или развивается в минимальной степени, т.е. преимущественно жировые отложения появляются в виде ПЖК. При МНО в свою очередь жировая ткань депонируется в том числе в скелетной мускулатуре, просветах сосудов, внутренних органах и т.д. Кроме этого адипоциты увеличиваются в размерах, нарушается их адипокиновый ответ, что приводит к высвобождению большого количества провоспалительных цитокинов. Те, в свою очередь, стимулируют развитие хронической вялотекущей воспалительной реакции в жировой ткани, сопровождающейся

нарушением чувствительности рецепторов адипоцитов к инсулину и нарушениями обмена СЖК и липидов [87, 88].

Как уже было сказано выше, для каждого человека существует индивидуальный порог, до которого может развиваться экспансия ЖТ. При превышении этого лимита происходит запуск процессов, ведущих к развитию метаболических осложнений и МНО.

Таб. 1.2. Фенотипы ожирения и их характеристики

МНО	МЗО
ИМТ >30 кг/м <sup>2</sup>	ИМТ >30 кг/м <sup>2</sup>
↑АД	Н АД
↑ЛПНП, триглицериды	Н ЛПНП, триглицериды
↑глюкоза	Н глюкоза

### 1.3. Критерии метаболически здорового ожирения и его распространенность

Мнения специалистов по поводу критериев, определяющих наличие МЗО или МНО разнятся. Автором Sims в 2001 году МЗО был описан как ожирение при отсутствии метаболического синдрома и метаболических осложнений [89]. В ряде исследований используются критерии диагностики метаболического синдрома (МС), основанных на определении, предоставленном Национальной образовательной программой по холестерину Adult Treatment Panel III (NCEP АТР-III) [90], которые включают:

- **Наличие центрального ожирения, окружность талии  $\geq 102$  см (90 см для азиатов). у мужчин и  $\geq 88$  см (80 см для азиатов) у женщин;**

- Систолическое артериальное давление  $\geq 17,3$  кПа (130 мм рт.ст.) и/или диастолическое артериальное давление  $\geq 11,3$  кПа (85 мм рт. ст.);
- Триглицериды  $\geq 1,7$  ммоль/л (150 мг/дл);
- Уровень глюкозы в крови натощак  $\geq 5,6$  ммоль/л (100 мг/дл);
- Уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) менее 1,03 ммоль/л (40 мг/дл) у мужчин или менее 1,30 ммоль/л (50 мг/дл) у женщин.

МЗО соответствует наличию 0-1 компонентов МС + ОТ, в то время как МНО диагностируют по наличию 2 и более факторов риска. По этой причине многие обследованные, которым диагностируют МЗО, в действительности имеют МНО с меньшим количеством кардиометаболических нарушений. Из-за отсутствия общепринятых классификационных критериев для определения МЗО его распространенность широко варьирует по результатам разных исследований [91, 92].

В целом МЗО по данным литературы чаще встречается у женщин, чем у мужчин [93], преимущественно у людей более молодого возраста (до 40-45 лет) [94, 95], с ИМТ менее 35 кг/м<sup>2</sup> и большей частотой в европейской популяции, в сравнении с данными из Африки, азиатскими регионами и Южной Америки [96-102].

Несмотря на то, что метаболический статус у лиц с МЗО действительно превосходит таковой у лиц с МНО, у метаболически здоровых людей все равно сохраняется высокий риск со временем получить метаболические нарушения. Feng и соавт. в своем исследовании от 2020 г. [103] обнаружили, что только 42,84% индивидуумов в группе МЗО сохраняли свое метаболическое здоровье после 4-летнего наблюдения.

Таким образом, многие авторы приходят к заключению, что МЗО - скорее переходное состояние между нормой и метаболическим нездоровьем. Каким же образом МЗО может быть ассоциировано с СД2?

#### 1.4. Метаболическое здоровье и СД

Если с метаболически нездоровым ожирением и его ролью в патогенезе сахарного диабета 2 типа ситуация более очевидна, связь между СД2 и МНО была изучена с различными, иногда противоречивыми, результатами, как показано в таблице Табл.1.3.

Хотя распространено мнение о том, что МЗО является более здоровым фенотипом в отношении риска развития СД2 по сравнению с метаболически нездоровыми людьми с нормальным весом и МНО, большинство последних исследований подтверждают, что фенотип МЗО ассоциируется с повышенным риском СД2 у людей с нормальным весом и МНО, независимо от продолжительности наблюдения [103, 108, 109].

Исследование Zhou и соавт. от 2021 г. [105] включало в себя наблюдение 381,363 пациентов с МЗО, МНО и нормальным весом с и без МС. Согласно результатам, лица с с МЗО имели более высокий риск СД (ОР 4,32; 95% ДИ 3,83, 4,89), причем через пять лет наблюдения тенденция сохранилась.

Когортное исследование Wei и соавт. [106] с участием 17801 человека продемонстрировало, что отношение рисков [95% доверительный интервал (ДИ)] развития диабета при МЗО составило 1,74 (1,16-2,59). Относительный риск (95% ДИ) развития диабета для МЗО без неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) составил 1,57 (1,14-2,16) после среднего 4,1-летнего наблюдения [110].

Таб.1.3. Исследования взаимосвязи МЗО и СД2

Исследования	Критерии МЗО	Результаты
Zhou и соавт., 2021 г. [105]	Наличие критериев следующих: АД $\geq 130/80$ мм рт.ст., повышение С-реактивного белка (СРБ) (референсные значения не предоставлены), триглицериды $\geq 1,7$ ммоль/л, холестерин ЛПНП $\geq 1,5$ ммоль/л, холестерин ЛПВП $< 1,0$ ммоль/л у мужчин ( $< 1,2$ ммоль/л у женщин), HbA1c $\geq 6,0\%$ .	0–3 из субъектов с МЗО имели более высокие показатели развития СД и смертности по всем причинам

Wei и соавт., 2020 [106]	МЗО ассоциировалось с повышенной заболеваемостью диабетом, вне зависимости от наличия НАЖБП	Наличие <2 из следующих критериев: ТГ ≥ 1,7 ммоль/л или гиполипидемические препараты, САД ≥ 17,3 кПа (130 мм рт.ст.) или ДАД ≥ 11,3 кПа (85 мм рт.ст.) или прием антигипертензивных препаратов, ГПН ≥ 5,6 ммоль/л; ЛПВП < 1,04 ммоль/л для мужчин и < 1,29 ммоль/л для женщин.
--------------------------	---	--

<p>Feng и соавт., 2020 [104]</p>	<p>Фенотип МЗО был связан с повышенной заболеваемостью диабетом у пожилых людей. Наличие метаболических нарушений в группе с МЗО было связано с повышенным риском развития диабета и было ассоциировано с величиной окружности талии на исходном уровне.</p>	<p>Наличие &lt;2 из следующих критериев: гипергликемия, определяемая как ГПН <math>\geq 5,6</math> ммоль/л (100 мг/дл), повышенное артериальное давление, определяемое как САД <math>\geq 17,3</math> кПа (130 мм рт.ст.) и/или ДАД <math>\geq 11,3</math> кПа (85 мм рт.ст.) или лечение антигипертензивными препаратами, гипертриглицеридемия, определяемая как уровень ТГ <math>\geq 1,7</math> ммоль/л (150 мг/дл), снижение уровня ХС ЛПВП, определяемое как медикаментозное лечение для повышения уровня ХС ЛПВП</p>
----------------------------------	--	--

Kim и соавт., 2019 [107]	Переход фенотипов МЗО и у фенотипа с нормальным весом и без МС в метаболически нездоровый статус был важным фактором риска развития СД2 как у лиц с ожирением, так и у лиц с нормальным весом. Переход к метаболически нездоровому	Наличие двух или менее следующих метаболических нарушений: ОТ $\geq$ 90 см у мужчин и $\geq$ 85 см у женщин, САД $\geq$ 17,3 кПа (130 мм рт.ст.) или ДАД $\geq$ 11,3 кПа (85 мм рт.ст.) или прием лекарств, ГПН $\geq$ 5,6 ммоль/л (100 мг/дл) или признаки СД2 или прием антидиабетических
	фенотипу был более значительным фактором риска развития СД2, чем само ожирение.	препаратов, гипертриглицеридемия $\geq$ 1,7 ммоль/л (150 мг/дл) или прием гиполипидемической терапии, ЛПВП $<$ 1,04 ммоль/л (40 мг/дл) у мужчин и $<$ 1,29 ммоль/л (50 мг/дл) у женщин

Таким образом, нет однозначного ответа, который мог бы означать, что метаболически здоровое ожирение обеспечивает профилактику СД. Однако, неоспоримый факт, что наличие МНО – гораздо более значимый фактор

развития СД, потому борьба с липотоксичностью играет важную роль в лечении диабета и ожирения.

Липотоксичностью называют хроническое повышение СЖК (преимущественно пальмитиновой, линоленовой и стеариновой кислот), которое приводит к ингибированию глюкозостимулированной секреции инсулина  $\beta$ -клетками и снижению чувствительности тканей (в первую очередь печени и мышц) к нему. При висцеральном типе ожирения наблюдается снижение подавления высвобождения свободных жирных кислот (СЖК) в ответ на выработку инсулина и прием пищи. Постпрандиальный уровень СЖК у субъектов с висцеральным ожирением был в 3 раза выше в исследованиях по сравнению с субъектами без него, что является свидетельством выраженной инсулинорезистентности адипоцитов [111]. В исследованиях неоднократно были получены данные о взаимосвязи липотоксичности и СД2. М. Kogani и соавт. получили результаты, свидетельствующие о более высоком общем уровне насыщенных и мононенасыщенных жирных кислот у пациентов с СД в сравнении с контрольной группой ( $p=0,006$ ,  $0,02$  соответственно). Уровень же полиненасыщенных ЖК в сыворотке пациентов с СД2 был значительно ниже, чем у здоровых людей ( $p=0,02$ ). Была выявлена прямая взаимосвязь заболеваемости СД2 с уровнями пальмитиновой, насыщенных и мононенасыщенных жирных кислот [112].

По данным из исследования М. Вајај и соавт. [113] были получены данные о взаимосвязи высоких концентраций СЖК с инсулинорезистентностью мышц. Субъекты в течение недели получали терапию аципимоксом (ингибитором липолиза) по 250 мг каждые 6 ч, в результате чего наблюдалось значимое снижение уровня СЖК, коррелировавшее с восстановлением чувствительности тканей к инсулину.

Более 20 лет изучается взаимосвязь инсулинорезистентности и липотоксичности, накоплено большое количество теоретических данных об

этих патологических процессах, однако человеческий организм имеет и защитные механизмы. Один из них - гормон ЖТ адипонектин.

### 1.5.1. Адипонектин как маркер метаболического здоровья

Адипонектин — интегратор и маркер метаболического здоровья, продуцируемый жировой тканью, основной биологической ролью которого является профилактика развития сахарного диабета и атеросклероза. Снижение его уровня может приводить к развитию СД2, ожирения и сердечно-сосудистых заболеваний. [114]. Адипонектин был открыт в 1995 г. вслед за лептином в рамках программы по исследованию генома человека. Данный адипокин кодируется генами ADIPOQ1 и ADIPOQ2, которые находятся на 3q27 хромосоме. Было установлено, что адипонектин синтезируется в адипоцитах в мономолекулярной форме, но в крови его можно обнаружить в глобулярной форме, а также в виде соединений, таких как тримеры, гексамеры, и соединений из 24 молекул (рис.1) [115].

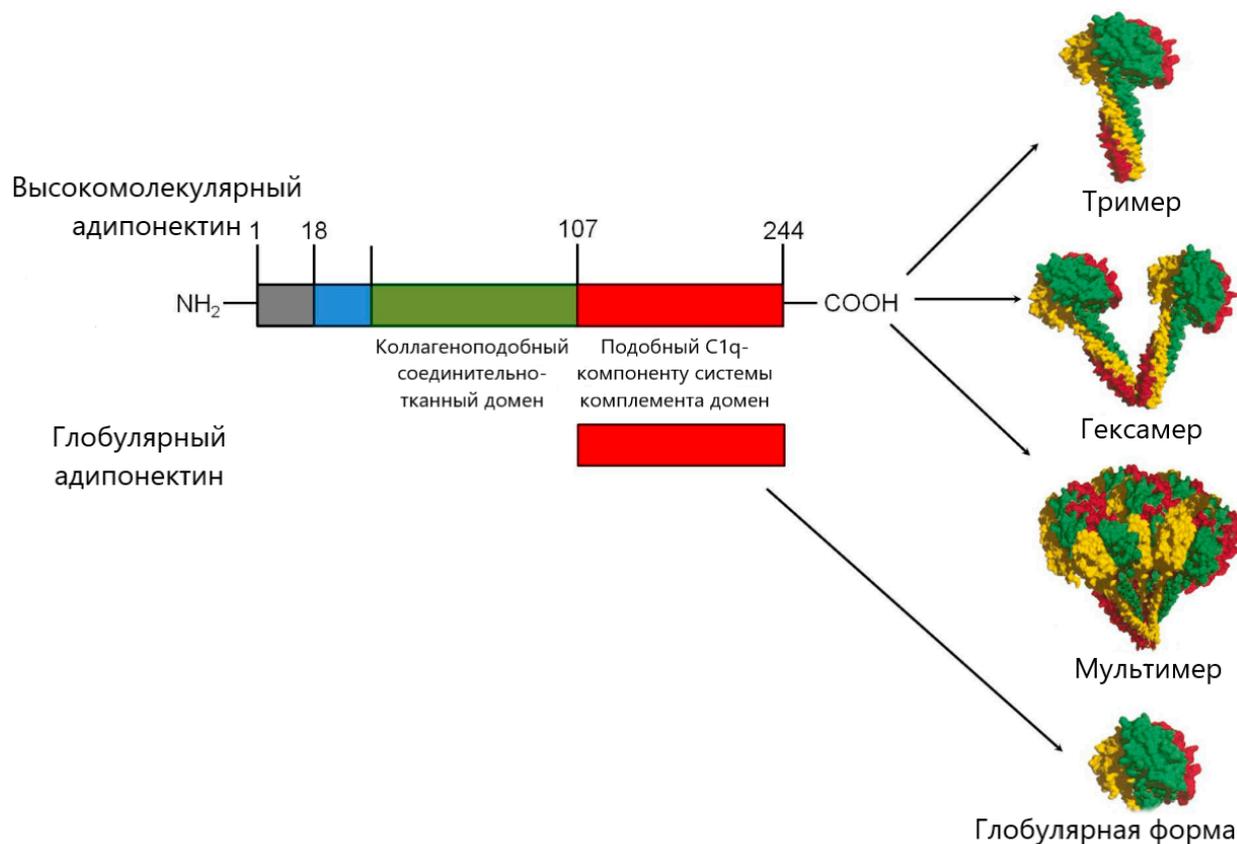


Рис.1.1. Домены и структура адипонектина. Полноразмерный адипонектин состоит из 244 аминокислот, включая коллагеноподобный соединительнотканый домен на N-конце и C1q-подобный глобулярный домен на C-конце. В крови адипонектин образует низкомолекулярные (НММ) гомотримеры и гексамеры, а также высокомолекулярные (ВММ) мультимеры из 12–24 мономеров. Меньшая форма адипонектина, состоящая из глобулярного домена, также существует в плазме в незначительных количествах. Каждая субъединица адипонектина в базовом тримерном строительном блоке представлена разным цветом (адапт. Achari, A.E. et.al [125]).

Обладает ли глобулярная его форма биологической активностью точно неизвестно, однако именно высокомолекулярный адипонектин имеет наиболее высокую биологическую активность, так как вероятность его соединения с рецептором к адипонектину (аффинность) также выше [116]. Гипертрофия адипоцитов сопровождается снижением чувствительности тканей к инсулину и развитием метаболического синдрома, что сопровождается снижением уровня адипонектина и нарушением пострецепторного сигнала APPL1/APPL2 [117]. В 2001 г. экспериментально было впервые продемонстрировано физиологическое действие адипонектина. После его введения мышам концентрация в плазме увеличивалась в 4 раза, что сопровождалось инсулинонезависимым снижением уровня гликемии через подавление глюконеогенеза [118]. Также адипонектин стимулирует окисление СЖК в печени и мышцах, ингибируя апоптоз [119]. Было установлено, что при соблюдении диеты, обогащенной насыщенными СЖК, даже при нормальном или повышенном уровне адипонектина может развиться резистентность к адипонектину [120]. Кроме всего вышесказанного, даже сниженный уровень адипонектина по данным литературы (как общего, так и высокомолекулярного) может сопровождаться развитием метаболического синдрома [121]. Из данных литературы

известно, что гены, ответственные за кодирование адипонектина и рецепторов к нему, являются синтропными и связанными с патогенезом висцерального ожирения и СД2. При этом гипoadипонектинемия может развиваться у лиц-носителей однонуклеотидных полиморфизмов таких генов, как rs1501299, что сопровождается развитием инсулинорезистентности и метаболического синдрома при наличии висцерального ожирения [122]. Каким же образом адипонектин влияет на липотоксичность? Под влиянием адипонектина происходит увеличение расходования энергии. Гормон ответственен за катаболизм жиров, окисление СЖК и повышение чувствительности клеток организма к инсулину [123]. В мышечной ткани адипонектин уменьшает накопление липидов вследствие  $\beta$ -окисления СЖК и увеличения захвата глюкозы. В печени действие адипонектина способствует ингибированию глюконео- и липогенеза, а также коррекции гипергликемии и жирового гепатоза. Установлено, что в отличие от других адипокинов, высокий уровень адипонектина ассоциирован с метаболическим здоровьем, а его снижение наблюдается при висцеральном ожирении и СД2 [124]. Адипонектин характеризуется также наличием множества плеiotропных эффектов: данный адипокин реализует сигнальные пути в периферических тканях, а также печени,  $\beta$ -клетках поджелудочной железы, эндотелиальных клетках и клетки иммунной системы, в частности, макрофагах (рис.1.2).

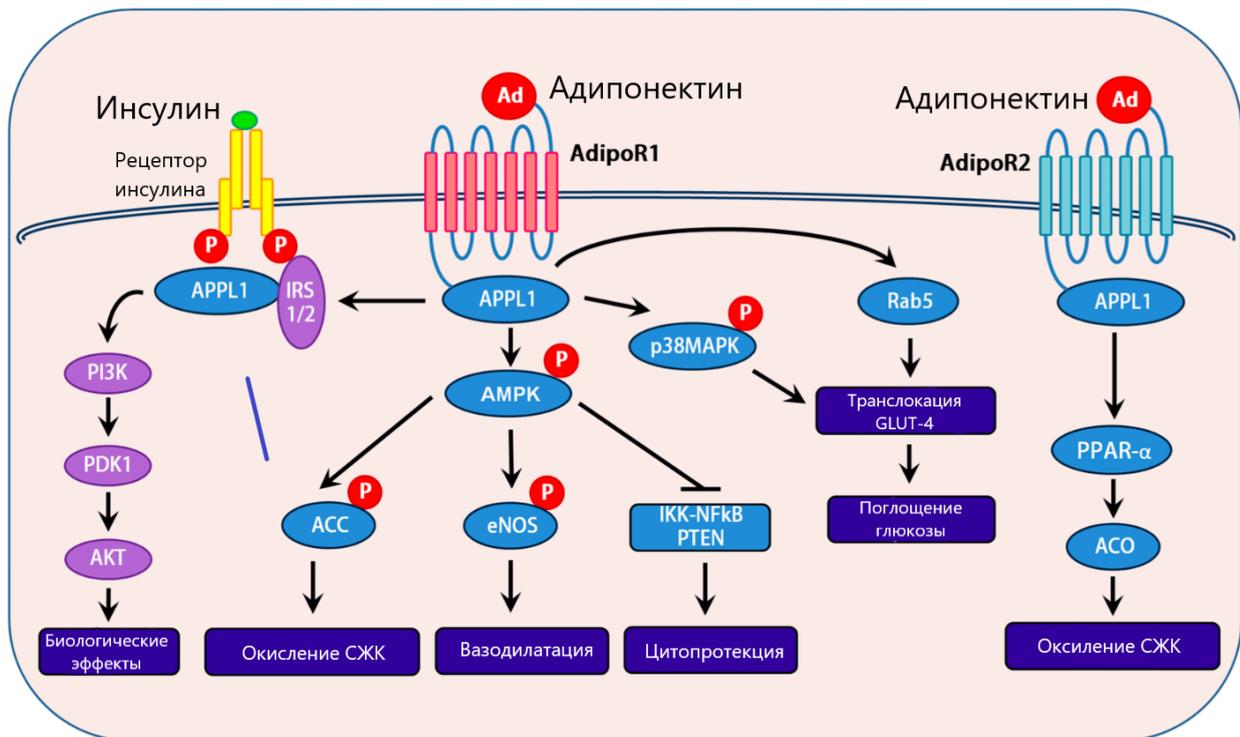


Рис.1.2. Схематическое изображение передачи сигнала адипонектина, предполагающее перекрестное взаимодействие с сигнальным путем инсулина: инсулин и адипонектин взаимодействуют с соответствующими рецепторами, которые запускают каскад сигнальных событий. Метаболическое действие инсулина в основном осуществляется по пути PI3K/AKT, что приводит к увеличению синтеза белка, липогенезу, поглощению и утилизации глюкозы, синтезу гликогена и снижению липолиза и глюконеогенеза. Взаимодействие адипонектина с его рецепторами (Adipo R1 и R2) приводит к активации нескольких сигнальных путей, включая IRS1/2, AMPK и p38 MAPK. Активация IRS1/2 посредством передачи сигналов адипонектина является основным механизмом, с помощью которого адипонектин повышает чувствительность к действию инсулина в тканях, чувствительных к инсулину (адапт. Achari, A.E. et.al [125]).

Таким образом, адипонектин является основным гуморальным фактором, влияющим на степень выраженности инсулинорезистентности, а также

непосредственно участвует в регуляции липидного и углеводного обмена, а также хронического воспаления.

Систематический анализ диагностической точности и прогностической ценности адипонектина при метаболическом синдроме в исследованиях, включавших 1248 и 6020 человек соответственно, показал, что адипонектин может служить маркером метаболического синдрома с умеренной точностью (OR = 0,81, 95% ДИ: 0,77–0,84). Также было выявлено, что увеличение индекса инсулинорезистентности ассоциировалось с улучшением диагностической точности адипонектина как маркера метаболического синдрома (OR = 3,89, 95% ДИ: 1,13–13,9). Кроме того, была обнаружена отрицательная взаимосвязь уровня адипонектина и частоты метаболического синдрома. Риск гипoadипонектинемии при метаболическом синдроме был особенно повышен у мужчин ( $P < 0,05$ ) [126].

Мета-анализ 13 проспективных исследований (2623 случая СД2 и 14 598 участников) показал наличие обратной связи между уровнями адипонектина и риском СД2 (OR 0,72 на логарифм 1 мкг/мл адипонектина) [127]. Некоторые другие исследования также показали, что связь между уровнем адипонектина и СД2 была сильнее у участников с более высоким метаболическим риском [128-130]. Менделевское рандомизационное исследование в шведской популяции также выявило более сильную причинно-следственную связь между адипонектином и чувствительностью к инсулину у участников с более высоким ИМТ [135].

Таким образом, адипонектин можно расценивать, как информативный показатель, отображающий состояние метаболического здоровья. В литературе имеются данные, свидетельствующие о том, как на уровень адипонектина можно повлиять, применяя известные методы терапии как ожирения, так и СД2.

Després J.P. и соавторами в 2005 г. было доказано, что уровень адипонектина повышается при снижении массы тела. Так, диетотерапия, бариатрическая хирургия, блокаторы липазы или римонабант способствовали повышению

уровня адипонектина параллельно со снижением массы тела [132]. К примеру, метаанализ 20 рандомизированных контролируемых исследований с участием 1497 человек продемонстрировал значительное повышение уровня адипонектина после введения агонистов ГПП-1 (ОР 95% ДИ: 0,10, 1,08,  $P = 0.02$ ). В частности, лираглутид оказывал значительное влияние на адипонектин (взвешенная разность средних (WРС): 0,55 мкг/мл, 95% ДИ: 0,04, 1,06,  $P = 0.04$ ), в то время как эксенатид не влиял на эти концентрации (WРС: 0,60 мкг/мл, 95% ДИ: -0,23, 1,42,  $P = 0.16$ ) [133].

Мета-анализ семнадцати исследований, изучавших уровни адипонектина после применения ингибиторов НГЛТ-2 не продемонстрировал существенного эффекта (стандартизованная разность средних (SMD) = -0,04; 95% ДИ: -0,37, 0,29,  $p = 0,80$ ). Анализ подгрупп выявил значительное улучшение показателей адипонектина в плацебо-контролируемых исследованиях (SMD: 0,28; 95% ДИ: 0,15, 0,41,  $p < 0,001$ ), однако в исследованиях, где сравнивалась активность иНГЛТ-2 с другими антидиабетическими препаратами, значимой динамики получено не было (SMD: -0,51; 95% ДИ: -1,30, 0,27,  $p = 0,20$ ) [134].

При анализе данных 18 исследований с 1430 участниками ингибиторы НГЛТ-2 непосредственно приводили к потере веса путем экскреции излишков глюкозы с мочой и эффективной стимуляции липолиза, уменьшая количество висцерального жира. Кроме того, наблюдались признаки коррекции дисфункции адипоцитов в висцеральной жировой ткани, что характеризовалось снижением уровней лептина, висфатина, ингибитора активатора плазминогена-1, повышением уровня адипонектина [135].

Okamoto A. и соавторами в 2016 г. показано, что назначение дапаглифлозина (5 мг/сут) пациентам с СД2 и избыточным весом или ожирением в течение 12 недель сопровождается снижением инсулинорезистентности и ведет к повышению уровня адипонектина ( $p < 0,01$ ). Также отмечено снижение уровня высокочувствительного С-реактивного белка на фоне терапии ( $p < 0,01$ ) [136].

Как уже было указано выше, адипонектин имеет множество плеiotропных эффектов, в их числе антиатерогенное, сосудорасслабляющее, иммуномодулирующее, кардиопротективное, противовоспалительное и антиангиогенное действие. Было показано в исследованиях, что эффект адипонектина опосредован сигнальными путями, влияющими на экспрессию множества ключевых ферментов клеточного метаболизма, в частности - переплетающимися с сигнальными путями инсулина [125].

Известно, что липогенез, гликогеногенез, снижение интенсивности глюконеогенеза, захват глюкозы и ее утилизация реализуются через инсулиновый фосфоинозитол-3-киназный путь. Кроме этого, данный механизм лежит в основе регулирования синтеза белка и липолиза (приводит к снижению его интенсивности) [137]. Также адипонектин участвует в церамидном сигнальном пути, стимулируя увеличение активности фермента церамидазы, которая, как известно, снижает концентрацию и отложение церамидов в тканях в условиях оксидативного стресса [138]. Из данных проспективного исследования Weber K.S. и соавт. были получены результаты, свидетельствующие о связи гипoadиктинемии с инсулинорезистентностью у пациентов с СД2. Увеличение содержания высокомолекулярного адипонектина и соотношения высокомолекулярного адипонектина к общему адипонектину, наблюдавшееся в течение двухлетнего периода, было связано со снижением индекса толерантности к глюкозе на 0,1%/мин ( $P = 0,020$ ). Важно отметить, что при этом уровень общего и высокомолекулярного адипонектина был ниже у пациентов с большим стажем диабета. Спустя 2 года после установления диагноза у пациентов с СД2 высокомолекулярный адипонектин уже ассоциировался со снижением индекса толерантности к глюкозе на 0,1% ( $p=0,020$ ) [139]. В исследовании с участием 661 человека уровень адипонектина в плазме отрицательно коррелировал с окружностью талии, площадью висцерального жира, концентрацией триглицеридов в сыворотке, глюкозой плазмы натощак, инсулином натощак, а также систолическим и диастолическим

артериальным давлением у обоих полов. Также была обнаружена положительная корреляция между уровнем адипонектина плазмы и холестерина липопротеинов высокой плотности у обоих полов. Среднее количество выявленных компонентов метаболического синдрома увеличивалось по мере снижения уровня адипонектина в плазме:  $2,57 \pm 1,34$  для мужчин и  $2,00 \pm 1,51$  для женщин с уровнем адипонектина  $< 4,0$  мкг/мл. В целом критериям диагностики метаболического синдрома соответствовали 52,3% мужчин и 37,5% женщин с уровнем адипонектина  $< 4,0$  мкг/мл. [140]. Кроме этого из данных литературы известно, что гипoadипонектинемия ассоциирована со снижением функциональной активности  $\beta$ -клеток [141]. Таким образом, гипoadипонектинемия можно рассматривать как независимый фактор риска развития нарушений углеводного обмена, в частности, СД2.

Важно отметить, что адипонектин обладает антиоксидантными качествами. Окислительный стресс является одним из основных факторов, который развивается при ожирении и способствует развитию диабета, атеросклероза и ряда других заболеваний. Атеросклероз - основная причина сердечно-сосудистых осложнений при СД 2. В исследованиях было показано, что уровень адипонектина плазмы имеет обратную взаимосвязь с частотой развития ССС у лиц, страдающих висцеральным ожирением и СД 2 [142]. Из исследований известно, что окислительный стресс при ожирении более выражен в жировой ткани до развития диабета, но не в печени, скелетных мышцах и аорте, что позволяет предположить, что при ожирении именно жировая ткань может являться основным источником активных форм кислорода (АФК). АФК ингибируют выработку адипонектина в адипоцитах. Введение антиоксидантов субъектам исследований повышало резистентность к инсулину и восстанавливало выработку адипонектина [143]. Недавние исследования показали, что адипонектин оказывает протективное действие от вызванного окислительным стрессом повреждения эндотелия сосудов и миокарда [144]. Эндотелиоциты

чувствительны к влиянию свободных радикалов кислорода, провоспалительных цитокинов (ФНО $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, межклеточных молекул адгезии ICAM-1), и их выработка при развитии гипoadипонектинемии приводит к развитию эндотелиальной дисфункции, которая проявляется снижением образования NO в сосудистой стенке и увеличением синтеза ангиотензина II в адипоцитах [124]. Кроме того, адипонектин способен препятствовать развитию атеросклероза сосудистых стенок за счет различных противовоспалительных эффектов. Так, в одном из недавних исследований введение адипонектина ингибировало образование атеросклеротических бляшек в аорте по сравнению с контрольной группой ( $P < 0,01$ ), также экспрессия адипонектина ингибировала повышение уровня общего холестерина в сыворотке ( $P < 0,001$ ), ТГ ( $P < 0,001$ ) и ЛПНП ( $P < 0,001$ ), а также увеличение массы тела ( $P < 0,05$ ). По мере увеличения сывороточного адипонектина уровни матриксной протеиназы-9 (ММР-9) значительно снижались ( $P < 0,05$ ). Экзогенный адипонектин повышал экспрессию генов противовоспалительных факторов eNOS ( $P < 0,05$ ) и ИЛ-10 ( $P < 0,001$ ) и снижал экспрессию генов воспалительных факторов фактора некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) ( $P < 0,001$ ), ИЛ-6 ( $P < 0,001$ ), VCAM-1 ( $P < 0,05$ ) соответственно. Адипонектин эффективно ингибировал активацию пути NF- $\kappa$ B и экспрессию ядерного белка NF- $\kappa$ B p65 [145]. Кроме этого, адипонектин снижает инсулинорезистентность гепатоцитов и миоцитов путем активации аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы и активации пролифераторно-активируемого рецептора  $\alpha$ . Также воздействует на сигнальный путь «свободнорадикальные частицы кислорода – киназа 25 ИККбета - ингибитор ядерного фактора NF- $\kappa$ B», ингибируя его, и таким образом приводя к снижению выраженности хронического воспаления и обеспечивая кардио- и ангиопротективный эффект [146].

### 1.5.2. Лептин как маркер метаболического здоровья

Лептин – белковый гормон, продуцируемый преимущественно ПЖТ. Он оказывает свои метаболические эффекты, взаимодействуя с рецепторами в центральной нервной системе и периферических тканях (легких, почках, печени, сердце, эндокринной части поджелудочной железы, надпочечниках, матке, яичниках, семенниках, кроветворных клетках, скелетных мышцах и т.д.). Установлено, что лептин обладает как паракринной, так и аутокринной активностью. Основной функцией лептина является контроль поступления в организм пищи и стимулирование расхода энергии путем оказания центрального эффекта на структуры головного мозга, ответственные за наступление чувства голода и насыщения. Сохранное функционирование лептиновой оси является необходимым компонентом в поддержании здоровой массы тела и гомеостаза энергии. У пациентов, страдающих висцеральным ожирением, наблюдается нарушение сигнальных путей лептина и его рецептора [147].

Состояние профицита энергии связано с гиперлептинемией, но известно, что гипоталамус устойчив или толерантен к воздействию повышенного уровня лептина (Рис.3, пунктирная линия). Дефицит энергии ассоциирован с развитием гиполептинемии [148]. В ответ на снижение уровня лептина увеличивается экспрессия орексигенных нейропептидов AgRP и NPY в дугообразных ядрах (ARC) [149], а также орексина и меланинконцентрирующего гормона (MCH) в латеральной гипоталамической области (LHA). Кроме того, снижается экспрессия анорексигенных нейропептидов проопиомеланокортина (POMC) и кокаин- и амфетамин- регулируемого транскрипта (CART) в ARC и нейротропного фактора головного мозга (BDNF) в вентромедиальном гипоталамическом ядре (VMH). В дополнение к нейронам, которые проецируются от LHA к вентральной покрышке (VTA), лептин также действует на VTA мезолимбической дофаминовой системы, регулируя мотивацию и вознаграждение за поступление еды. Активация лептина ядра одиночного

пути (NTS) ствола мозга также способствует появлению чувства насыщения. Кроме того, лептин оказывает прямое и/или опосредованное воздействие на паравентрикулярные ядра (PVN) и преоптическую область (PO), которые играют важную роль в нейроэндокринных реакциях на энергетическую депривацию, включая снижение уровня репродуктивных гормонов и гормонов щитовидной железы. Для сравнения: лептин действует только опосредованно на нейроны, секретирующие гонадотропин-рилизинг гормон (ГнРГ) в гипоталамусе, и может действовать прямо и косвенно на нейроны, секретирующие тиротропин-рилизинг гормон (ТРГ) [148]. Введение лептина также ассоциировано с повышенными уровнями адренокортикотропина при голодании [150]. Механизм влияния лептина на инсулиноподобный фактор роста неясен, однако в литературе есть данные о снижении экспрессии лептина при введении соматотропного гормона [151].

После того, как был обнаружен ген лептина, стало известно, что лептин реализует свои биологические эффекты, ингибируя синтез и высвобождение нейропептида Y (NPY) в дугообразном ядре [153]. Повышенная концентрация лептина или лептинорезистентность в сыворотке крови является признаком висцерального и абдоминального ожирения, а также фактором риска развития метаболического синдрома [154-158]. Выраженное ожирение развивается в результате редких генетических мутаций, влияющих на передачу сигналов лептина [155].

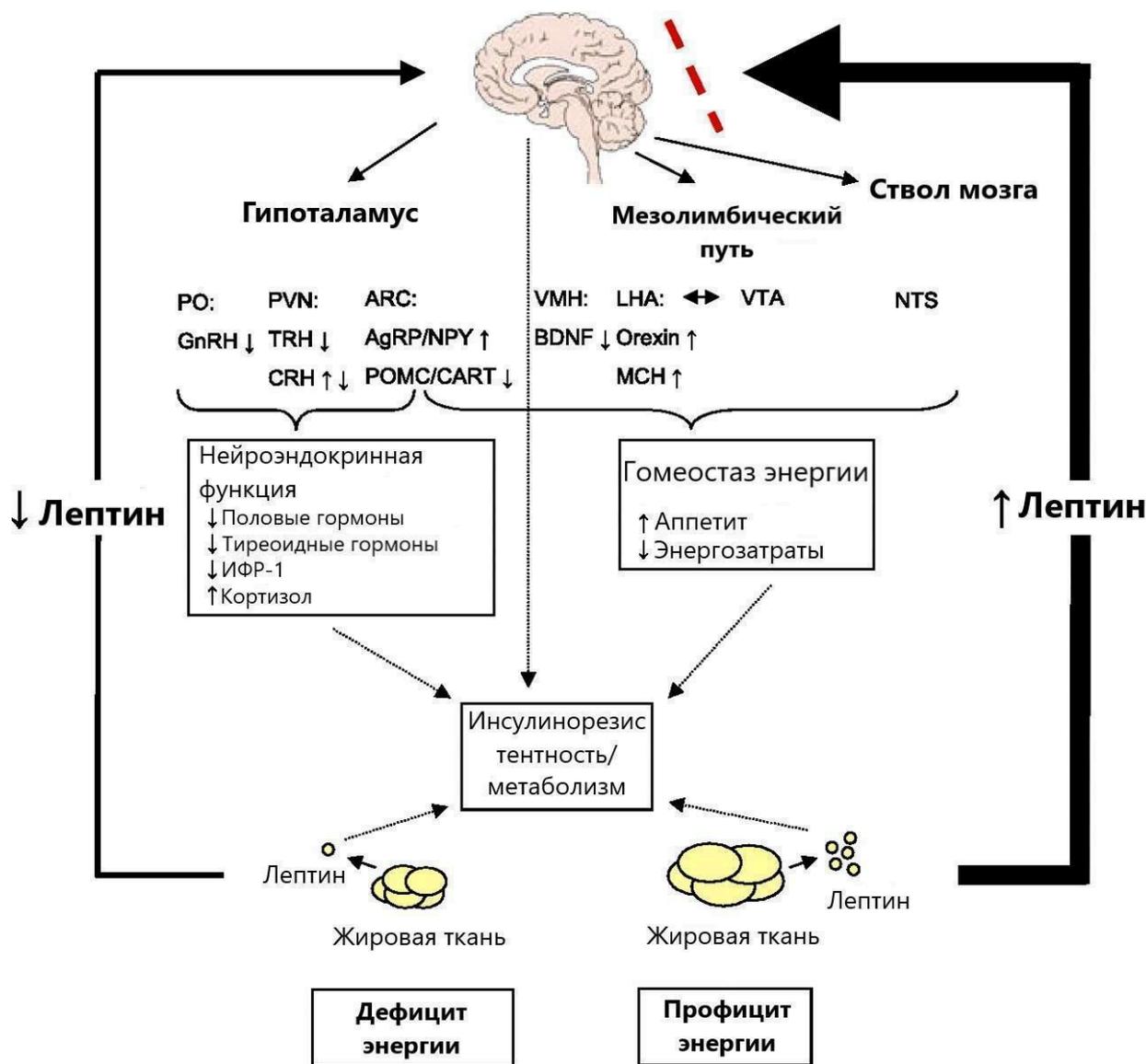


Рис.1.3. Пунктирные стрелки показывают, как лептин прямо и косвенно влияет на метаболизм и резистентность к инсулину. AgRP, агути-родственный белок; ARC, дугообразное ядро; BDNF, нейротропный фактор головного мозга; CART — транскрипт, регулируемый кокаином и амфетамином; CRH, кортикотропин-рилизинг гормон; ГнРГ, гонадотропин-рилизинг гормон; IGF-I, инсулиноподобный фактор роста I; LHA, латеральная гипоталамическая область; MCH, меланинконцентрирующий гормон; NPY, нейропептид Y; NTS, ядро одиночного пути; PO — преоптическая область; POMC — проопиомеланокортин; PVN, паравентрикулярное ядро; TRH, тиреотропин-рилизинг гормон; VMH — вентромедиальное

гипоталамическое ядро; VTA, вентральная покрывка (адапт. Mantzoros CS et. al. [148]).

Такие мутации часто приводят к врожденному дефициту лептина или резистентности к лептину [154]. Гиперлептинемия может стимулировать оксидативный стресс, хроническое воспаление, протромбогенные состояния, увеличивать жесткость артериальной стенки, ангиогенез и атерогенез, что способствует развитию сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме этого, гиперлептинемия и устойчивость к снижению массы тела являются двумя характеристиками типичного ожирения [154, 157]. Лептин сверхэкспрессируется на уровне генов в жировой ткани людей с ожирением [159]. Более того, существуют данные о наличии сильной положительной связи между уровнем лептина в плазме и процентом жира в организме [160]. Другие исследования указывают на развитие у испытуемых резистентности к лептину. Например, уровни лептина в плазме снижаются у людей с ожирением в начальный момент потери веса, но увеличиваются по мере продолжения потери веса [161].

Хотя повышенный уровень сывороточного лептина не входит в число диагностических критериев метаболического синдрома, он повышен у пациентов с метаболическим синдромом [153]. Также он характеризуется сильной корреляцией с ИМТ и с инсулинорезистентностью. Так, из литературных данных известно, что хроническая гиперинсулинемия стимулирует повышение уровней лептина. При развитии лептинорезистентности, его биологический эффект блокируется ингибиторами сигнальных путей инсулина, а также ингибиторами синтеза белка и другими веществами, ведущими к увеличению концентрации внутриклеточного цАМФ [162]. В то время, как лептин увеличивает поглощение и расход глюкозы в бурой жировой ткани, он уменьшает поглощение глюкозы, подавляя транспортеры глюкозы, в белой жировой ткани. Он стимулирует синтез гликогена, снижая резистентность к инсулину

в тканях печени, в то время как мышцы усиливают окисление жирных кислот, уменьшая синтез гликогена. Лептин увеличивает поглощение и окисление жирных кислот, подавляя активность регуляторных ферментов, участвующих в синтезе жирных кислот [163]. Исследования последних лет показали, что лептин обладает такими эффектами, как регулирование уровня глюкозы в крови и повышение чувствительности к инсулину [165, 165].

Анализ пяти независимых друг от друга исследований с количеством участников от 2 до 823 человек выявил то, что лептин был обратно пропорционален ИМТ ( $\beta$  [95% ДИ] -0,19 [от -0,21 до -0,17]), количеству жира (-0,12 [от -0,14 до -0,10]) и С-пептиду натощак (-2,04 [от -2,46 до -1,62]). Лептин снижался в ответ на острую гиперинсулинемию во время эугликемического контроля глюкозы в 2 независимых клинических исследованиях (-0,5 [от -0,7 до -0,4] и -0,5 [от -0,6 до -0,3]) и немедленно повышался в ответ на интенсивную физическую нагрузку (0,18 [от 0,04 до 0,31]) и прием пищи (0,20 [от 0,06 до 0,34]). В ходе менделевской рандомизации с 2 выборками более высокий уровень инсулина натощак и более высокий ИМТ были причинно связаны с более низкими уровнями лептина (взвешенная обратная дисперсия -1,72 [от -2,86 до -0,58] и -0,20 [от -0,36 до -0,04] соответственно). Взаимосвязь между гипергликемией и лептином была противоречивой в перекрестных исследованиях и незначительной в интервенционных исследованиях, а рандомизация по методу Менделя с 2 выборками не выявила прямого влияния глюкозы натощак на лептин [166].

Корреляционный анализ Спирмена в исследовании Onyemelukwe O.U. и соавт. показал значимую ( $P < 0,001$ ) прямую связь уровня лептина в плазме крови с показателями ожирения, как центрального, так и генерализованного, с более сильным коэффициентом корреляции среди пациентов с диабетом, чем в контрольной группе без диабета. Аналогичным образом, уровень лептина в плазме крови достоверно ( $P < 0,001$ ) был положительно связан с полом у пациентов с диабетом и здоровых лиц контрольной группы, а также

у всех испытуемых вместе взятых. Однако ГПН достоверно ( $P=0,03$ ) имел обратную взаимосвязь с уровнем лептина в плазме крови у пациентов с диабетом и во всей выборке. Не было выявлено значимой ( $P>0,05$ ) связи уровня лептина с инсулином натощак и НОМА-IR [167].

Уровни лептина коррелировали с риском сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин и женщин. За исключением уровня глюкозы в плазме крови натощак, наблюдалось повышение уровня лептина по мере увеличения факторов, связанных с метаболическим синдромом, как у мужчин, так и у женщин. После поправки на возраст была обнаружена связь между уровнем лептина и метаболическим синдромом. После поправки только на возраст или на употребление табака у испытуемых с самым высоким уровнем лептина риск развития метаболического синдрома был выше, чем у лиц с самым низким уровнем ( $OR = 6,14$  и  $2,94$  для мужчин и женщин соответственно). После дальнейшей корректировки ИМТ риск метаболического синдрома оставался значительно повышенным с увеличением квартилей лептина у мужчин. Наконец, повышенный уровень лептина был предиктором метаболического синдрома у мужчин и женщин. Кроме этого, была выявлена взаимосвязь уровня сывороточного лептина не только с метаболическим синдромом, но также сердечно-сосудистым риском у взрослого населения. В частности, участники с более высоким уровнем лептина имели повышенные метаболические факторы риска по сравнению с участниками с более низким уровнем лептина [168]. Таким образом, уровень лептина в сыворотке крови является предиктором метаболического синдрома у обоих полов.

Поскольку лептин влияет на аппетит, потребление энергии, синтез жировой ткани и функцию инсулина, исследователи изучили возможность использования рекомбинантного лептина для лечения ожирения. Например, в исследовании Neumsfield и соавт. по мере увеличения дозы лептина в группе с ожирением средние изменения веса варьировались от  $0,7$  кг до  $7,1$  кг за 24 недели [169]. Введение пегилированного рекомбинантного лептина

человека изучалось у мужчин с ожирением [170, 171] с использованием еженедельных доз в сочетании с умеренной диетой. 12-недельное клиническое исследование не продемонстрировало разницы в весе с группой плацебо. При терапии рекомбинантным метиониловым человеческим лептином наблюдалось улучшение уровня глюкозы в сыворотке крови натощак, инсулина и гликозилированного гемоглобина [172].

### 1.5.3. Роль ИЛ-6 в развитии инсулинорезистентности

Также важно обратить внимание на интерлейкин-6 - плеiotропный цитокин, принимающий непосредственное участие в регуляции иммунного ответа, выраженности воспаления и других процессах, в том числе в развитии инсулинорезистентности [173]. Известно, что ожирение неизменно сопровождается развитием хронического вялотекущего воспаления, которое связывает ожирение и его осложнения, в том числе СД2. Липотоксичность, развивающаяся при ожирении, характеризуется избытком свободных жирных кислот, триглицеридов и т.д. в крови. Эти вещества активизируют толл-подобные рецепторы врожденного иммунитета, в результате чего происходит стимуляция секреции провоспалительных цитокинов (фактора некроза альфа, интерлейкинов), гибель бета-клеток поджелудочной железы и развитие инсулинорезистентности [174]. В литературе в данное время имеются убедительные клинические данные, демонстрирующие взаимосвязь ожирения и воспаления [175]. Согласно этим данным, именно хроническое вялотекущее воспаление является ключевым фактором, лежащим в основе перехода от «метаболически здорового» ожирения к «метаболически нездоровому» ожирению [176].

Было показано, что хроническое воспаление предшествует развитию диабета 2 типа в будущем и является фактором риска его развития, а модификация образа жизни и медикаментозное лечение, воздействующее на

интенсивность воспалительного процесса, снижают риск развития СД2 в будущем [177], что позволяет предположить значимую роль воспаления в патогенезе диабета 2 типа.

В недавних исследованиях было показано, что уровень ИЛ-6 в жировой ткани повышается в условиях инсулинорезистентности, а также коррелирует со снижением скорости выведения глюкозы, стимулируемой инсулином [179]. По другим данным, уровень ИЛ-6 в плазме ассоциирован с жировой массой, а не с чувствительностью к инсулину [178]. Однако, единого мнения по поводу является повышение ИЛ-6 причиной или следствием развития инсулинорезистентности нет [180]. Исследования, фокусирующиеся на изучении этого вопроса в адипоцитах *in vitro* и *in vivo*, в основном, рассматривали краткосрочные эффекты высоких уровней ИЛ-6. Так, есть данные о снижении экспрессии гена адипонектина при введении высоких доз ИЛ-6 [181], что опосредованно может приводить к снижению чувствительности адипоцитов к инсулину. Rehman K. и соавт. описали, что ИЛ-6 стимулирует снижение чувствительности тканей к инсулину и влияет на развитие сахарного диабета 2 типа посредством генерации воспаления путем контроля дифференцировки, миграции, пролиферации и апоптоза клеток. Присутствие ИЛ-6 в тканях является нормальным следствием воспаления, однако его нерегулярная продукция и длительная экспозиция приводят к развитию хронического вялотекущего воспаления, которое индуцирует резистентность к инсулину и, вследствие, манифестный СД 2. Авторами описана также механистическая связь между стимуляцией ИЛ-6 и резистентностью к инсулину. ИЛ-6 вызывает резистентность к инсулину, нарушая фосфорилирование инсулинового рецептора и субстрата инсулинового рецептора-1, индуцируя экспрессию супрессора цитокиновой сигнализации 3 (SOCS-3), потенциального ингибитора передачи сигналов инсулина [182]. В метаанализе 15 проспективных исследований более высокие уровни ИЛ-6 (на  $\log$  пг/мл) были значимо связаны с более

высоким риском возникновения СД2 (1:24, 95% ДИ, 1:17, 1:32;  $P = 1 \times 10^{-12}$ ). В межэтническом метаанализе 260 614 случаев и 1 350 640 контрольных групп ген IL6R Asp358Ala был связан с меньшими шансами развития СД2 (ОР 0:98; 95% ДИ, 0:97, 0:99;  $P = 2 \times 10^{-7}$ ). Эта взаимосвязь не была ассоциирована с ошибочной диагностической классификацией случаев и была одинаковой для всех этнических групп. Уровни ИЛ-6 опосредовали до 5% связи между более высоким индексом массы тела и СД2 [183].

Таким образом, повышение уровня ИЛ-6 может расцениваться как прогностический маркер развития СД2, что подтверждается данными из исследований на различных популяциях [184-186].

С другой стороны, все большее число данных свидетельствует о том, что ИЛ-6 играет противовоспалительную роль и может улучшать метаболизм глюкозы. Сложный механизм передачи сигнала ИЛ-6 может помочь объяснить плеiotропную природу цитокина. ИЛ-6 действует через два различных сигнальных пути, называемых классической сигнализацией и транс-сигнализацией. Хотя оба способа передачи сигналов приводят к активации одной и той же субъединицы рецептора, их конечные биологические эффекты совершенно различны [187].

Скелетные мышцы являются самой крупной чувствительной к инсулину тканью и обеспечивают >90% утилизации глюкозы, стимулируемой инсулином, у здоровых людей [188]. По имеющимся в литературе данным, небольшое количество ИЛ-6 высвобождается из скелетных мышц в покое у пожилых людей, и ИЛ-6 стимулирует свою собственную экспрессию в мышечных клетках [180]. В ответ на физическую нагрузку мышцы высвобождают большее количество ИЛ-6 [189], и было высказано предположение, что ИЛ-6, высвобождаемый из мышечной ткани, является

маркером мышечной работы (также называемым “рабочим фактором”), регулирующим гомеостаз глюкозы во время тренировки. С упрощенной физиологической точки зрения кажется иррациональным, что работающая мышца высвобождает фактор, который подавляет передачу сигналов инсулина, когда мышца нуждается в действии инсулина для аэробного метаболизма глюкозы. Таким образом, все еще неясно, вызывает ли ИЛ-6 резистентность к инсулину в скелетных мышцах, имеется ограниченное количество доказательств того, что длительная стимуляция ИЛ-6 сама по себе вызывает резистентность к инсулину в скелетных мышцах [180]. Однако влияние ИЛ-6 на чувствительность клеток скелетных мышц к инсулину может зависеть от концентрации и продолжительности воздействия. Таким образом, необходимы дальнейшие исследования.

Также многие данные свидетельствуют о непосредственной взаимосвязи компонентов системы ИЛ-6 и атеросклероза [190]. В частности, популяционное исследование 2018 г. свидетельствовало о возможности расценивания ИЛ-6 как независимого предиктора атеросклероза [191]. Именно поэтому в данном исследовании уровни этого цитокина были исследованы вместе с биомаркерами СД2, атеросклероза и ожирения для определения наличия взаимосвязи между ними, а также оценки динамики этих показателей в ответ на назначение терапии современным антидиабетическим препаратом.

#### 1.5.4. Иризин как фактор предупреждения развития ожирения

Иризин - это гормоноподобный полипептид, который расщепляется и секретируется неизвестной протеазой из белка 5, содержащего домен фибронектина III типа (FNDC5), белка, охватывающего мембраны, и который высоко экспрессируется в скелетных мышцах, сердце, жировой ткани и печени. С момента своего открытия в 2012 году он был предметом многих исследований благодаря своей потенциальной мощной

физиологической роли. Считается, что понимание функции иризина может быть ключом к пониманию многих заболеваний и их развития. Иризин - это миокин, который приводит к увеличению расхода энергии, стимулируя "коричневение" белой жировой ткани. В первом описании этого гормона повышенные уровни циркулирующего иризина, который отщепляется от своего предшественника фибронектина III типа, содержащего домен 5, были связаны с улучшением гомеостаза глюкозы за счет снижения резистентности к инсулину [192]. Иризин - мощный мессенджер, посылающий сигнал для определения функции определенных клеток, таких как скелетные мышцы, печень, поджелудочная железа, сердце, жировая ткань и мозг. Действие иризина на различные ткани или органы-мишени у человека выявило его физиологические функции для укрепления здоровья или осуществления регуляции различных метаболических заболеваний. Многочисленные исследования сосредоточены на связи иризина с метаболическими заболеваниями, что вызвало большой интерес в качестве потенциальной новой мишени для борьбы с сахарным диабетом 2 типа и резистентностью к инсулину [193]. Самое интересное в иризине — это его эффекты и потенциальное применение, но все еще существуют некоторые разногласия относительно точного механизма действия иризина, особенно в отношении его экспрессии и рецептора. Установлено, что иризин улучшает резистентность к инсулину за счет повышения чувствительности рецепторов инсулина в скелетных мышцах и сердце, улучшая метаболизм глюкозы и липидов в печени, стимулируя функции Р-клеток поджелудочной железы и превращая белую жировую ткань в коричневую жировую ткань [192, 194]. Эти и многие другие физиологические функции иризина могут быть реализованы посредством активации протеинкиназы, активируемой митогеном p38 (p38 MAPK), и внеклеточной регулируемой протеинкиназы (ERK) [195].

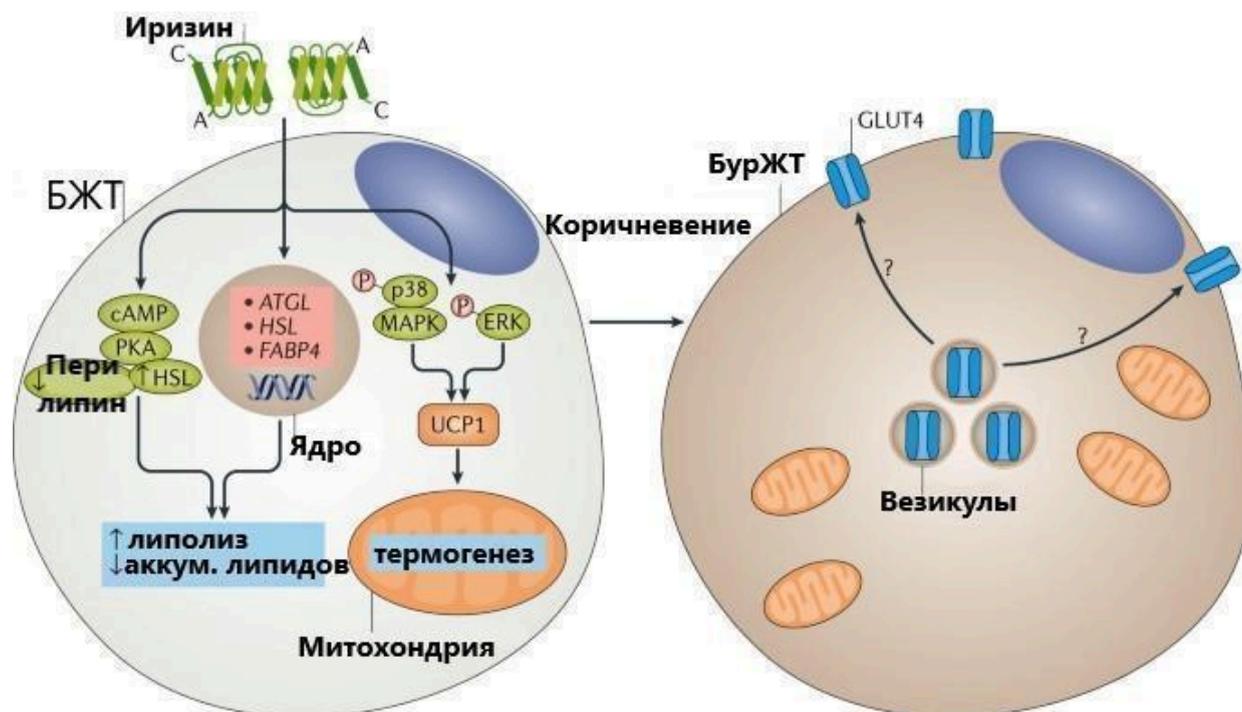


Рис.1.4. Механизм действия иризина. сАМФ – циклическая АМФ, РКА – протеин-киназа А, HSL – гормон-чувствительная липаза, ATGL – триглицерид-липаза адипоцитов, FABP4 – протеин, связывающий жирные кислоты, p38 - митоген p38, MAPK – протеинкиназа, активируемой митогеном p38, ERK - киназа, регулируемая внеклеточными сигналами, UCP1 – разобщающий белок 1, GLUT-4 – люкозный транспортёр тип 4 (адапт. Perakakis N и соавт. [196]).

Жировая ткань - очень сложная и гетерогенная ткань, выполняющая множество физиологических и патологических функций. БелЖТ и БурЖТ - два типа жировой ткани, происходящих из разных линий и имеющих обратные друг другу функции [196]. Основная функция БелЖТ, как уже было сказано в главе 1.2, заключается в накоплении энергии в форме триглицеридов, в то время как БурЖТ может рассеивать энергию в виде тепла посредством несвязанного дыхания митохондрий [198]. В последние годы также был описан третий тип жировых клеток, являющий собой переходный из белых адипоцитов вид, обладающий способностью усиливать термогенез, называющийся бежевыми адипоцитами [199]. Эти адипоциты

отличаются от классических коричневых адипоцитов, но имеют несколько общих биохимических особенностей, таких как повышенная экспрессия гена UCP1 и способность рассеивать энергию посредством термогенной реакции. UCP-1 существует в эндомембране митохондрий и отключает транспорт электронов от производства АТФ [200]. Преимущество коричневения, по сравнению с классической БелЖТ, заключается в том, что у взрослых людей очень мало БурЖТ, но много БелЖТ, которая потенциально может превращаться в бурую, что может привести к гораздо более значительным затратам энергии. Таким образом, присутствие бежевых и бурых адипоцитов представляет собой привлекательную терапевтическую стратегию для борьбы с ожирением и осложнениями, связанными с ожирением [201]. Имеющиеся данные указывают на то, что многие гормоны и цитокины могут способствовать метаболизму липидов и увеличивать расход энергии посредством аутокринных или эндокринных механизмов [202], в том числе иризин. В течение последних лет жировые ткани в призме лечения инсулинорезистентности и сахарного диабета стали новой терапевтической мишенью [203, 204].

Недавние исследования показали, что иризин может усиливать липолиз по пути цАМФ-РКА-HSL/перилипин. Впоследствии наблюдалось улучшение чувствительности к инсулину, снижением массы тела и улучшенной толерантностью к глюкозе у мышей [205]. Исследование Акуыз А. и соавт. выявило ассоциацию сниженных уровней иризина у пациентов с сахарным диабетом, чем у лиц без диабета ( $p=0,002$ ). Иризин не коррелировал с показателями с риском атеросклероза коронарных артерий [206]. Схожие данные были получены в мета-анализе двадцати шести исследований с участием 3667 участников. Так, что уровни иризина были значительно ниже у пациентов с СД2 (SMD -1,02; 95% ДИ от -1,37 до -0,67;  $p < 0,00001$ ). Анализ чувствительности подтвердил надежность этого результата (SMD, -0,56; 95% ДИ, от -0,73 до -0,39;  $p < 0,00001$ ) [207]. Эти данные могут свидетельствовать не только о прикладном значении определения уровня

иризина в крови в диагностике СД, но также предполагают о возможно использовании рекомбинантного иризина или препаратов, повышающих его уровень в крови в качестве метода терапии.

#### 1.5. Возможности фармакотерапии при липотоксичности

В виду сложного и многофакторного патогенеза СД2 терапия должна не только обеспечивать адекватное снижение степени выраженности глюкозотоксичности, но также должно иметь негликемические эффекты, направленные, в частности, на коррекцию нарушений жирового обмена, приводя к снижению массы тела и устранению липотоксичности. Более того, доказано, что большинство современных сахароснижающих препаратов способствует не только нормализации углеводного обмена, но также и коррекции липотоксичности [208, 209]. Наиболее патогенетически оправданной и выгодной комбинацией являются сочетания метформина (как инсулиносенситайзера) с другими классами препаратов, в зависимости от сопутствующей СД патологии.

#### **Метформин.**

Мета-анализ 21 исследования (n = 1004), изучавших эффекты лечения метформином в различных популяциях показал, что метформин стимулирует умеренное снижение ИМТ включенных участников (ВРС -0,98; 95% ДИ, от -1,25 до -). 0,72), а снижение ИМТ было наиболее значимым в популяции с начальным ожирением (ВРС -1,31; 95% ДИ от -2,07 до -0,54). Анализ подгрупп показал, что лечение метформином значительно снижало ИМТ у пациентов с ожирением с ИМТ >35 кг/м<sup>2</sup> (ВРС -1,12; 95% ДИ, от -1,84 до -0,39) по сравнению со значениями до назначения лечения. ИМТ в группе высоких доз снизился на 1,01 единицы (ВРС -1,01; 95% ДИ от -1,29 до -0,73), а ИМТ не продолжал значительно снижаться после лечения в течение более 6 месяцев [210].

Хотя общеизвестно, что метформин может способствовать снижению веса у пациентов с ожирением или улучшению метаболических функций у пациентов с метаболическим синдромом, связанные с этим терапевтические механизмы все еще требуют выяснения. Некоторые данные свидетельствуют, что эти эффекты могут быть достигнуты за счет эффективной модуляции адипокинов, что приводит к увеличению расхода энергии и улучшению чувствительности к инсулину у пациентов с ожирением и СД2 [211-214]. В настоящее время имеется ограниченное количество данных о последствиях регуляции БурЖТ у пациентов с ожирением или пациентов с метаболическим синдромом, получающих метформин. Srinivasa S. и соавт. [215] в исследовании получили, что метформин (в дозе 500–850 мг два раза в день в течение 12 месяцев) может улучшить энергетический гомеостаз, отчасти за счет усиления экспрессии UCP1 и циркулирующих уровней FGF21 в дорсоцервикальной подкожной жировой клетчатке у ВИЧ-инфицированных пациентов с метаболическими осложнениями. Однако в исследовании Oliveira F.R. и соавт. [216] было показано, что кратковременное лечение этим антидиабетическим препаратом (в дозе 1500 мг/день в течение 60 дней) не может повлиять на активность БурЖТ и уровни иризина в плазме у женщин с синдромом поликистозных яичников. В соответствии с некоторыми доклиническими данными [217, 218] было также высказано предположение, что длительное лечение метформином более эффективно, чем краткосрочное лечение.

Эффект метформина в отношении массы тела может быть связан со снижением уровня лептина [219]. Предполагается, что метформин может активировать МАРК в БурЖТ, что ведет к снижению лептина в крови. Так, метаанализе 18 исследований на азиатской и европейской популяций было показано, что прием метформина у пациентов с СД2 ассоциируется с активацией МАРК, снижением инсулинорезистентности, усилением экспрессии гена адипонектина и его повышением в крови (на 0,19 [0,09;0,30] нмоль/л,  $p < 0,001$ ) [221].

В мета-анализе десяти рандомизированных клинических исследований было зафиксировано более значительное снижение уровня лептина на фоне терапии метформином в сравнении с другими пероральными антидиабетическими препаратами (стандартное отклонение SD=0,39; -0,76%; p=0,04) [220].

Различные классы антидиабетических препаратов обладают различной активностью в отношении коррекции липотоксичности. С учетом того, что в лечении пациентов с СД важно учитывать кардио- и ренопротективные эффекты препаратов, наиболее желательными для комбинации с метформином или монотерапии являются класс агонистов (аналогов) глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1) и иНГЛТ-2.

### **аГПП-1**

В рандомизированном исследовании Armstrong MJ и соавт. лираглутид снижал ИМТ (-1,9 против +0,04 кг/м<sup>2</sup>; p < 0,001), HbA1c (-0,3 против +0,3%; p < 0,01), холестерин-ЛПНП (-0,7 против +0,05 ммоль/л; p < 0,01), АЛТ (-54 против -4,0 МЕ/л; p < 0,01) и сывороточный лептин и адипонектин (все p < 0,05). Также лираглутид повышал чувствительность жировой ткани к инсулину, повышая способность инсулина подавлять липолиз как в целом (-24,9 против +54,8 пмоль/л, инсулин необходим для ½ максимального подавления неэстерифицированных жирных кислот в сыворотке; p < 0,05), так и особенно в подкожной жировой ткани (p < 0,05). Кроме того, лираглутид уменьшал липогенез в печени *de novo in vivo* (-1,26 против +1,30%; p < 0,05); результат подтверждается влиянием агониста рецептора ГПП-1 на первичные гепатоциты человека (снижение липогенеза на 24,6% по сравнению с необработанным контролем; p < 0,01). В серии двойных слепых международных плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследований 32 SCALE, проводившихся с целью изучения эффектов лираглутида у 2215 лиц с ожирением и предиабетом на фоне стандартизированного питания и физической активности, было отмечено

положительное влияние агПП-1 на массу тела. Кроме этого, у лиц без СД2 было отмечено более выраженное снижение массы тела [222]. Похожие результаты были получены и при исследовании пероральных форм агПП-1. В рандомизированном исследовании при участии 272 человек с ожирением снижение веса как минимум на 10% к 36 неделе произошло у 46–75% участников, получавших орфорглипрон, по сравнению с 9%, получавших плацебо. Применение орфорглипрона привело к улучшению всех заранее установленных весовых и кардиометаболических показателей. Наиболее частыми нежелательными явлениями, о которых сообщалось при приеме орфорглипрона, были желудочно-кишечные расстройства, которые были от легкой до умеренной степени тяжести, возникали в основном во время повышения дозы и приводили к отмене орфорглипрона у 10–17% участников в разных дозовых группах. Профиль безопасности орфорглипрона соответствовал профилю безопасности класса агонистов рецепторов ГПП-1 [223].

#### 1.5.1. Ингибиторы НГЛТ 2 типа в лечении СД и коррекции липотоксичности

Сахароснижающий эффект ингибиторов НГЛТ-2 связан с элиминированием излишков глюкозы с мочой почечным путем. По данным литературы, использование глифлозинов приводит к снижению массы тела [224]. Данные из наиболее крупных клинических исследований сердечно-сосудистой безопасности иНГЛТ-2 – EMPA-REG OUTCOME (эмпаглифлозин), CANVAS (канаглифлозин), DECLARE (дапаглифлозин) свидетельствуют о наиболее выраженной среди других классов антидиабетических препаратов кардиоренальной безопасности [225]. В литературе имеются данные, свидетельствующие об эффективности иНГЛТ-2 в отношении липотоксичности. По результатам исследования на мышах, эмпаглифлозин ослаблял вызванное диетой, с высоким содержанием жира (HFD),

увеличение массы тела, резистентность к инсулину и признаки воспаления. У мышей, получавших HFD, уровень CD36 повышался в канальцевой области почек, тогда как эмпаглифлозин снижал экспрессию CD36. Кроме того, эмпаглифлозин подавлял экспрессию рецептора, активирующего пролифератор пероксисом (PPAR)- $\gamma$ . Лечение ингибитором PPAR $\gamma$  (GW9662) не приводило к дальнейшему снижению экспрессии PPAR $\gamma$ , тогда как антагонист PPAR $\gamma$  обращал этот эффект; это позволяет предположить, что эмпаглифлозин может, по крайней мере, частично снижать уровень CD36 за счет модуляции PPAR $\gamma$ . В заключение, эмпаглифлозин может облегчить повреждение почечных канальцев, вызванное СЖК, через путь PPAR $\gamma$ /CD36 [226].

Мета-анализ 34 исследований, изучавших влияние иНГЛТ-2 на маркеры хронического воспаления и адипокины, с участием 6261 пациента показал, что уровни ферритина были значительно снижены в группах лечения ингибитором НГЛТ2 по сравнению с плацебо или стандартной терапией диабета (SMD: -1,21; 95% ДИ: -1,91, -0,52,  $p < 0,001$ ). Уровни СРБ (SMD: 0,25; 95% ДИ: -0,47, -0,03,  $p = 0,02$ ) и лептина (SMD: -0,22; 95% ДИ: -0,43, -0,01,  $p = 0,04$ ) были снижены, а уровни адипонектина улучшались (SMD: 0,28; 95% ДИ: 0,15, 0,41,  $p < 0,001$ ) в плацебо-контролируемых исследованиях. Уровни PAI-1 были значительно снижены в исследованиях, в сравнении с антидиабетическими препаратами (SMD: -0,38; 95% ДИ: -0,61, -0,15,  $p = 0,001$ ) [225]. Shaheer A. и соавторами были исследованы некоторые показатели метаболизма жира, включая адипонектин, в ответ на введение в терапию пациентам с СД2 различных иНГЛТ-2. Среднее значение адипонектина у всех участников исследования достоверно изменилось на 3,89 (95% ДИ: 3,67, 4,12) мкг/мл по сравнению с 12-й неделей ( $P < 0,001$ ). Средний уровень адипонектина в 1-й группе был повышен на 3,15 (95% ДИ: 2,89, 3,42) мкг/мл начиная с 12-й недели ( $P < 0,001$ ). Средний уровень адипонектина во 2-й группе повысился на 4,63 (95% ДИ: 4,33, 4,93) мкг/мл начиная с 12-й недели ( $P < 0,001$ ). При монотерапии метформином не

было выявлено достоверных отличий от исходного уровня ( $P > 0,05$ ) у общего числа участников исследования, групп 1 и 2. Средний уровень адипонектина не был значимым между двумя исследуемыми группами ( $P = 0,736$ ) [228].

Мета-анализ 10 рандомизированных контролируемых исследований в которых оценивалось влияние ингибиторов НГЛТ2 на уровни лептина и адипонектина в крови у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, показал, что по сравнению с плацебо лечение ингибиторами НГЛТ-2 способствовало снижению уровня циркулирующего лептина (SMD -0,29, 95% ДИ -0,56, -0,03) и повышению уровня циркулирующего адипонектина (SMD 0,30, 95% ДИ 0,22, 0,38). Лечение ингибиторами НГЛТ2 было связано со снижением уровня циркулирующего лептина и повышением уровня циркулирующего адипонектина, что может способствовать благоприятному воздействию ингибиторов НГЛТ2 на метаболическое здоровье пациентов [229].

В исследовании Szekeres Z. и соавт. при анализе данных ИМТ был значительно ниже в контрольной группе (С) по сравнению с группой, страдающей ожирением (О) ( $p < 0,001$ ), группой, страдающей ожирением и диабетом (ОД) ( $p < 0,001$ ), и группой, получавшей эмпаглифлозин (ОДЕ) ( $p < 0,001$ ). Он также был значительно ниже в группе больных диабетом (D) по сравнению с группой больных ожирением (О) ( $p < 0,001$ ), группой больных ожирением и диабетом (ОД) ( $p < 0,001$ ) и группой, получавшей эмпаглифлозин ( $p < 0,001$ ). ИМТ был значительно ниже в группе, получавшей эмпаглифлозин (ОДЕ), по сравнению с группой пациентов с ожирением и диабетом (ОД) ( $p < 0,001$ ). Между другими группами не было существенной разницы. Жир в организме был значительно ниже в контрольной группе (С) по сравнению с группами с ожирением (О) ( $p < 0,001$ ), а также с группами с ожирением и диабетом (ОД) ( $p < 0,001$ ). Он также был значительно ниже в группе больных диабетом (D) по сравнению с группами больных ожирением (О) ( $p = 0,001$ ) и группами больных ожирением и диабетом (ОД) ( $p = 0,001$ ). Жир в организме был значительно

ниже в группе, получавшей эмпаглифлозин (ODE), по сравнению с группой, страдающей ожирением и диабетом (OD) ( $p = 0,002$ ). Между другими группами существенных различий не было. Висцеральный жир был значительно ниже в контрольной группе (C) по сравнению с группой, страдающей ожирением (O) ( $p < 0,001$ ), группой, страдающей ожирением и диабетом (OD) ( $p < 0,001$ ), и группой, получавшей эмпаглифлозин (ODE). ( $p < 0,001$ ). Он также был значительно ниже в группе больных диабетом (D) по сравнению с группой больных ожирением (O) ( $p < 0,001$ ), группой больных ожирением и диабетом (OD) ( $p < 0,001$ ) и группой, получавшей эмпаглифлозин ( $p < 0,001$ ). 0,001). Уровень висцерального жира был значительно ниже в группе, получавшей эмпаглифлозин (ODE), по сравнению с группой пациентов с ожирением и диабетом (OD) ( $p < 0,014$ ). Между остальными группами достоверных различий не было (табл. 1). Уровни лептина были значительно выше при появлении ожирения (O) ( $p = 0,003$ ), даже если ожирение присутствовало при диабете (OD) ( $p < 0,001$ ) по сравнению с контрольной группой (C). Он также был значительно выше у пациентов с диабетом (D) по сравнению с контрольной группой (C) ( $p = 0,029$ ). Пациенты с ожирением и диабетом (OD) имели значительно более высокий уровень лептина по сравнению с пациентами с диабетом, но без ожирения (D) ( $p = 0,001$ ). В группе, получавшей эмпаглифлозин (ОДЭ), уровень лептина был значительно ниже по сравнению с группой пациентов с ожирением и диабетом (OD) ( $p = 0,048$ ) [230]

Похожие результаты по массе тела были получены в исследовании на японской популяции, однако в этом случае в качестве маркера метаболического здоровья рассматривался адипонектин. Так, лечение дапаглифлозином в течение 6 месяцев значительно снижало массу тела (SMD;  $-4,4 \pm 3,2\%$ ,  $p < 0,01$ ) и общую жировую массу (SMD;  $-12,1 \pm 11,3\%$ ,  $p < 0,01$ ) по сравнению с исходным уровнем. Лечение дапаглифлозином, также значительно уменьшало окружность талии (среднее  $\pm$  стандартное отклонение;  $-3,2 \pm 5,4\%$ ,  $p < 0,01$ ), абдоминальные ЛЖК (среднее  $\pm$

стандартное отклонение;  $-21,2 \pm 15,2\%$ ,  $p < 0,01$ ). , SFA (среднее  $\pm$  SD;  $-12,4 \pm 15,1\%$ ,  $p < 0,01$ ) и TFA (среднее  $\pm$  SD;  $-14,9 \pm 13,3\%$ ,  $p < 0,01$ ) по сравнению с исходным уровнем. Лечение дапаглифлозином также значительно повышало уровень адипонектина в плазме через шесть месяцев по сравнению с исходным уровнем (с 5,8 до 7,2 мкг/мл). Абсолютные изменения уровней адипонектина были значительно выше в группе дапаглифлозина, чем в группе, не принимавшей ингибитор НГЛТ2 [231].

Недавние исследования показали, что применение ингибиторов НГЛТ2 может снизить степени инсулинорезистентности [232, 233], что может быть объяснено снижением глюкозотоксичности в ответ на индуцированную экскрецию глюкозы с мочой и потерей веса. Кроме того, резистентность к инсулину связана с повышением концентрации циркулирующего лептина и снижением концентрации адипонектина в сыворотке крови, показатели которых также улучшаются на фоне терапии [230, 231, 234].

Ингибиторы НГЛТ2, вероятно, влияют на уровень и других адипокинов. Также необходимо изучение влияния совокупного эффекта ингибиторов НГЛТ2 на адипокины на инсулинорезистентность.

Как известно, СД2 связан с частотой и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний, которые являются основной причиной смерти у пациентов с СД2 [235].

Следовательно, при лечении диабета необходимо учитывать преимущества препаратов выбора для сердечно-сосудистой системы. Несколько исследований доказали, что терапия НГЛТ2 значительно снижает риск сердечно-сосудистых осложнений СД [236, 237], но лежащие в их основе механизмы пока не ясны. Наиболее вероятные варианты – снижение степени глюкозотоксичности, снижение объема циркулирующей крови (ОЦК), нормализация АД и т.д. Влияние НГЛТ2 на адипокины также может быть в основе механизмов кардиопротекции. Периферические эффекты лептина включают активацию воспалительных реакций, окислительный стресс, тромбоз и атеросклероз, что приводит к

дисфункции эндотелия и образованию атеросклеротических бляшек [238, 239]. Сообщалось, что лечение рекомбинантным лептином улучшает атеросклеротические поражения у мышей с дефицитом лептина и рецепторов липопротеинов низкой плотности [240]. Помимо лептина, другие адипокины, включая адипонектин, тоже могут быть связаны с патогенезом сердечно-сосудистых заболеваний. Известно, что низкий уровень адипонектина связан с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний [241, 242]. Адипонектин обеспечивает антиатерогенный эффект путем подавления экспрессии молекул адгезии моноцитов и синтеза факторов воспаления путем ингибирования ядерного фактора-каппа В [243, 244]. Известно также, что адипонектин влияет на МАРК, и таким образом подавляет пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов [245]. Хотя представляется затруднительным выяснить, регулировались ли изменения адипокинов непосредственно ингибиторами НГЛТ2, эти изменения в уровнях лептина и адипонектина действительно имели явные преимущества для сердечно-сосудистой системы.

Следует отметить, что, как сообщалось, ингибиторы НГЛТ2 благотворно влияют на риск сердечно-сосудистых заболеваний и функцию почек. В этом контексте ингибиторы НГЛТ-2 значительно снижали совокупную конечную точку сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, а также госпитализацию по поводу сердечной недостаточности (СН) у пациентов с СД2 с установленным сердечно-сосудистым заболеванием (EMPA-REG) и при повышенном риске сердечно-сосудистых заболеваний [246]. Ввиду выраженного кардио- и ренопротективного эффекта, ингибиторы НГЛТ-2 рекомендованы для приема лицам с установленным сердечно-сосудистым заболеванием без СД2 [247].

Каким образом жировая ткань и адипокины играют роль в развитии какого-либо из наблюдаемых эффектов этих препаратов, еще предстоит выяснить в будущих испытаниях. Основываясь на вышеизложенном, наше исследование может частично объяснить защитный эффект ингибиторов НГЛТ2 при

сердечно-сосудистых заболеваниях путем регуляции циркулирующих адипокинов и нормализации жирового обмена. Некоторые ограничения этого исследования заслуживают серьезного рассмотрения. Так, неясно, являются ли изменения уровней адипокинов прямым следствием действия ингибиторов НГЛТ-2 или они вторичны, и вызваны уменьшением жировых отложений. Так или иначе, данное исследование позволит выявить степень влияния терапии современными антидиабетическими препаратами одновременно на углеводный и жировой обмен.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### 2.1. Дизайн исследования

Исследование было проведено в период с 2019 по 2022 год, с разрешения локального этического комитета ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения России от , на кафедре эндокринологии.

Обследование пациентов проводилось на базе отделения эндокринологии Центральной клинической больницы гражданской авиации, г. Москва. В ходе исследования было обследовано 60 пациентов с СД 2 типа и ожирением.

Критерии включения:

- Установленный диагноз СД 2 типа;
- Избыточная масса тела или ожирение (ИМТ>27);
- Отсутствие в анамнезе факта терапии ИНГЛТ-2 ранее;
- Возраст старше 18 и до 75 лет;
- Пол: мужской и женский;
- Гликемия натощак: от 3,9 до 10 ммоль/л;
- Гликированный гемоглобин от 6,5% до 10%;
- Способность и желание пациента следовать протоколу исследования;
- Подписанная форма информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения:

1. Сахарный диабет 1-го типа;
2. Тяжелая патология сердечно-сосудистой системы: инфаркт миокарда в последние 6 месяцев, нестабильная стенокардия, некомпенсированная сердечная недостаточность, неконтролируемая артериальная гипертензия (показатели артериального давления (АД)>200/110 мм. рт. ст.);

3. ХБП 4-5 ст. (СКФ  $<30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> по формуле MDRD);
4. Заместительная почечная терапия;
5. Тяжелые нарушения функций печени;
6. Наличие абсолютных противопоказаний к терапии иНГЛТ-2: повышенная чувствительность к действующему веществу и любым другим компонентам препарата,);
7. Наличие острых осложнений СД: тяжелый кетоацидоз, диабетическая кома или прекома;
8. Беременность, лактация;
9. Гестационный диабет;
10. Периоперативный период, серьезные операции и травмы Наличие противопоказаний к исследуемым препаратам;
11. Отказ в подписании формы информированного согласия на участие в наблюдательном исследовании;
12. Неспособность посещения запланированных в рамках исследования рутинных визитов в течение 6 месяцев с периодичностью в 12 недель;

Критерии преждевременного исключения из исследования:

1. Решение нациста прекратить свое участие в исследовании;
2. Решение лечащего врача прекратить терапию.

После включения в исследование и проведения первого скринингового визита пациентам к терапии метформином был добавлен препарат дапаглифлозин в дозе 10 мг в течение 6 месяцев. 22 пациентов из исследуемой группы ранее не получали гиполипидемическую терапию, 38 человек — получали терапию статинами до момента включения в исследование без достижения целевых значений липидограммы. После включения в исследование доза статинов не менялась.

Период наблюдения составил 24 недели.

После сбора анамнестических данных все участники исследования прошли клинико-лабораторное и инструментальное обследование в рамках скринингового (первого) визита:

1) исследование состояния углеводного обмена:

- глюкоза плазмы натощак,
- гликозилированный гемоглобин (HbA1c),

2) исследование состояния жирового обмена:

- лептин,
- адипонектин,
- иризин,
- интерлейкин-6 (ИЛ-6),
- антропометрия (масса тела, ИМТ, ОТ)
- биоимпедансное сканирование состава тела;

3) исследование показателей липидного обмена:

- общий холестерин,
- ЛПВП, - ЛПНП, - триглицериды,
- липопротеин (а),
- sЛПНП;

После скринингового визита пациентам была инициирована терапия дапаглифлозином.

По прошествии 12 и 24 недель пациенты приглашались на повторное обследование.

Дизайн исследования схематически представлен на Рисунке № 2.1.

## Дизайн исследования

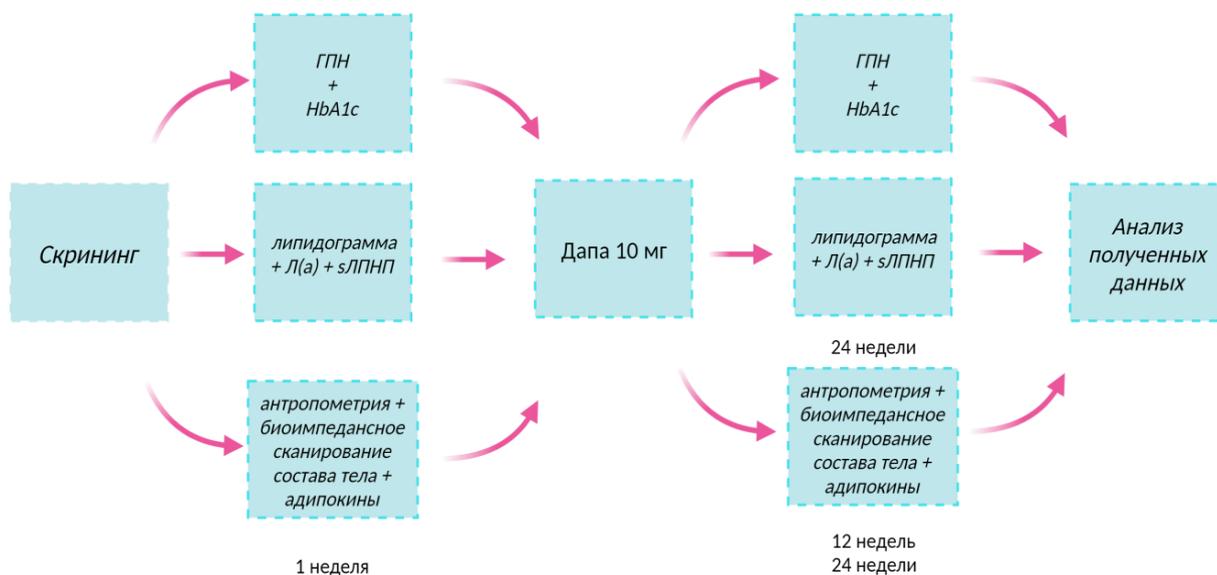


Рис. 2.1. Дизайн исследования.

### 2.2. Методы исследования

Антропометрическое обследование включало в себя:

- измерение роста и массы тела;
- расчёт индекса массы тела (ИМТ) по формуле Кетле (1869г):  $ИМТ = \frac{кг}{м^2}$  (вес в кг и рост в м<sup>2</sup>);
- измерение ОТ

Лабораторное обследование

- глюкоза плазмы натощак
- гликированный гемоглобин
- липидный профиль: холестерин общий, ЛПНП, ЛПВП, триглицериды
- липопротеин (а)
- sЛПНП
- адипокины: адипонектин, лептин, иризин, ИЛ-6

Инструментальное обследование

- биоимпедансное сканирование состава тела

Рост пациентов измерялся с использованием вертикального ростомера, массу тела измеряли на медицинских весах, исходя из чего вычислялся индекс массы тела (ИМТ) по формуле Кетле (1869 г). При интерпретации результатов использовалась классификация ожирения ВОЗ (1997 г). Масса тела считалась нормальной при ИМТ 20- 24,9 кг/м<sup>2</sup> , избыточной - при ИМТ 25-29,9 кг/м<sup>2</sup> , значение ИМТ 30 кг/м<sup>2</sup> и более считали признаком ожирения (ВОЗ, 1997). Окружность талии (ОТ) определялась с использованием гибкой сантиметровой ленты как минимальная окружность туловища между 12-м ребром и *crista illiaca*. В качестве нормативных значений ОТ были приняты следующие показатели: для мужчин - менее 94 см, для женщин - менее 80 см.

Забор крови для лабораторного исследования производился из кубитальной вены в утренние часы не менее, чем через 8 часов и не более, чем 12 часов после последнего приема пищи.

Исследование глюкозы и HbA<sub>1c</sub> проводилось на анализаторе спектрофотометр Shimadzu UV-1800 (Япония) высокоточным методом высокоэффективной жидкостной хромато-масс-спектрометрии (ВЭЖХ-МС/МС). Референсные значения <6,5%

Референсные значения глюкозы плазмы натощак 4,1-5,9 ммоль/л

ИМТ < 25.0 кг/м<sup>2</sup>

ОТ < 80 см у женщин

< 94 см у мужчин

Определение уровней показателей липидного спектра в сыворотке проводилось путем колориметрического фотометрического теста.

Референсные значения: общий холестерин < 4,5 ммоль/л

триглицериды <1,7 ммоль/л

ЛПНП <1,5 ммоль/л

ЛПВП >1,0 ммоль/л у мужчин

>1,2 ммоль/л у женщин

sЛПНП 12,0-44,0 ммоль/л

липопротеин (а) <30,0 мг/дл

Лептин, адипонектин, ИЛ-6 и иризин в плазме определялись с помощью иммуноферментного анализа с помощью коммерческого набора ELISA BioVender.

Референсные значения:

Лептин 2,5-5,6нг/мл у мужчин

3,7-11,1нг/мл у женщин

Адипонектин при ИМТ <25: 5-37 мкг/мл

при ИМТ 25-30: 5-28 мкг/мл

при ИМТ>30: 2-20 мкг/мл

Иризин 3,6-4,6нг/мл

ИЛ-6 0-7пг/мл

Определение состава тела проводилось на биоимпедансном анализаторе InBody 770. Определялась общая жировая масса в кг и процентном соотношении, площадь висцерального жира в см<sup>2</sup>, мышечная масса в кг, активная масса клеток в кг, фазовый угол в градусах.

### 2.3. Статистическая обработка результатов

Результаты статистического анализа приведены в виде медианы и интраквартильного интервала (M; IQR [Q25; Q75]), стандартного отклонения (SD), минимальных (min) и максимальных (max) значений. Достоверность данных по динамике показателей, полученных за период наблюдения, оценивалась с помощью непараметрического статистического теста T-критерия Вилкоксона. Различия считались достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ . Статистическая значимость полученного коэффициента оценивалась при помощи t-критерия Стьюдента. Различия считались достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ . Для выявления взаимосвязей между показателями, полученными на начальном этапе исследования, коэффициенты корреляции рассчитывались на основании совокупной выборки ( $n = 60$ ), а для выявления взаимосвязей между изменениями показателей в процессе исследования были рассчитаны коэффициенты корреляции внутри каждой группы. Сила корреляционной связи оценивалась по величине коэффициента корреляции ( $r$ ). Так, показатель  $r \leq \pm 0,5$  соответствовал наличию слабой корреляционной связи, показатель  $r \geq \pm 0,5$  – заметная корреляционная связь.

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ НАБЛЮДЕНИЙ

### 3.1. Клиническая характеристика пациентов на старте исследования

Исследуемая группа представлена 60 пациентами (24 мужчины, 36 женщин) с подтвержденным диагнозом сахарного диабета 2 типа в возрасте от 39 до 77 лет (средний возраст исследуемых  $48,2 \pm 8,3$  лет) в сочетании с ожирением (средний индекс массы тела  $31,1 \pm 1,3$  кг/м<sup>2</sup>) (Таблица 3.1.).

Таб.3.1. Исходные данные пациентов исследуемой группы

Показатель	Исходное значение	Референсные значения
HbA1c	$8,1 \pm 1,2\%$	$< 6,5\%$
ГПН	$7,9 \pm 0,7$ ммоль/л	4,1-5,9 ммоль/л
Общий холестерин	$5,9 \pm 0,89$ ммоль/л	$< 5,0$ ммоль/л у взрослых $< 4,5$ ммоль/л у лиц с высоким риском ССО по рекомендациям ESC/EAS

Триглицериды	3,0±1,85 ммоль/л	<1,7 ммоль/л
ЛПНП	2,87±1,0 ммоль/л	< 3,0 ммоль/л у взрослых < 1,5 ммоль/л у лиц с высоким риском ССО по рекомендациям ESC/EAS
ЛПВП	1,01±0,5 ммоль/л	>1,0 ммоль/л у мужчин >1,2 ммоль/л у женщин
sЛПНП	36,5±3,4 ммоль/л	12,0-44,0 ммоль/л
Липопротеин(а)	12,5±1,2 ммоль/л	<30,0 мг/дл
ИМТ	31,1±1,3 кг/м <sup>2</sup>	<25,0 кг/м <sup>2</sup>
Окружность талии	93±10,4 см	<94 см у мужчин <80 см у женщин
Масса тела	78,3±5,3 кг	
Лептин	19,5±4,4 нг/мл	2,5-5,6нг/мл у мужчин 3,7-11,1нг/мл у женщин
Адипонектин	14,2±2,5 мкг/мл	при ИМТ <25: 5-37 мкг/мл при ИМТ 25-30: 5-28 мкг/мл при ИМТ>30: 2-20 мкг/мл
Иризин	2,47±1,62 нг/мл	3,6-4,6нг/мл
ИЛ-6	11,3±4,2 пг/мл	0-7пг/мл

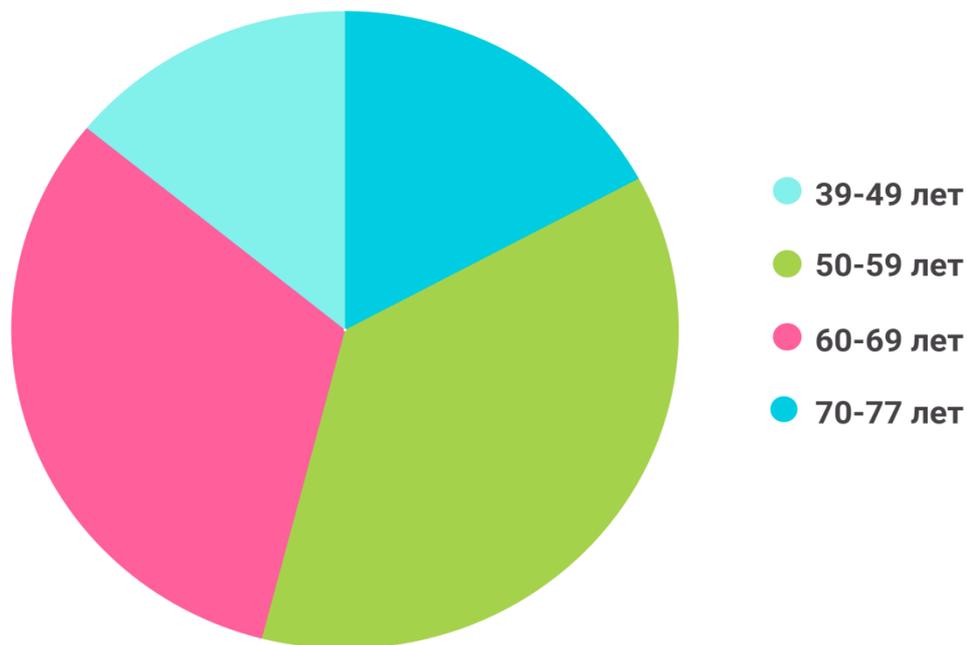


Рис.3.1. Распределение по возрастным группам.

Распределение пациентов по возрастным группам показало, что количество пациентов в возрасте 39 - 49 лет составило 10% (6 человек), 50 - 59 лет – 43% (26 человек), 60 - 69 лет – 37% (22 человек) и 70 - 74 – 10% (6 человек) (Рисунок 3.1).

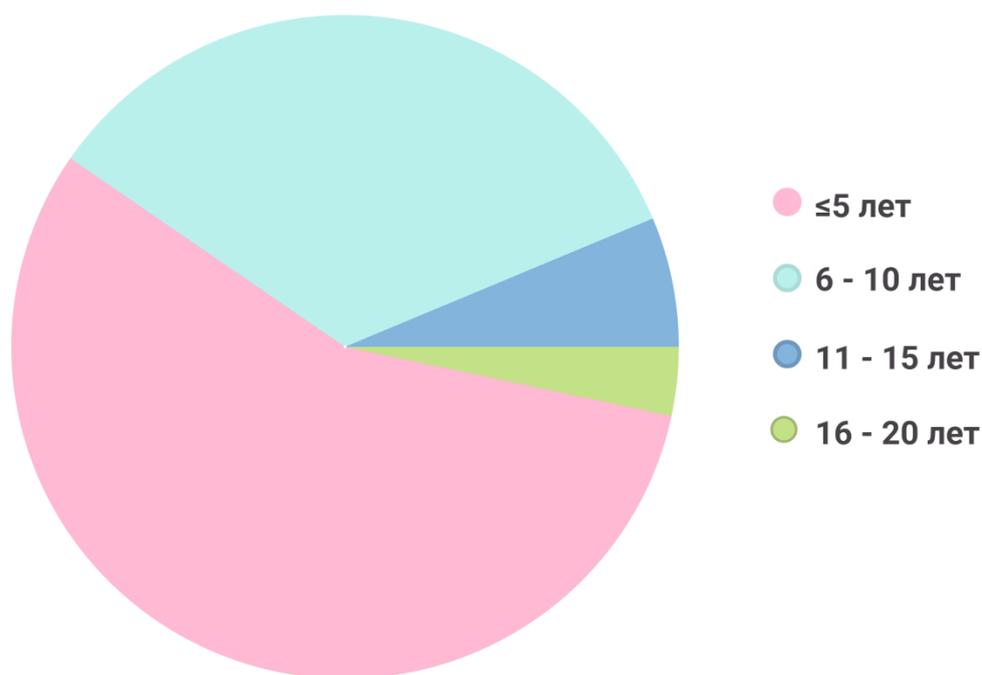


Рис.3.2. Распределение по стажу диабета

Распределение пациентов по стажу диабета показало, подавляющее большинство пациентов в группе наблюдения имели стаж 5 лет или менее – 60% (36 человек). Стаж от 6 до 10 лет имело 28% (15 человек), 11-15 лет – 12% (7 человек), 16-20 лет – 3% (2 человека) (Рисунок 3.2).

Распределение пациентов по ИМТ выявило, что ожирение 1 степени (ИМТ 30-34,9) имелось у 90% пациентов (54 человека), еще 8% (5 человек) имели предожирение (ИМТ 28-29,9) и 1 человек имел ИМТ=40, что соответствовало ожирению 3 степени (рис.3.3).

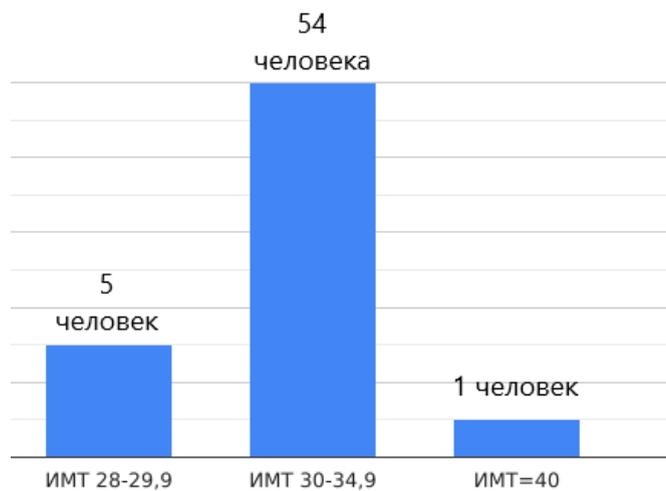


Рис.3.3. Распределение пациентов по ИМТ. Рис.3.3. Распределение пациентов по ИМТ.

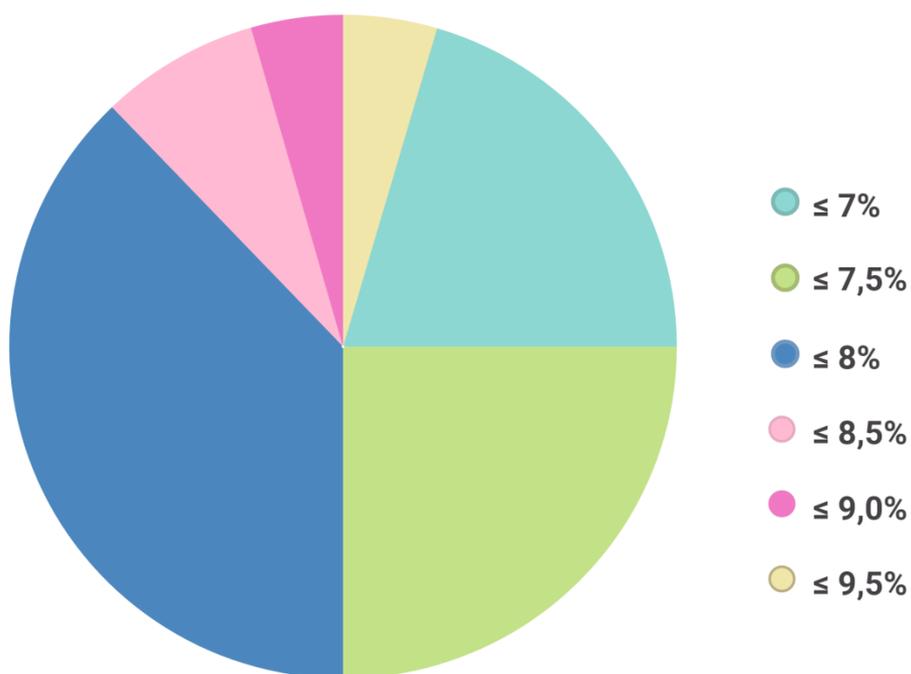


Рис.3.4. Распределение по HbA1c.

При распределении группы по исходному HbA1c: 38% (23 человек) находились в диапазоне 7,6-8,0%, 25% (15 человек), HbA1c равно/менее 7% наблюдался у 11 человек (7%), равно/менее 8,5% - 7 человек, и 4 человека имели HbA1c более 9,0% (рис.3.4).

## 3.2. Влияние дапаглифлозина на углеводный обмен

### 3.2.1. Сравнение показателей углеводного обмена за 24 недели наблюдения

За 24 недели наблюдения у пациентов отмечалось статистически значимое улучшение показателей углеводного обмена (по критерию Вилкоксона) по сравнению с исходными данными. Медиана снижения уровня HbA1C в группе исследуемых через 12 недель составила -0,4% [-0,9;0], а через 24 недели -0,6% [-1,8;0], ( $p=0,08$ , тест Манна-Уитни). К концу исследования было отмечено снижение уровня HbA1c с  $8,1 \pm 1,2\%$  до  $7,5 \pm 0,7\%$  (данные представлены  $M \pm SD$ ). Показатель глюкозы плазмы натощак по полученным результатам снизился до  $7,1 \pm 0,7$  ммоль/л (в среднем на 0,8 ммоль/л) по сравнению с исходным показателем  $7,9 \pm 0,7$  ммоль/л ( $p=0,04$ ).



Рис.3.5. Динамика HbA1c группы наблюдения (n=60).

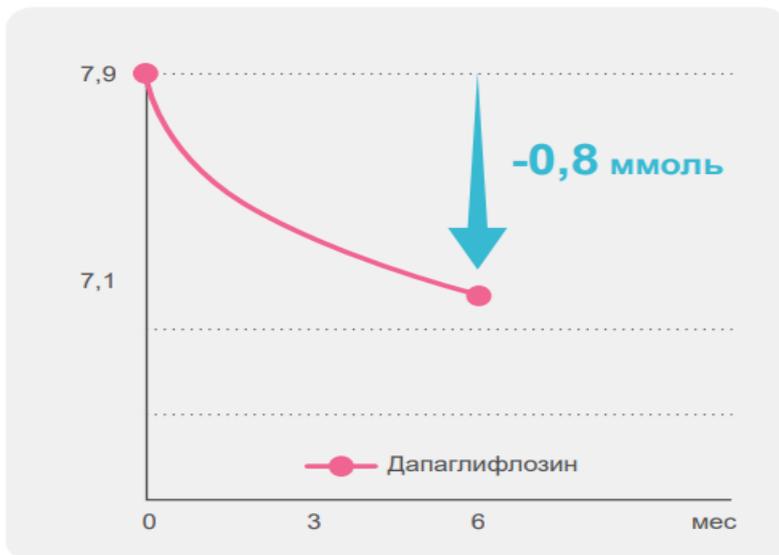


Рис.3.5. Динамика ГПН группы наблюдения (n=60).

В Таблице №3.2 приведено сравнение показателей углеводного обмена на старте исследования до инициации комбинированной терапии дапаглифлозином и метформином.

Таблица 3.2. Динамика показателей углеводного обмена

Показатель	Метформин M±SD	Метформин+дапаг лифлозин M±SD	Р
ГПН	7,9±0,7 ммоль/л	7,1±0,7 ммоль/л	0,04
HbA1c	8,1±1,2%	7,5±0,7%	>0,05

Таким образом, в исследуемой группе комплексная терапия способствовала улучшению показателей углеводного обмена.

### 3.3. Сравнение показателей липидного обмена за 24 недели наблюдения

22 пациента из исследуемой группы ранее не получали

гиполипидемическую терапию, и были включены в группу №1 (статины-наивные). 38 человек до включения в исследование получали терапию статинами без достижения целевых значений липидограммы. Они формировали группу №2, и продолжали прием гиполипидемической терапии без изменения дозировок. Дапаглифлозин привел к статистически значимому снижению некоторых показателей липидограммы (таб.3.3). Уровень общего холестерина в группе статины-наивных (группа 1) пациентов снизился с  $6,1 \pm 0,58$  до  $5,0 \pm 0,41$  ммоль/л ( $p=0,04$ ). Уровень триглицеридов снизился у пациентов группы 1 с  $3,68 \pm 0,94$  до  $2,1 \pm 0,57$  ммоль/л ( $p=0,02$ ). Также уровень ЛПНП снизился с  $2,81 \pm 0,72$  до  $1,9 \pm 0,14$  ммоль/л ( $p=0,02$ ) в то время, как данных за статистически значимую динамику уровней ЛПВП, липопротеина(а), sЛПНП получено не было.

Таб.3.3. Динамика показателей липидограммы в группе 1 (n=22).

Показатель	Метформин, М, IQR	Метформин+Дапа глифлозин, М, IQR	<i>P</i> (vs. исходные значения)
Общий холестерин, ммоль/л	6,1 [5,2; 7,1]	5,0 [4,4; 5,7]	<b>0,04</b>
ЛПНП, ммоль/л	2,81 [1,0; 3,8]	1,9 [1,6; 2,2]	<b>0,02</b>
ЛПВП, ммоль/л	1,18 [0,5; 1,8]	1,7 [0,9; 2,68]	0,61
Триглицериды, ммоль/л	3,68 [0,4; 4,7]	2,1 [0,3; 3,3]	<b>0,02</b>
Липопротеин(а), мг/дл	16,4 [9,3; 26,4]	15,2 [7,5; 19,0]	0,62
sЛПНП, ммоль/л	33,2 [13,0; 29,6]	30,6 [11,2; 25,6]	0,24

За 24 недели наблюдения в группе №2 отмечались следующие изменения: уровень общего холестерина снизился с  $5,6 \pm 0,72$  до  $4,58 \pm 0,43$  ммоль/л ( $p=0,04$ ). Уровень триглицеридов снизился у пациентов группы 2 с  $2,57 \pm 1,87$  до  $2,06 \pm 0,53$  ммоль/л ( $p=0,08$ ). Уровень ЛПНП снизился с  $2,71 \pm 0,84$  до  $1,84 \pm 0,15$  ммоль/л ( $p=0,02$ ). Статистически значимой динамики уровней

ЛПВП, липопротеина(а), сЛПНП так же, как и в случае с группой №1 получено не было (таб.3.4).

Таб.3.4. Показатели липидограммы в течение 24 недель в группе 2 (n=38).

Показатель	Метформин+статины, М, IQR	Метформин+дапагли флозин+статины, М, IQR	<i>P</i> (vs. исходные значения)
Общий холестерин, ммоль/л	5,6 [3,6; 6,8]	4,58 [3,8; 5,7]	<b>0,04</b>
ЛПНП, ммоль/л	2,71 [1,1; 3,7]	1,9 [1,5; 2,3]	<b>0,02</b>
ЛПВП, ммоль/л	1,2 [0,9; 1,8]	1,7 [0,9; 2,6]	0,06
Триглицериды, ммоль/л	2,57 [0,3; 3,4]	2,06 [0,4; 3,7]	0,08
Липопротеин(а), мг/дл	12,2 [11,2; 25,0]	13,1 [8,5; 21,0]	0,63
сЛПНП, ммоль/л	23,2 [12,2; 35,6]	21,5 [11,5; 24,1]	0,32

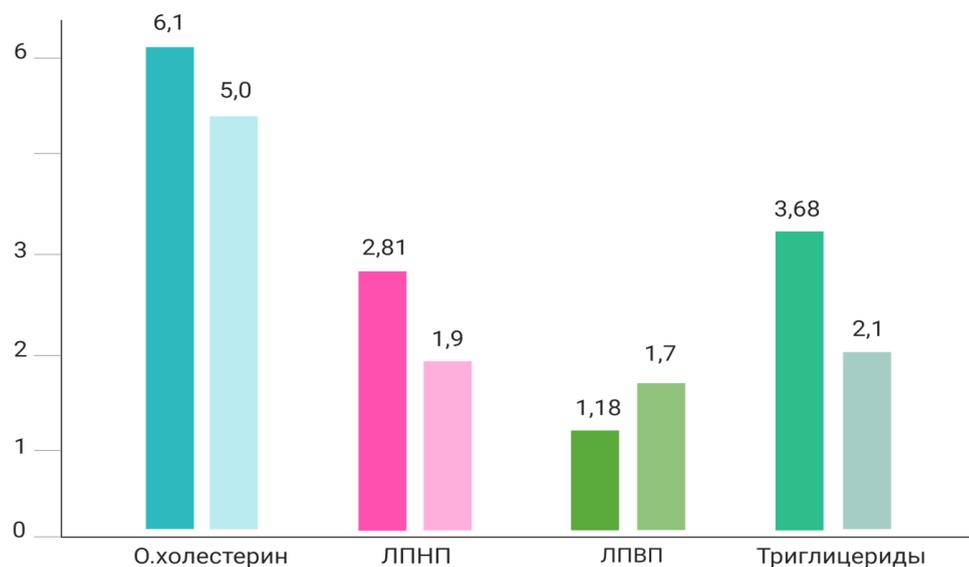


Рис.3.6. Динамика показателей липидограммы у группы без статинов

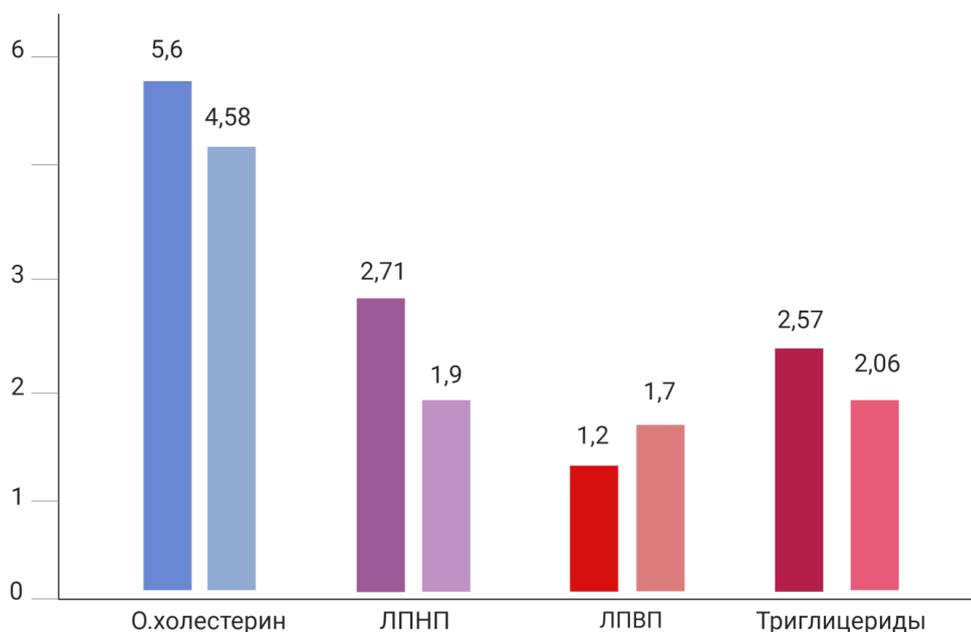


Рис.3.7. Динамика показателей липидограммы у группы метформин+дапаглифлозин+ статины

### 3.3.1 Сравнение показателей липидного обмена между пациентами, получавшими статины, и пациентами, не принимавшими статины

Сравнительный анализ показателей липидного обмена между двумя группами продемонстрировал, что статистически достоверных отличий по критерию Манна-Уитни между уровнями общего холестерина, триглицеридов, ЛПНП и ЛПВП, а также маркеров атеросклероза (липопротеин(а) и sЛПНП) не наблюдалось (Таблица 3.5).

Таблица 3.5. — Сравнение показателей липидного обмена между двумя группами в конце исследования

Показатель	Метформин+дапаг лифлозин (n=22) M, IQR	Метформин+дапаг лифлозин+статины (n=38), M, IQR	P-value
Общий холестерин, ммоль/л	5,0 [4,4; 5,7]	4,58 [3,8; 5,7]	0,71
ЛПНП, ммоль/л	1,9 [1,6; 2,2]	1,9 [1,5; 2,3]	0,91
ЛПВП, ммоль/л	1,7 [0,9; 2,68]	1,7 [0,9; 2,6]	0,92
Триглицериды	2,1 [0,3; 3,3]	2,06 [0,4; 3,7]	0,91
Липопротеин(а)	15,2 [7,5; 19,0]	13,1 [8,5; 21,0]	0,08
sЛПНП	30,6 [11,2; 25,6]	21,5 [11,5; 24,1]	0,06

Таким образом, на фоне комплексной терапии отмечено статистически значимое снижение некоторых показателей липидограммы как в группе комбинированная терапия + статины, так и без статинов.

### 3.4. Влияние дапаглифлозина на жировой обмен

#### 3.4.1. Сравнение показателей антропометрии на фоне терапии

Сравнение показателей антропометрии (масса тела, ИМТ, ОТ) после начала комбинированной терапии метформином и дапаглифлозином выявило, что снижение массы тела, а также ОТ в группе наблюдения было статистически значимо ( $p=0,04$ ). В среднем по группе потеря массы тела составила 3,3 кг за 6 месяцев, окружность талии пациентов уменьшилась на 4,5 см в среднем до  $88,5 \pm 8,7$  см ( $p=0,022$ ). Динамика ИМТ по данным наблюдения не была

статистически значимой ( $p > 0,05$ ).

Таб.3.6. Сравнение показателей массы тела, ОТ и ИМТ в динамике

Показатель	Метформин M±SD	Метформин+дапа глифлозин M±SD	p-value
Δ масса тела, кг	78,3±5,3	75,0±2,3	<b>0,04</b>
Δ ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	31,1±1,3	29,9±2,6	0,06
ΔОТ, см	93±10,4	88,5±8,7	<b>0,02</b>

Таким образом, в исследуемой группе добавление к терапии современного сахароснижающего препарата дапаглифлозина в дополнение к уже ранее проводимой терапии метформином сопровождалось снижением показателей массы тела, ИМТ и окружности талии.

#### 3.4.2. Сравнение показателей биоимпедансного сканирования состава тела на фоне терапии

Дальнейшее проведение биоимпедансного сканирования состава тела выявило статистически значимое уменьшение общей массы жировой ткани. Так, жировая масса снизилась с  $28,8 \pm 4,4$  кг ( $36,2 \pm 3,3\%$ ) до  $25,8 \pm 3,0$  ( $34,4 \pm 2,9\%$ ) кг ( $p=0,03$ ). При этом обращает внимание уменьшение площади висцерального жира, со  $146,0 \pm 15,7$  см<sup>2</sup> до  $126,2 \pm 13,6$  см<sup>2</sup> ( $p=0,04$ ).

Мышечная масса в ответ на комплексную терапию метформин+дапаглифлозин статистически не значимо увеличилась с  $36,7 \pm 2,8$  кг до  $37,6 \pm 1,6$  кг ( $p=0,05$ ).

Показатель активной клеточной массы также увеличился с  $37,9 \pm 8,0$  кг до  $40,7 \pm 8,7$  кг ( $p=0,05$ ). Показатель фазового угла импеданса в начале исследования составил  $5,8 \pm 0,6$  градусов, и в результате 6 месяцев

наблюдения было отмечено увеличение показателя до  $6,0 \pm 0,8$  градусов ( $p > 0,05$ ).

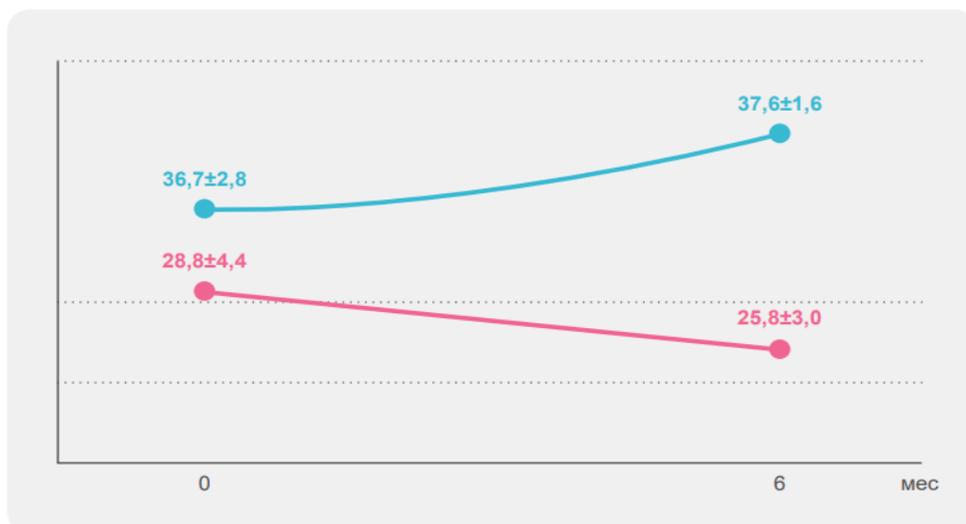


Рис. 3.8. Динамика жировой массы (розовый) и скелетно-мышечной массы (голубой) по результатам биоимпедансного сканирования состава тела в течение 6 месяцев наблюдения. Данные представлены в кг.

Следовательно, комплексная терапия метформином и дапаглифлозином способствовала ремоделированию жировой ткани: было продемонстрировано снижение массы тела за счет уменьшения общей жировой массы со статистически значимым уменьшением площади висцеральной жировой массы, а также увеличением мышечной массы.

### 3.4.3. Влияние дапаглифлозина на динамику адипокинов

После изучения динамики стандартных показателей жирового обмена, таких как данные антропометрии и исследование состава тела, были исследованы маркеры метаболического здоровья - адипокины. Так, были получены данные о статистически значимом увеличении уровня адипонектина в

плазме крови в среднем на 1,6 мкг/мл. Показатель увеличился с  $14,2 \pm 2,5$  мкг/мл до  $15,8 \pm 2,05$  мкг/мл ( $p=0,04$ ). Так же были получены данные об увеличении уровня иризина в среднем на 1,33 пг/мл, показатель увеличился с  $2,47 \pm 1,62$  до  $3,8 \pm 1,78$  нг/мл ( $p=0,05$ ), что корреспондировало с данными, полученными при исследовании динамики антропометрических данных и данных биоимпедансометрии.

Статистически значимой динамики других адипокинов зарегистрировано не было. Так, уровень лептина снизился в среднем на 0,7 нг/мл ( $p>0,05$ ). Показатель составлял  $19,5 \pm 4,4$  пг/мл до назначения комбинированной терапии и снизился до  $18,8 \pm 2,8$  нг/мл. Также было отмечено статистически незначимое снижение уровня ИЛ- 6 с  $11,3 \pm 4,2$  до  $11,1 \pm 3,4$  пг/мл ( $p>0,05$ ) (таб.3.7, рис.3.9).

Таб.3.7. Сравнение показателей адипокинов в динамике до и после назначения дапаглифлозина, n=60

Параметры	Скрининговое исследование до добавления дапаглифлозина M±SD	24 неделя исследования после назначения дапаглифлозина M±SD	P-value
Лептин, нг/мл	19,5±4,4	18,8±2,8	0,06
Адипонектин, мкг/мл	14,2± 2,5	15,8± 2,05	<b>0,04</b>
Иризин, нг/мл	2,47±1,62	3,8±1,78	0,05
ИЛ-6, пг/мл	11,3±4,2	11,1±3,4	>0,05

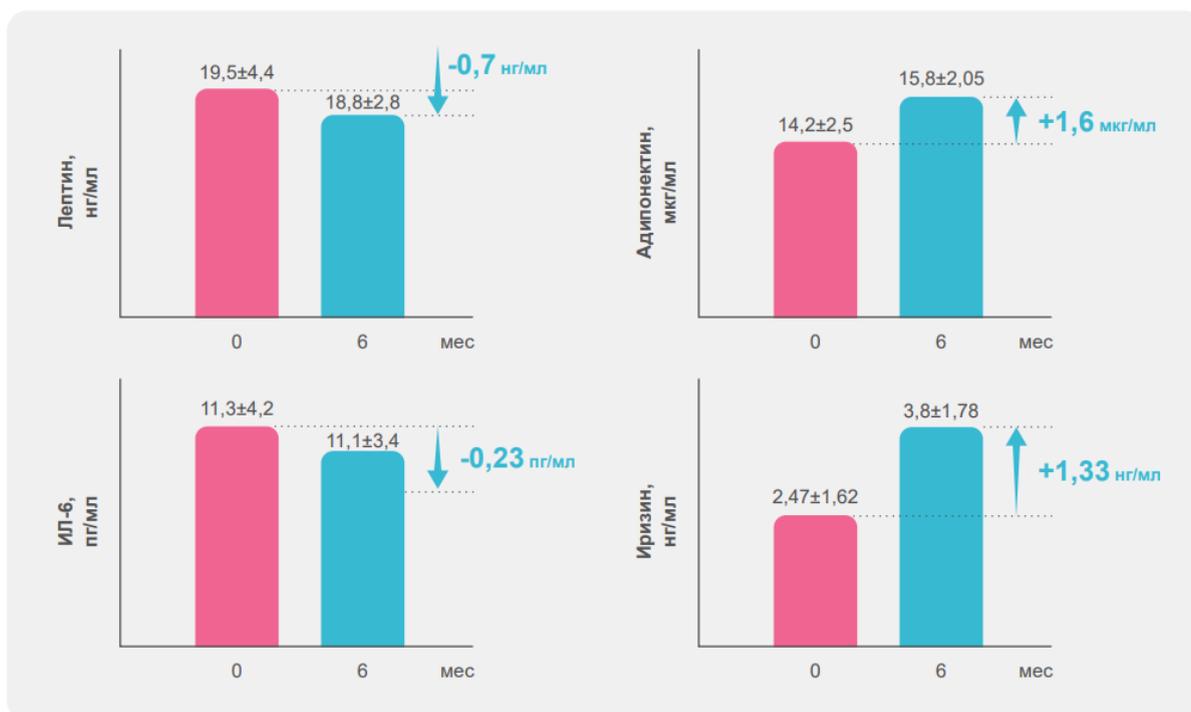


Рис.3.9. Сравнение показателей адипокинов в динамике до и после назначения дапаглифлозина

Таким образом, добавление к терапии метформином дапаглифлозина ассоциировалось с положительной динамикой маркеров, отражающих состояние жирового обмена: отмечалось статистически значимое увеличение уровня адипонектина, а также тенденция к снижению уровня лептина.

### 3.5. Исследование корреляции между полученными результатами

#### 3.5.1. Исследование взаимосвязи уровня адипонектина с показателями углеводного обмена

Учитывая то, что адипонектин в современной литературе трактуется как высокоинформативный маркер метаболического здоровья [Younghye C., Sang Y.L., 2023; Stefan N., Stumvoll M., 2006] наибольший интерес представляют данные в отношении корреляции его уровня с показателями углеводного, жирового и липидного обмена.

В таблице 3.8 приведены данные о корреляции уровня адипонектина с показателями углеводного обмена.

Таб.3.8. Взаимосвязь между адипонектина и показателями углеводного обмена

Параметры	Адипонектин	
	r	P
ГПН	<b>-0,671</b>	0,02
HbA1c	-0,353	0,04

Жирным выделены показатели, соответствующие наличию заметной взаимосвязи. Для определения степени корреляции использовался коэффициент Пирсона.

Таким образом, адипонектин при анализе полученных результатов имел обратную среднюю взаимосвязь с уровнем ГПН ( $p=0,02$ ). Наличие корреляции с уровнем гликированного гемоглобина подтверждено не было.

### **3.5.2 Исследование взаимосвязи уровня адипонектина на фоне комбинированной терапии с показателями липидного обмена**

По результатам анализа была выявлена средняя по силе обратная корреляционная связь уровня адипонектина с КА ( $p=0,05$ ).

Таб.3.9. Взаимосвязь между уровнями адипонектина и показателей липидного обмена

Параметры	Адипонектин	
	r	P
Общий холестерин	-0,425	0,06
ЛПНП	-0,498	0,03
ЛПВП	0,484	0,04
Триглицериды	-0,481	0,04
КА	<b>-0,509</b>	0,05

Жирным выделены показатели, соответствующие наличию заметной взаимосвязи. Для определения степени корреляции использовался коэффициент Пирсона.

### 3.5.3. Исследование взаимосвязи уровня адипонектина на фоне терапии с показателями жирового обмена

При анализе полученных результатов была выявлена средняя обратная взаимосвязь адипонектина с показателем ИМТ ( $p=0,04$ ), и средняя прямая взаимосвязь с мышечной массой в кг ( $p=0,02$ ). Данных, свидетельствующих о наличии убедительной взаимосвязи между остальными показателями состояния жирового обмена зарегистрировано не было.

Таб.3.10. Взаимосвязь между уровнем адипонектина и показателями антропометрии и состава тела

Параметры	Адипонектин	
	г	Р
ИМТ	<b>-0,519</b>	0,04
ОТ	-0,435	0,03
Жировая масса, кг	-0,488	0,05
Висцеральная жировая ткань, см <sup>2</sup>	-0,493	0,04
Мышечная масса, кг	<b>0,512</b>	0,02

Жирным выделены показатели, соответствующие наличию заметной взаимосвязи. Для определения степени корреляции использовался коэффициент Пирсона.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о наличии корреляции уровня адипонектина с мышечной массой, а также об обратной корреляции уровня адипонектина с ИМТ.

#### ГЛАВА 4.

#### ВЫВОДЫ

1. Комплексная терапия дапаглифлозин с метформином у пациентов с СД

- 2 типа и ожирением ассоциировалась с положительной динамикой маркеров метаболического здоровья: увеличение уровня адипонектина и иризина, а также снижение уровня лептина и ИЛ-6.
2. Установлена положительная динамика антропометрических показателей - снижение показателей массы тела ( $p=0,04$ ), ИМТ и окружности талии ( $p=0,02$ ) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением после назначения дапаглифлозина.
  3. Добавление дапаглифлозина пациентам с сахарным диабетом 2 типа и ожирением ассоциировалось с изменениями состава тела по данным биоимпедансного анализа – уменьшением массы жировой ткани ( $p=0,03$ ), площади висцерального жира ( $p=0,04$ ) и увеличением мышечной массы.
  4. Доказана положительная корреляционная связь динамики адипонектина с увеличением уровня мышечной массы у пациентов с СД 2 и ожирением на фоне комбинированной терапии дапаглифлозин + метформин.
  5. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением комплексная комбинированная терапия дапаглифлозином и метформином на фоне улучшения показателей метаболического здоровья способствовала улучшению показателей углеводного обмена: снижению уровня глюкозы плазмы натощак ( $p=0,04$ ) и HbA1c.
  6. Отмечено статистически значимое снижение уровней общего холестерина и ЛПНП как в группе, получавшей статины в дополнение к комбинированной терапии метформин+дапаглифлозин, так и без статинов.
  7. Выявлена отрицательная корреляция уровня адипонектина с уровнем глюкозы плазмы натощак ( $p=0,02$ ), что свидетельствует о положительном влиянии данного основного маркера метаболического здоровья на контроль углеводного обмена.

**ГЛАВА 5.**  
**ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ДИССЕРТАЦИОННОГО**  
**ИССЛЕДОВАНИЯ**

Ожирение сопутствует 85% случаям сахарного диабета 2 типа. Жировая ткань представляет собой наиболее крупный эндокринный орган в теле человека, а также является основным источником питательных веществ и

энергии. Известно, что ожирение является основным фактором риска развития ряда неинфекционных заболеваний, таких как сердечно-сосудистые заболевания, диабет 2 типа, гипертония, ишемическая болезнь сердца или некоторые виды рака. По данным ВОЗ, избыточный вес и ожирение являются причиной 44% случаев сахарного диабета, 23% пациентов с ишемической болезнью сердца и примерно 7-41% некоторых видов рака. Из этих заболеваний сахарный диабет 2 типа наиболее тесно связан с ожирением, и ожидается, что распространенность диабета, связанного с ожирением, удвоится до 300 миллионов к 2025 году. Следовательно, ожирение сегодня, по данным ВОЗ, является крупнейшей глобальной хронической проблемой здравоохранения, и оно становится более серьезной проблемой мирового здравоохранения, чем недоедание. Если эта тенденция сохранится, то к 2030 году 60% населения земного шара будет страдать избыточным весом или ожирением. Накопление избыточного количества жира в организме вызывает целый ряд метаболических нарушений и заболеваний, включая резистентность к инсулину, атерогенную дислипидемию (высокие концентрации триглицеридов в плазме крови и низкие концентрации холестерина ЛПВП в плазме крови), неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП), дисфункцию бета-клеток, преддиабет и сахарный диабет 2 типа. В целом, прогрессирующее увеличение индекса массы тела (ИМТ), который обеспечивает индекс ожирения, связано с прогрессирующим увеличением риска развития сахарного диабета 2 типа (Colditz et al., 1995). Согласно последним данным литературы, изучение эндокринной активности жировой ткани, как органа, с выраженной секреторной способностью может стать ключом для создания новой парадигмы управления метаболическим здоровьем через влияние на липотоксичность. Увеличение массы жировой ткани и нарушение ее эндокринной функции приводит к переизбытку липидов и хроническому вялотекущему воспалению посредством изменения секреции адипокинов и других цитокинов. Кроме того, повышенные уровни СЖК могут

способствовать эктопии жира и его появлению в печени и скелетных мышцах, что приводит к митохондриальной дисфункции и нарушению чувствительности к инсулину в тканях. Равным образом, повышенные уровни глюкозы усугубляют инсулинорезистентность и, как следствие, дисфункцию жировой ткани, образуя замкнутый круг [56, 72]. Sims и соавт. [88] данное состояние было названо «diabesity», дословно – диаожирение. Этим обусловлена необходимость воздействия проводимой терапии сахарного диабета 2 типа и ожирения на сочетание данных состояний – инсулинорезистентности, липотоксичности и глюкозотоксичности.

### 5.1. Обсуждение дизайна исследования

В данной научной работе проведена комплексная оценка влияния комбинированной терапии дапаглифлозином и метформином, объединяющей две стратегии сахароснижающей терапии у пациентов, страдающих сахарным диабетом 2 типа и ожирением, не только на углеводный обмен, но также метаболизм жира. Установлено, что комплексная терапия глюко- и липотоксичности дапаглифлозин+метформин сопровождается достоверным улучшением показателей углеводного обмена, а также улучшением показателей метболического здоровья и липидного обмена. При оценке эффективности лечения в коррекции глюкозотоксичности и липотоксичности у пациентов с СД2 и ожирением при исследовании жирового метаболизма и его динамики в работе использована комплексная оценка его параметров. В качестве основных параметров жирового метаболизма рассматриваются масса жировой ткани и площадь висцерального жира по данным биоимпедансного сканирования состава тела, масса тела, ИМТ, адипокиновый статус, кроме этого, изучались показатели мышечной массы, активной массы клеток, фазового угла, параметры липидограммы, коэффициент атерогенности и маркеры атеросклероза. Коррекция липотоксичности относится к негликемическим эффектам

сахароснижающей терапии. Однако это разделение относительно условно, так как глюкозотоксичность и липотоксичность в одинаковой степени ассоциированы с состоянием инсулинорезистентности, лежащим в основе патогенеза сахарного диабета 2 типа, как было отмечено выше. Таким образом, нами получены данные о наличии у обследованных пациентов с СД2 не только нарушений углеводного обмена, но и жирового. В нашей работе мы хотели исследовать взаимосвязь между маркерами ожирения и диабета (с акцентом на адипокины), которые широко не используются в клинической практике, в группе людей имеющих и СД2, и ожирение, а также выяснить возможность более эффективного управления диабетом при воздействии на метаболизм жира.

Добавление к терапии современного сахароснижающего препарата дапаглифлозина привело к развитию выраженных положительных эффектов на жировой обмен. Снижение массы тела, уменьшение массы жировой ткани и площади висцерального жира по данным биоимпедансного сканирования состава тела коррелировало со снижением уровня лептина.

Лептин — это белковый гормон, основной биологической функцией которого является регуляция аппетита и обеспечение баланса поступления и затраты энергии. Лептин участвует в патогенезе ожирения и сахарного диабета 2 типа, по данным литературы играя одну из ключевых ролей в развитии инсулинорезистентности [147]. Наши результаты также подтверждают, что у людей с МНО уровни лептина являются повышенными. Лептин, который секретируется жировой тканью, играет важную роль в контроле запасов жира в организме посредством скоординированной регуляции аппетита, обмена веществ и энергетического баланса организма [147, 148]. Повышенный уровень циркулирующего лептина типичен при ожирении и независимо связан с риском сердечно-сосудистых заболеваний у людей [148].

Параллельно этим результатам было зафиксировано увеличение уровня адипонектина и иризина.

Адипонектин трактуется по данным современной литературы как интегратор и главный маркер метаболического здоровья, продуцируемый жировой тканью, основной функцией которого является профилактика развития сахарного диабета и атеросклероза. Снижение его уровня может приводить к развитию СД2, ожирения и сердечно-сосудистых заболеваний. Адипонектин реализует свою функцию путем регуляции чувствительности тканей к инсулину, а также принимая участие в липидном обмене. Как и в результатах, представленных Aguilar-Salinas et al. и Liu et al., по результатам наших наблюдений при МНО наблюдались более низкие уровни адипонектина [249, 250]. По мере нормализации метаболического статуса наших пациентов, наблюдалось повышение уровней адипонектина, что свидетельствует о переходе МНО в МЗО. Упомянутые выше исследования подтвердили взаимосвязь между адипонектином и метаболически здоровым фенотипом ожирения – более высокие уровни адипонектина по-прежнему связаны метаболически нормальным статусом. Это связано с тем, что адипонектин играет значительную защитную роль в патогенезе расстройств, связанных с ожирением [125]. Кроме того, гипoadипонектинемия является предиктором развития артериальной гипертензии и фактором риска развития атеросклероза [124, 251].

Иризин – цитокин, секретируемый во время интенсивной нагрузки скелетными мышцами и бурой жировой тканью, который способен увеличивать расход энергии, стимулируя превращение белой жировой ткани в бурую и бежевую. Эта жировая ткань содержит большее число митохондрий, а потому окислительные процессы и термогенез в ней проходят с большей скоростью. Увеличение уровней адипонектина и иризина, зафиксированное у пациентов нашем исследовании коррелировало не только с уменьшением количества жировой ткани, но также с достоверным увеличением массы скелетной-мускулатуры. Эти результаты могут подразумевать ремоделирование жировой ткани – немаловажный процесс, играющий роль в нейтрализации липотоксичности.

Также важно обратить внимание на интерлейкин-6 –плейотропный цитокин, принимающий непосредственное участие в регуляции иммунного ответа, интенсивности степени воспаления и других процессах, в том числе в развитии инсулинорезистентности. Известно, что ожирение неизменно сопровождается развитием хронического вялотекущего воспаления, которое связывает ожирение и его осложнения, в том числе СД2. Липотоксичность, развивающаяся при ожирении, характеризуется избытком свободных жирных кислот (СЖК), триглицеридов и т.д. в крови. Эти вещества активизируют толл-подобные рецепторы врожденного иммунитета, в результате чего происходит стимуляция секреции провоспалительных цитокинов (фактора некроза альфа, интерлейкинов), гибель  $\beta$ -клеток поджелудочной железы и развитие инсулинорезистентности. В литературе в данное время имеются убедительные клинические данные, свидетельствующие о взаимосвязи ожирения и воспаления. Согласно этим данным, именно хроническое вялотекущее воспаление является ключевым фактором, лежащим в основе перехода от «метаболически здорового» ожирения к «метаболически нездоровому» ожирению. МЗО и МНО незначительно различаются по выраженности хронического воспаления и инсулинорезистентности. Наше исследование показало, что при нормализации метаболизма жира выраженность воспаления (оценка проводилась по уровням ИЛ-6) снижалась. Интересно, что Marques-Vidal и соавт. обнаружили, что у индивидуумов с МЗО уровни высокочувствительного С-реактивного белка были ниже, чем у МНО [252].

Также многие данные свидетельствуют о непосредственной взаимосвязи компонентов системы ИЛ-6 и атеросклероза. Именно поэтому в данном исследовании уровни этих цитокинов были исследованы вместе с биомаркерами СД2 и атеросклероза и ожирения для определения наличия взаимосвязи между ними, а также оценки динамики этих показателей в ответ на назначение комплексной терапии.

Данные, имеющиеся в литературе в настоящее время, соответствуют

результатам нашего исследования: была выявлена взаимосвязь высоких уровней лептина и ГПН, общего холестерина, ЛПНП и КА. Адипонектин имел обратную корреляцию с уровнем ГПН, а также КА. Следовательно, выявление высоких уровней лептина и сниженных уровней адипонектина у лиц, страдающих СД, указывает на необходимость принятия более эффективных мер для профилактики ССС.

## 5.2. Обсуждение результатов влияния дапаглифлозина на углеводный и жировой обмен

Наше исследование показало, что комплексная терапия метформином и дапаглифлозином у пациентов с СД2 была связана не только с улучшением контроля углеводного обмена, но также с улучшением показателей метаболического здоровья и липидного обмена.

Известно, что ожирение ассоциировано с артериальной гипертензией, снижением чувствительности к инсулину и дислипидемией с последующим развитием сердечно-сосудистых событий. Обращает внимание то, что ССС занимают лидирующие строчки в структуре смертности пациентов с сахарным диабетом 2 типа и в структуре общей смертности пациентов. Таким образом, снижение веса при СД является немедикаментозным методом лечения, а потому этот плеiotропный эффект у сахароснижающих препаратов, является желательным при выборе терапии. Ингибиторы НГЛТ-2 соответствуют данным характеристикам, а потому рекомендовать их пациентам с СД2 и ожирением желательно. При проведении мероприятий по снижению массы тела важно обращать внимание на композитный состав тела: вес должен убывать за счет жировой ткани при сохранении мышечной. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что дапаглифлозин в условиях клинических исследований способствовал убывания площади жировой ткани под контролем биоимпедансного сканирования состава тела, что также сопровождалось увеличением уровня адипонектина, а в одном из

исследований так же были получены данные о параллельном снижении иризина. Исследование при участии 50 пациентов с СД2 и повышенной массой тела без ожирения выявило уменьшение массы тела и содержания жира по данным компьютерной томографии (КТ), а также снижение степени эктопии жира, при сохранении объема скелетной мускулатуры. По результатам нашего исследования снижение массы жировой ткани также коррелировало с увеличением уровня адипонектина, однако иризин в данном случае также повышался [253]. Роль иризина в патогенезе СД все еще требует дальнейшего изучения ввиду недостаточной освещенности в литературе.

Нормализация жирового обмена может повлиять на другие сопутствующие СД 2 типа состояния, такие как дислипидемия, жировая инфильтрация печени и гипертония.

Таким образом, добавление к метформину дапаглифлозина по результатам данного исследования сопровождалось нормализацией показателей углеводного обмена и выраженной положительной динамикой антропометрических показателей (снижение массы тела, ИМТ, ОТ) в сочетании с положительной динамикой маркеров, отражающих состояние жирового обмена. Обращает внимание адипонектин, который по данным литературы является интегратором и маркером метаболического здоровья. Было обнаружено статистически значимое увеличение его уровня в плазме крови на фоне терапии дапаглифлозином, коррелировавшее с положительной динамикой массы тела, окружности талии и других показателей метаболического здоровья на фоне терапии. В настоящее время эта работа продолжается с целью более углубленного изучения полученных результатов.

### **5.3. Ограничения исследования**

Ограничением данного исследования являлось отсутствие группы контроля. В качестве контроля были использованы результаты лабораторного и

инструментального обследования пациентов до добавления дапаглифлозина к исходно проводившейся терапии метформином. Это было обусловлено ограниченным количеством пациентов, принимавших участие в исследовании. Первоочередным и наиболее важным фактором, ставшим причиной лимитированного количества участников и затруднившим их отбор, являлась эпидемиологическая ситуация в связи с распространением инфекции SARS-CoV-2 (также известной, как новая коронавирусная инфекция) во время проведения исследования. Для более точной оценки влияния дапаглифлозина на метаболизм жира и липидный обмен необходимо дальнейшее исследование с включением группы контроля, что исходно не было предусмотрено дизайном исследования. Таким образом, в будущем представляется интересным продолжение данной работы с получением отдаленных результатов (через 3, 5, 10 лет и т.д.).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Применение дапаглифлозина можно рассмотреть у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением с целью достижения нормализации нарушений метаболизма жира.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ - артериальная гипертензия

аГПП-1 - агонисты глюкагоноподобного пептида-1

АД - артериальное давление

АТФ – аденозинтрифосфат

АКМ – активная клеточная масса

БелЖТ - белая жировая ткань

БурЖТ - бурая жировая ткань

ВЖТ - висцеральная жировая ткань  
ВОЗ - Всемирная организация здравоохранения  
ГПН - глюкоза плазмы натощак  
ГПП-1 - глюкагоноподобный пептид-1  
ДАД - диастолическое артериальное давление  
ЖТ - жировая ткань  
ИБС - ишемическая болезнь сердца  
ИЛ - интерлейкин  
ИМТ - индекс массы тела  
иНГЛТ2 - ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа  
ИР - инсулинорезистентность  
КТ - компьютерная томография  
ЛПВП - липопротеины высокой плотности  
ЛПНП - липопротеины низкой плотности  
МЗО - метаболически здоровое ожирение  
МНО - метаболически нездоровое ожирение  
МРТ - магнитно-резонансная томография  
МС - метаболический синдром  
МСКТ - мультиспиральная компьютерная томография  
МТ - масса тела  
НАЖБП - неалкогольная жировая болезнь печени  
НГЛТ-2 - натрий-глюкозный котранспортер 2 типа  
ОБ - объем бедер  
ОТ - объем талии  
ОЦК - объем циркулирующей крови  
ПЖТ - подкожная жировая ткань  
ПСМ - препараты сульфонилмочевины  
РНК - рибонуклеиновая кислота  
САД - систолическое артериальное давление  
СД2 - сахарный диабет 2 типа

СЖК - свободные жирные кислоты  
СРБ - С-реактивный белок  
ССО - сердечно-сосудистые осложнения  
ССЗ - сердечно-сосудистые заболевания  
ССС - сердечно-сосудистые события  
ТГ - триглицериды  
УЗИ - ультразвуковое исследование  
ФНО-альфа - фактор некроза опухоли-альфа  
ФРСД - Федеральный регистр сахарного диабета  
ФУ – фазовый угол  
ХС - холестерин  
ХСН - хроническая сердечная недостаточность  
цАМФ - циклическая аденозинмонофосфорная кислота  
ЭЖТ - эктопическая жировая ткань  
COVID-19 - коронавирусная инфекция 2019 года  
МАСЕ - major adverse cardiovascular events  
HbA1c - гликозилированный (гликированный) гемоглобин  
НОМА-IR - homeostasis model assessment of insulin resistance  
IDF - Международная диабетическая федерация  
сЛПНП - малая атерогенная субъединица липопротеинов низкой плотности

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК НАУЧНОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. IDF Diabetes Atlas, 10th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2021. <https://diabetesatlas.org/>
2. World Health Organization Diabetes Fact Sheets, 2022. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
3. Zinman B., Wanner C., Lachin J.M., Fitchett D., Bluhmki E., Hantel S., et al. on behalf of the EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin,

- cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015. 373: 2117-28. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720
4. Zelniker T.A., Wiviott S.D., Raz I., Im K., Goodrich E.L., Bonaca M.P., et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet*. 2019. 393(10166): 31-39. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32590-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32590-X)
  5. Wiviott S.D., Raz I., Bonaca M.P., Mosenzon O., Kato E.T., Cahn A., et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes // *N Engl J Med*. 2019. 380(4): 347-357. DOI: 10.1056/NEJMoa1812389
  6. Wilding J., Bailey C., Rigney U., Blak B. Glycated hemoglobin, body weight and blood pressure in type 2 diabetes patients initiating dapagliflozin treatment in primary care: a retrospective study. *Diabetes Ther*. 2016; 7: 695–711. <https://doi.org/10.1007/s13300-016-0193-8>
  7. Mikhail N. Place of sodium-glucose co-transporter type 2 inhibitors for treatment of type 2 diabetes. *World J Diabetes* 2014; 5(6): 854-859. PMID: 25512787 DOI: 10.4239/wjd.v5.i6.854
  8. Report CMaMW. Prevalence of overweight and obesity among adults with diagnosed diabetes --- united states, 1988–1994 and 1999–2002. 2004. 53(45): 1066–1068. <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5345a2.htm>
  9. Edwards C.M. Prediabetes: A Worldwide Epidemic / C.M. Edwards, K. Cusi // *Endocrinology and metabolism clinics of North America..*- 2016.- Vol.45.- № 4.- P.751-764.
  10. Obesity: guidance on the prevention, identification, assessment and management of overweight and obesity in adults and children: quick reference guide 1: for local authorities, schools and early years providers, workplaces and the public. London: National Institute for Health and Clinical Excellence, 2006.

11. Scheerer M.F., Rist R., Proske O., Meng A., Kostev K. Changes in HbA1c, body weight, and systolic blood pressure in type 2 diabetes patients initiating dapagliflozin therapy: a primary care database study. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2016; 9: 337–345.  
<https://doi.org/10.2147/DMSO.S116243>
12. Bolinder J., Ljunggren Ö., Kullberg J., Johansson L., Wilding J., Langkilde A.M., et al. 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; 97(3): 1020–1031. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2260>
13. Blonde L., Stenlöf K., Fung A., Xie J., Canovatchel W., Meininger G. Effects of canagliflozin on body weight and body composition in patients with type 2 diabetes over 104 weeks. *Postgrad Med.* 2016; 128(4): 371–380. <https://doi.org/10.1080/00325481.2016.1169894>
14. Bolinder J., Ljunggren Ö., Kullberg J., Johansson L., Wilding J., Langkilde A.M., et al. 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; 97(3): 1020–1031. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2260>
15. Amerta Ghosh, Koel Dutta, Surya Prakash Bhatt, Ritesh Gupta, Kanika Tyagi, Irshad Ahmad Ansari, Vasantha Kumar Venugopal, Harsh Mahajan, Ravindra Mohan Pandey, Shivam Pandey, Anoop Misra, 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*, Volume 107, Issue 6, June 2022, Pages e2267–e2275, <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac138>
16. Yamakage H, Tanaka M, Inoue T, Odori S, Kusakabe T, Satoh-Asahara N. Effects of dapagliflozin on the serum levels of fibroblast growth factor 21 and myokines and muscle mass in Japanese patients with type 2 diabetes: A randomized, controlled trial. *J Diabetes Investig.* 2020 May;11(3):653-661.

doi: 10.1111/jdi.13179. Epub 2019 Dec 10. PMID: 31721467; PMCID: PMC7232283.

17. Redmon J.B., Bertoni A.G., Connelly S., Feeney P.A., Glasser S.P., Glick H., et al. Effect of the look AHEAD study intervention on medication use and related cost to treat cardiovascular disease risk factors in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2010;33(6): 1153–1158.
18. Goring S., Hawkins N., Wygant G., Roudaut M., Townsend R., Wood I., Barnett A.H. Dapagliflozin compared with other oral anti-diabetes treatments when added to metformin monotherapy: a systematic review and network meta-analysis. *Diabetes ObesMetab*. 2014 May;16(5):433-42.
19. Sugiyama S, Jinnouchi H, Kurinami N, Hieshima K, Yoshida A, Jinnouchi K, Nishimura H, Suzuki T, Miyamoto F, Kajiwara K, Jinnouchi T. Dapagliflozin Reduces Fat Mass without Affecting Muscle Mass in Type 2 Diabetes. *J Atheroscler Thromb*. 2018 Jun 1;25(6):467-476. doi: 10.5551/jat.40873. Epub 2017 Dec 8. PMID: 29225209; PMCID: PMC6005223.
20. Wolf, V.L.W., Breder, I., de Carvalho, L.S.F. *et al*. Dapagliflozin increases the lean-to total mass ratio in type 2 diabetes mellitus. *Nutr. Diabetes* **11**, 17 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41387-021-00160-5>
21. Merovci S.-H.C., Daniele G., Eldor R., Fiorentino T.V., Tripathy D., et al. Dapagliflozin improves muscle insulin sensitivity but enhances endogenous glucose production. *J Clin Invest*. 2014;124(2):509–514.
22. Obata K.N., Kubota T., Iwamoto M., Sato H., Sakurai Y., et al. Tofogliflozin improves insulin resistance in skeletal muscle and accelerates lipolysis in adipose tissue in male mice. *Endocrinology*. 2016;157(3):1029–1042.
23. Анциферов М. Б. и др. Влияние ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа дапаглифлозина на показатели общей смертности больных сахарным диабетом 2 типа (исследование

- CARDIA-MOS, Москва) // Сахарный диабет. 2022. Т. 25, № 5. С. 439-448. doi:10.14341/DM12929
24. John Elflein, Diabetes - Statistics & Facts, Health & Pharmaceuticals , Sep 12, 2019, <https://www.statista.com/topics/1723/diabetes/>
25. Kaiser, A. B. Global Prevalence of Type 2 Diabetes over the Next Ten Years (2018-2028) / A. B. Kaiser, N. Zhang, W.V.D. Pluijm // Diabetes 2018 Jul; 67(Supplement 1): -).
26. Дедов, И. И. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, О. К. Викулова [и др.] // Сахарный диабет. - 2018. - №21(3). - С. 144-159
27. Шестакова, М. В. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: что изменилось за последнее десятилетие? / М. В. Шестакова, О. К. Викулова. А. В. Железнякова [и др.] // Терапевтический архив. - 2019. -№10(91). - С. 4 -13.
28. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный диабет*. 2016;19(2):104-112. <https://doi.org/10.14341/DM2004116-17>
29. 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;26(2):104-123. <https://doi.org/10.14341/DM13035>
30. Williams R, Karuranga S, Malanda B, Saeedi P, Basit A, Besançon S, Bommer C, Esteghamati A, Ogurtsova K, Zhang P, Colagiuri S. Global and regional estimates and projections of diabetes-related health expenditure:

- Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020 Apr;162:108072. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108072. Epub 2020 Feb 13. PMID: 32061820.
31. GBD 2021 Diabetes Collaborators. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet.* 2023 Jul 15;402(10397):203-234. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01301-6. Epub 2023 Jun 22. Erratum in: *Lancet.* 2023 Sep 30;402(10408):1132. PMID: 37356446; PMCID: PMC10364581.
32. World Health Organization **Obesity and overweight** Fact Sheets, 2021. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
33. Алфёрова В. И., Мустафина С. В. Распространённость ожирения во взрослой популяции Российской Федерации (обзор литературы) // Ожирение и метаболизм. — 2022. — № 1. — С. 96—105.
34. International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank, 2020.
35. Tremmel M, Gerdtham UG, Nilsson PM, Saha S. Economic Burden of Obesity: A Systematic Literature Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2017 Apr 19;14(4):435. doi: 10.3390/ijerph14040435. PMID: 28422077; PMCID: PMC5409636.
36. Бойцов С.А., Драпкина О.М., Шляхто Е.В., Конради А.О., Баланова Ю.А., Жернакова Ю.В., Метельская В.А., Ощепкова Е.В., Ротарь О.П., Шальнова С.А. Исследование ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации). Десять лет спустя. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2021;20(5):3007. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-3007>
37. Борьба с ожирением как фокус развития здравоохранения. *Ожирение и метаболизм.* 2022;19(1):4-6. <https://doi.org/10.14341/omet12865>

38. Tam BT, Morais JA, Santosa S. Obesity and ageing: Two sides of the same coin. *Obes Rev.* 2020 Apr;21(4):e12991. doi: 10.1111/obr.12991. Epub 2020 Feb 5. PMID: 32020741.
39. Jung SM, Sanchez-Gurmaches J, Guertin DA. Brown Adipose Tissue Development and Metabolism. *Handb Exp Pharmacol.* 2019;251:3-36. doi: 10.1007/164\_2018\_168. PMID: 30203328; PMCID: PMC7330484.
40. Moonen, M.P. Human brown adipose tissue: Underestimated target in metabolic disease? / M.P. Moonen, E.B. Nascimento, W.D. van Marken Lichtenbelt // *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids.* – 2019. – Vol. 1864. – № 1. – P. 104–112.
41. Brown Adipose Tissue Activation Is Linked to Distinct Systemic Effects on Lipid Metabolism in Humans / M. Chondronikola, E. Volpi, E. Børsheim [et al.] // *Cell Metab.* – 2016. – Vol. 23. – № 6. – P. 1200–1206.
42. High incidence of metabolically active brown adipose tissue in healthy adult humans: effects of cold exposure and adiposity / M. Saito, Y. Okamatsu-Ogura, M. Matsushita [et al.] // *Diabetes.* – 2009. – Vol. 58. – № 7. – P. 1526–1531.
43. Brown and Beige Adipose Tissue and Aging / E. Zoico, S. Rubele, A. De Caro [et al.] // *Front Endocrinol (Lausanne).* – 2019. – Vol. 10. – P. 1–10.
44. Cheng L, Wang J, Dai H, Duan Y, An Y, Shi L, Lv Y, Li H, Wang C, Ma Q, Li Y, Li P, Du H, Zhao B. Brown and beige adipose tissue: a novel therapeutic strategy for obesity and type 2 diabetes mellitus. *Adipocyte.* 2021 Dec;10(1):48-65. doi: 10.1080/21623945.2020.1870060. PMID: 33403891; PMCID: PMC7801117.
45. World Gastroenterology Organisation global guideline: obesity / World Gastroenterology Organisation (WGO). – 2011. URL: <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/obesity> (дата обращения 05.04.2022).

46. Брель, Н.К. Достоинства и ограничения различных методов диагностики висцерального ожирения / Н.К. Брель, А.Н. Коков, О.В. Груздева // Ожирение и метаболизм. – 2018. – Т.15. – №. 4 – С. 3–8.
47. Relationship between adiposity and body size reveals limitations of BMI / A.M. Nevill, A.D. Stewart, T. Olds [et al.] // Am J Phys Anthropol. – 2006. – Vol. 129. – №1. – P.151–156
48. Prospective Studies Collaboration; Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, Halsey J, Qizilbash N, Collins R, Peto R. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. Lancet. 2009 Mar 28;373(9669):1083-96. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60318-4. Epub 2009 Mar 18. PMID: 19299006; PMCID: PMC2662372.
49. Body mass index classification misses subjects with increased cardiometabolic risk factors related to elevated adiposity / J. Gómez-Ambrosi, C. Silva, J.C. Galofré [et al.] // Int J Obes. – 2012. – Vol. 36. – №2. – P. 286–294.
50. Kiess W, Petzold S, Topfer M, et al. Adipocytes and adipose tissue. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2008;22:135–53.
51. Bhaskaran K, Dos-Santos-Silva I, Leon DA, Douglas IJ, Smeeth L. Association of BMI with overall and cause-specific mortality: a population-based cohort study of 3·6 million adults in the UK. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018 Dec;6(12):944-953. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30288-2. Epub 2018 Oct 30. PMID: 30389323; PMCID: PMC6249991.
52. Prospective Studies Collaboration; Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, Halsey J, Qizilbash N, Collins R, Peto R. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. Lancet. 2009 Mar 28;373(9669):1083-96. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60318-4. Epub 2009 Mar 18. PMID: 19299006; PMCID: PMC2662372.

53. Balistreri CR, Caruso C, Candore G. The role of adipose tissue and adipokines in obesity-related inflammatory diseases. *Mediators Inflamm.* 2010;2010:802078. doi: 10.1155/2010/802078. Epub 2010 Jul 1. PMID: 20671929; PMCID: PMC2910551.
54. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2005 May;115(5):911-9; quiz 920. doi: 10.1016/j.jaci.2005.02.023. PMID: 15867843.
55. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Тыщенко И.А., Горбачева Е.Е. Эктопические жировые отложения как фактор сердечно-сосудистого риска у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. *Клиническая медицина.* 2020;98(11-12):759-765. <https://doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-11-12-759-765>
56. Snel M, Jonker JT, Schoones J, Lamb H, de Roos A, Pijl H, Smit JW, Meinders AE, Jazet IM. Ectopic fat and insulin resistance: pathophysiology and effect of diet and lifestyle interventions. *Int J Endocrinol.* 2012;2012:983814. doi: 10.1155/2012/983814. Epub 2012 May 24. PMID: 22675355; PMCID: PMC3366269.
57. Association of Increased Epicardial Adipose Tissue Thickness With Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With Atrial Fibrillation / C.Y. Chu, W.H. Lee, P.C. Hsu [et al.] // *Medicine (Baltimore).* – 2016. – Vol. 95. – № 11.
58. Bays, H. E. Adiposopathy is "sick fat" a cardiovascular disease? / H. E. Bays / *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011 Jun. Vol. 57, N 25. P. 2461-2473.
59. Ballestri S, Zona S, Targher G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with an almost twofold increased risk of incident type 2 diabetes and metabolic syndrome. Evidence from a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2016;31:936-44.

60. Fukuda T, Hamaguchi M, Kojima T, et al. The impact of non-alcoholic fatty liver disease on incident type 2 diabetes mellitus in non-overweight individuals. *Liver Int.* 2016;36:275-83.
61. Kashiwagi-Takayama, R., Kozawa, J., Hosokawa, Y. *et al.* Myocardial fat accumulation is associated with cardiac dysfunction in patients with type 2 diabetes, especially in elderly or female patients: a retrospective observational study. *Cardiovasc Diabetol* **22**, 48 (2023).  
<https://doi.org/10.1186/s12933-023-01782-y>
62. Neeland IJ, Ross R, Després JP, Matsuzawa Y, Yamashita S, Shai I, Seidell J, Magni P, Santos RD, Arsenault B, Cuevas A, Hu FB, Griffin B, Zambon A, Barter P, Fruchart JC, Eckel RH; International Atherosclerosis Society; International Chair on Cardiometabolic Risk Working Group on Visceral Obesity. Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019 Sep;7(9):715-725. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30084-1. Epub 2019 Jul 10. PMID: 31301983.
63. García-Ruiz I, Solís-Muñoz P, Fernández-Moreira D, Grau M, Muñoz-Yagüe MT, Solís-Herruzo JA. Omentectomy Prevents Metabolic Syndrome By Reducing Appetite and Body Weight In A Diet-Induced Obesity Rat Model. *Sci Rep.* 2018 Jan 24;8(1):1540. doi: 10.1038/s41598-018-19973-z. PMID: 29367725; PMCID: PMC5784083.
64. von Krüchten R, Lorbeer R, Müller-Peltzer K, Rospleszcz S, Storz C, Askani E, Kulka C, Schuppert C, Rathmann W, Peters A, Bamberg F, Schlett CL, Mujaj B. Association between Adipose Tissue Depots and Dyslipidemia: The KORA-MRI Population-Based Study. *Nutrients.* 2022 Feb 14;14(4):797. doi: 10.3390/nu14040797. PMID: 35215449; PMCID: PMC8879798.
65. Sommer I, Teufer B, Szelag M, Nussbaumer-Streit B, Titscher V, Klerings I, Gartlehner G. The performance of anthropometric tools to determine obesity: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2020 Jul

- 29;10(1):12699. doi: 10.1038/s41598-020-69498-7. PMID: 32728050; PMCID: PMC7391719.
66. Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г. Методы оценки висцерального ожирения в клинической практике // РКЖ. 2016. №4 (132). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/metody-otsenki-vistseralnogo-ozhireniya-v-klinicheskoy-praktike>
67. Yumuk V, Tsigos C, Fried M, Schindler K, Busetto L, Micic D, Toplak H; Obesity Management Task Force of the European Association for the Study of Obesity. European Guidelines for Obesity Management in Adults. *Obes Facts*. 2015;8(6):402-24. doi: 10.1159/000442721. Epub 2015 Dec 5. Erratum in: *Obes Facts*. 2016;9(1):64. PMID: 26641646; PMCID: PMC5644856.
68. Дедов И.И., Мокрышева Н.Г., Мельниченко Г.А., Трошина Е.А., Мазурина Н.В., Ершова Е.В., Комшилова К.А., Андреева Е.Н., Анциферов М.Б., Бирюкова Е.В., Бордан Н.С., Вагапова Г.Р., Волкова А.Р., Волкова Н.И., Волынкина А.П., Дзгоева Ф.Х., Киселева Т.П., Неймарк А.Е., Романцова Т.И., Рюткина Л.А., Суплотова Л.А., Халимов Ю.Ш., Яшков Ю.И. Ожирение. Клинические рекомендации. *Consilium Medicum*. 2021; 23 (4): 311–325. DOI: 10.26442/20751753.2021.4.200832
69. Российское кардиологическое общество: Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний (национальные клинические рекомендации), 2017
70. "Waist Circumference and Waist–Hip Ratio, Report of a WHO Expert Consultation" World Health Organization. 8–11 December 2008. Retrieved March 21, 2012.
71. Van der Kooy K, Seidell JC. Techniques for the measurement of visceral fat: a practical guide. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1993;17:187–196
72. Chen Y, He D, Yang T, Zhou H, Xiang S, Shen L, Wen J, Chen S, Peng S, Gan Y. Relationship between body composition indicators and risk of type

- 2 diabetes mellitus in Chinese adults. *BMC Public Health*. 2020 Apr 6;20(1):452. doi: 10.1186/s12889-020-08552-5. PMID: 32252701; PMCID: PMC7137510.
73. Tohidi M, Akbarzadeh S, Larijani B, Kalantarhormozi M, Ostovar A, Assadi M, Vahdat K, Farrokhnia M, Sanjdideh Z, Amirinejad R, Nabipour I. Omentin-1, visfatin and adiponectin levels in relation to bone mineral density in Iranian postmenopausal women. *Bone*. 2012 Nov;51(5):876-81. doi: 10.1016/j.bone.2012.08.117. Epub 2012 Aug 19. PMID: 22971441.
74. Николаев Д. В., Смирнов А. В., Бобринская И. Г., Руднев С. Г. Биоимпедансный анализ состава тела человека. М.: Наука, 2009. 392 с.
75. Huang Y, Mahley RW. Apolipoprotein E: structure and function in lipid metabolism, neurobiology, and Alzheimer's diseases. *Neurobiol Dis*. 2014 Dec;72 Pt A:3-12. doi: 10.1016/j.nbd.2014.08.025. Epub 2014 Aug 27. PMID: 25173806; PMCID: PMC4253862.
76. Plau J, Golczak M, Paik J, Calderon RM, Blaner WS. Retinol-binding protein 2 (RBP2): More than just dietary retinoid uptake. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*. 2022 Aug;1867(8):159179. doi: 10.1016/j.bbalip.2022.159179. Epub 2022 May 6. PMID: 35533980; PMCID: PMC9191623.
77. Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. *Front Immunol*. 2018 Apr 13;9:754. doi: 10.3389/fimmu.2018.00754. PMID: 29706967; PMCID: PMC5908901.
78. Sethi JK, Hotamisligil GS. Metabolic Messengers: tumour necrosis factor. *Nat Metab*. 2021 Oct;3(10):1302-1312. doi: 10.1038/s42255-021-00470-z. Epub 2021 Oct 14. PMID: 34650277.
79. Zagotta I, Dimova EY, Debatin KM, Wabitsch M, Kietzmann T, Fischer-Posovszky P. Obesity and inflammation: reduced cytokine expression due to resveratrol in a human in vitro model of inflamed adipose tissue. *Front Pharmacol*. 2015 Apr 14;6:79. doi: 10.3389/fphar.2015.00079. PMID: 25926797; PMCID: PMC4396198.

80. Tsatsoulis A, Paschou SA. Metabolically Healthy Obesity: Criteria, Epidemiology, Controversies, and Consequences. *Curr Obes Rep.* 2020 Jun;9(2):109-120. doi: 10.1007/s13679-020-00375-0. PMID: 32301039.
81. Bluher, M. Metabolically Healthy Obesity / M. Bluher // *Endocr. Rev.* 2020 May. Vol. 41, N 3. Art. bnaa004.
82. Metabolically healthy versus metabolically unhealthy obesity / C. Iacobini [et al.] // *Metabolism.* 2019 Mar. Vol. 92. P. 51-60.
83. Britton KA, Fox CS. Ectopic fat depots and cardiovascular disease. *Circulation.* 2011 Dec 13;124(24):e837-41. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.077602. PMID: 22156000.
84. Yorgun H, Canpolat U, Hazırolan T, Ateş AH, Sunman H, Dural M, Şahiner L, Kaya EB, Aytemir K, Tokgözoğlu L, Kabakçı G, Oto A. Increased epicardial fat tissue is a marker of metabolic syndrome in adult patients. *Int J Cardiol.* 2013 May 10;165(2):308-13. doi: 10.1016/j.ijcard.2011.08.067. Epub 2011 Sep 16. PMID: 21925747.
85. Smith, G. I. Metabolically healthy obesity: facts and fantasies / G. I. Smith, B. Mittendorfer, S. Klein // *J. Clin. Invest.* 2019 Oct. Vol. 129, N 10. P. 3978-3989.
86. Adipose tissue dysregulation and metabolic consequences in childhood and adolescent obesity: potential impact of dietary fat quality / A. M. McMorrow [et al.] // *Proc. Nutr. Soc.* 2015 Feb. Vol. 74, N 1. P. 67-82.
87. Cătoi AF, Pârvu AE, Andreicuț AD, Mironiuc A, Crăciun A, Cătoi C, Pop ID. Metabolically Healthy versus Unhealthy Morbidly Obese: Chronic Inflammation, Nitro-Oxidative Stress, and Insulin Resistance. *Nutrients.* 2018 Sep 1;10(9):1199. doi: 10.3390/nu10091199. PMID: 30200422; PMCID: PMC6164113.
88. Sims EA. Are there persons who are obese, but metabolically healthy? *Metabolism.* 2001 Dec;50(12):1499-504. doi: 10.1053/meta.2001.27213. Erratum in: *Metabolism* 2002 Apr;51(4):536. PMID: 11735101.

89. Lipsy RJ. The National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *J Manag Care Pharm.* 2003 Jan-Feb;9(1 Suppl):2-5. doi: 10.18553/jmcp.2003.9.s1.2. PMID: 14613351; PMCID: PMC10437161.
90. Rey-López JP, de Rezende LF, Pastor-Valero M, Tess BH. The prevalence of metabolically healthy obesity: a systematic review and critical evaluation of the definitions used. *Obes Rev.* 2014 Oct;15(10):781-90. doi: 10.1111/obr.12198. Epub 2014 Jul 16. PMID: 25040597.
91. Stefan N, Häring HU, Hu FB, Schulze MB. Metabolically healthy obesity: epidemiology, mechanisms, and clinical implications. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013 Oct;1(2):152-62. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70062-7. Epub 2013 Aug 30. PMID: 24622321.
92. van Vliet-Ostaptchouk JV, et al. The prevalence of metabolic syndrome and metabolically healthy obesity in Europe: a collaborative analysis of ten large cohort studies. *BMC Endocr Disord.* 2014;14:9.
93. Velho S, Paccaud F, Waeber G, Vollenweider P, Marques-Vidal P. Metabolically healthy obesity: different prevalences using different criteria. *Eur J Clin Nutr.* 2010;64(10):1043–1051. doi: 10.1038/ejcn.2010.114.
94. Lin H, Zhang L, Zheng R, Zheng Y. The prevalence, metabolic risk and effects of lifestyle intervention for metabolically healthy obesity: a systematic review and meta-analysis: a PRISMA-compliant article. *Medicine (Baltimore)* 2017;96(47):e8838. doi: 10.1097/MD.0000000000008838.
95. Goday A, et al. Prevalence and clinical characteristics of metabolically healthy obese individuals and other obese/non-obese metabolic phenotypes in a working population: results from the Icaria study. *BMC Public Health.* 2016;16:248
96. Shea JL, Randell EW, Sun G. The prevalence of metabolically healthy obese subjects defined by BMI and dual-energy X-ray

- absorptiometry. *Obesity (Silver Spring)* 2011;**19**(3):624–630.  
doi: 10.1038/oby.2010.174.
97. Phillips CM. Metabolically healthy obesity: definitions, determinants and clinical implications. *Rev Endocr Metab Disord.* 2013;**14**:219–227.
98. Araújo J, Cai J, Stevens J. Prevalence of Optimal Metabolic Health in American Adults: National Health and Nutrition Examination Survey 2009-2016. *Metab Syndr Relat Disord.* 2019;**17**:46–52.
99. Slagter SN, Corpeleijn E, van der Klauw MM, Sijtsma A, Swart-Busscher LG, Perenboom CWM, de Vries JHM, Feskens EJM, Wolffenbuttel BHR, Kromhout D, van Vliet-Ostaptchouk JV. Dietary patterns and physical activity in the metabolically (un)healthy obese: the Dutch Lifelines cohort study. *Nutr J.* 2018 Feb 12;**17**(1):18. doi: 10.1186/s12937-018-0319-0. PMID: 29433580; PMCID: PMC5809859.
100. Lin H, Zhang L, Zheng R, Zheng Y. The prevalence, metabolic risk and effects of lifestyle intervention for metabolically healthy obesity: a systematic review and meta-analysis: A PRISMA-compliant article. *Medicine (Baltimore).* 2017 Nov;**96**(47):e8838. doi: 10.1097/MD.0000000000008838. PMID: 29381992; PMCID: PMC5708991.
101. Wildman RP, Muntner P, Reynolds K, McGinn AP, Rajpathak S, Wylie-Rosett J, Sowers MR. The obese without cardiometabolic risk factor clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering: prevalence and correlates of 2 phenotypes among the US population (NHANES 1999-2004) *Arch Intern Med.* 2008;**168**:1617–1624.
102. Mathis BJ, Tanaka K, Hiramatsu Y. Factors of Obesity and Metabolically Healthy Obesity in Asia. *Medicina (Kaunas).* 2022 Sep 13;**58**(9):1271. doi: 10.3390/medicina58091271. PMID: 36143948; PMCID: PMC9500686.
103. Kruger HS, De Lange-Loots Z, Kruger IM, Pieters M. The Metabolic Profiles of Metabolically Healthy Obese and Metabolically Unhealthy

- Obese South African Adults over 10 Years. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Apr 21;19(9):5061. doi: 10.3390/ijerph19095061. PMID: 35564455; PMCID: PMC9102877.
104. Remor JM, Lopes WA, Locateli JC, Oliveira RP, Simões CF, Barrero CAL, Nardo N Jr. Prevalence of metabolically healthy obese phenotype and associated factors in South American overweight adolescents: A cross-sectional study. *Nutrition*. 2019 Apr;60:19-24. doi: 10.1016/j.nut.2018.08.017. Epub 2018 Aug 27. PMID: 30508764.
105. Caleyachetty R, Thomas GN, Toulis KA, et al. Metabolically healthy obese and incident cardiovascular disease events among 3.5 million men and women. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(12):1429–1437.
106. Feng S, Gong X, Liu H, Lu R, Duan T, Wang M, Wang J, Wang H, Chen J, Liu Y, Li C, Ma J, Wu L, Lin Y, Hou F, Zhang Y, Lu C, Yu P, Cui Z. The Diabetes Risk and Determinants of Transition from Metabolically Healthy to Unhealthy Phenotypes in 49,702 Older Adults: 4-Year Cohort Study. *Obesity (Silver Spring)* 2020;28:1141–1148.
107. Gilardini L, Zambon A, Soranna D, Croci M, Invitti C. Predictors of the transition from metabolically healthy obesity to unhealthy obesity. *Eat Weight Disord*. 2018 Dec;23(6):739-744. doi: 10.1007/s40519-018-0600-4. Epub 2018 Oct 29. PMID: 30374903.
108. Zhou Z, Macpherson J, Gray SR, Gill JMR, Welsh P, Celis-Morales C, Sattar N, Pell JP, Ho FK. Are people with metabolically healthy obesity really healthy? A prospective cohort study of 381,363 UK Biobank participants. *Diabetologia*. 2021 Sep;64(9):1963-1972. doi: 10.1007/s00125-021-05484-6. Epub 2021 Jun 10. PMID: 34109441; PMCID: PMC8382657.
109. Wei Y, Wang J, Han X, Yu C, Wang F, Yuan J, Miao X, Yao P, Wei S, Wang Y, Liang Y, Zhang X, Guo H, Zheng D, Tang Y, Yang H, He M. Metabolically healthy obesity increased diabetes incidence in a middle-aged and elderly Chinese population. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020

- Jan;36(1):e3202. doi: 10.1002/dmrr.3202. Epub 2019 Jul 18. PMID: 31291052.
110. Kim SA, Lim K, Lee JK, Kang D, Shin S. Metabolically healthy obesity and the risk of all-cause and cardiovascular disease mortality in a Korean population: a prospective cohort study. *BMJ Open*. 2021 Sep 6;11(9):e049063. doi: 10.1136/bmjopen-2021-049063. PMID: 34489281; PMCID: PMC8423515.
  111. Hashimoto Y, Hamaguchi M, Tanaka M, Obora A, Kojima T, Fukui M. Metabolically healthy obesity without fatty liver and risk of incident type 2 diabetes: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Obes Res Clin Pract*. 2018;12:4–15.
  112. Fingeret M, Marques-Vidal P, Vollenweider P. Incidence of type 2 diabetes, hypertension, and dyslipidemia in metabolically healthy obese and non-obese. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2018;28:1036–1044.
  113. Chang Y, Jung HS, Yun KE, Cho J, Ahn J, Chung EC, Shin H, Ryu S. Metabolically healthy obesity is associated with an increased risk of diabetes independently of nonalcoholic fatty liver disease. *Obesity (Silver Spring)* 2016;24:1996–2003.
  114. Ebbert J.O., Jensen M.D. Fat depots, free fatty acids, and dyslipidemia // *Nutrients*. 2013. Vol. 5, N 2. P. 498-508.
  115. Korani M., Firoozrai M., Maleki J., et al. Fatty acid composition of serum lipids in patients with type 2 diabetes // *Clin. Lab*. 2012. Vol. 58. P. 1283-1291.
  116. Bajaj M., Suraamornkul S., Romanelli A., Cline G.W. et al. Effect of a sustained reduction in plasma free fatty acid concentration on intramuscular long-chain fatty acyl-coAs and insulin action in type 2 diabetic patients // *Diabetes*. 2005. Vol. 54, N 11. P. 3148-3153.
  117. Hong X, Zhang X, You L, Li F, Lian H, Wang J, Mao N, Ren M, Li Y, Wang C, Sun K. Association between adiponectin and newly diagnosed type 2 diabetes in population with the clustering of obesity, dyslipidaemia

- and hypertension: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2023 Feb 24;13(2):e060377. doi: 10.1136/bmjopen-2021-060377. PMID: 36828662; PMCID: PMC9972409.
118. Liu M. Regulation of adiponectin multimerization, signaling and function / M. Liu, F. Liu // Best practice and research. *Clinical endocrinology and metabolism*.- 2014.- Vol.28.- №1.- P.25-31.
119. Fang H. Adiponectin Regulation and Function / H. Fang, R.L. Judd // *Comprehensive Physiology*.- 2018.- Vol.8, №3.- P.1031-1063.
120. Tanyanskiy D.A., Denisenko A.D. The influence of adiponectin on carbohydrates, lipids, and lipoproteins metabolism: analysis of signaling mechanisms. *Obesity and metabolism*. 2021;18(2):103-111. <https://doi.org/10.14341/omet12754>
121. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, Mori Y, Ide T, Murakami K, Tsuboyama-Kasaoka N, Ezaki O, Akanuma Y, Gavrilova O, Vinson C, Reitman ML, Kagechika H, Shudo K, Yoda M, Nakano Y, Tobe K, Nagai R, Kimura S, Tomita M, Froguel P, Kadowaki T. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. *Nat Med*. 2001 Aug;7(8):941-6. doi: 10.1038/90984. PMID: 11479627.
122. Sun Y, Chen X. Effect of adiponectin on apoptosis: proapoptosis or antiapoptosis? *Biofactors*. 2010 May-Jun;36(3):179-86. doi: 10.1002/biof.83. PMID: 20232346.
123. Engin A. Adiponectin-Resistance in Obesity. *Adv Exp Med Biol*. 2017;960:415-441. doi: 10.1007/978-3-319-48382-5\_18. PMID: 28585210.
124. Frankenberg ADV, Reis AF, Gerchman F. Relationships between adiponectin levels, the metabolic syndrome, and type 2 diabetes: a literature review. *Arch Endocrinol Metab*. 2017 Dec;61(6):614-622. doi: 10.1590/2359-3997000000316. PMID: 29412387; PMCID: PMC10522055.
125. Hashemi M, Hanafi Bojd H, Eskandari Nasab E, Bahari A, Hashemzahi NA, Shafieipour S, Narouie B, Taheri M, Ghavami S. Association of

- Adiponectin rs1501299 and rs266729 Gene Polymorphisms With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepat Mon.* 2013 May 21;13(5):e9527. doi: 10.5812/hepatmon.9527. PMID: 23922565; PMCID: PMC3734897.
126. Аметов Александр Сергеевич, Камынина Людмила Леонидовна, Литвиненко Владислав Михайлович Гипоадипонектинемия – маркер глюкозо- и липотоксичности у пациентов с сахарным диабетом типа 2 и висцеральным ожирением // *Эндокринология: Новости. Мнения. Обучение.* 2018. №2 (23). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/gipoadiponektinemiya-marker-glyukozo-i-lipotoksichnosti-u-patsientov-s-saharnym-diabetom-tipa-2-i-vistseralnym-ozhireniem> (дата обращения: 11.11.2023).
127. EL Husseney M.W., Mamdouh M., Shaban S. et al. Adipokines: potential therapeutic targets for vascular dysfunction in type II diabetes mellitus and obesity // *J. Diabetes Res.* 2017. Vol. 2017. Article ID 8095926.
128. Achari AE, Jain SK. Adiponectin, a Therapeutic Target for Obesity, Diabetes, and Endothelial Dysfunction. *International Journal of Molecular Sciences.* 2017; 18(6):1321. <https://doi.org/10.3390/ijms18061321>
129. Liu Z, Liang S, Que S, Zhou L, Zheng S, Mardinoglu A. Meta-Analysis of Adiponectin as a Biomarker for the Detection of Metabolic Syndrome. *Front Physiol.* 2018 Sep 19;9:1238. doi: 10.3389/fphys.2018.01238. PMID: 30333754; PMCID: PMC6176651.
130. Wang Y, Meng RW, Kunutsor SK, Chowdhury R, Yuan JM, Koh WP, Pan A. Plasma adiponectin levels and type 2 diabetes risk: a nested case-control study in a Chinese population and an updated meta-analysis. *Sci Rep.* 2018 Jan 10;8(1):406. doi: 10.1038/s41598-017-18709-9. PMID: 29321603; PMCID: PMC5762808.
131. Hivert MF, Sullivan LM, Shrader P, Fox CS, Nathan DM, D'Agostino RB Sr, Wilson PW, Kowall B, Herder C, Meisinger C, Thorand B, Rathmann W, Meigs JB. Insulin resistance influences the association of

- adiponectin levels with diabetes incidence in two population-based cohorts: the Cooperative Health Research in the Region of Augsburg (KORA) S4/F4 study and the Framingham Offspring Study. *Diabetologia*. 2011 May;54(5):1019-24. doi: 10.1007/s00125-011-2067-y. Epub 2011 Feb 19. PMID: 21336532; PMCID: PMC3223124.
132. Kim HS, Jo J, Lim JE, Yun YD, Baek SJ, Lee TY, Huh KB, Jee SH. Adiponectin as predictor for diabetes among pre-diabetic groups. *Endocrine*. 2013 Oct;44(2):411-8. doi: 10.1007/s12020-013-9890-5. Epub 2013 Feb 6. PMID: 23386056.
133. Hivert MF, Sullivan LM, Fox CS, Nathan DM, D'Agostino RB Sr, Wilson PW, Meigs JB. Associations of adiponectin, resistin, and tumor necrosis factor-alpha with insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Aug;93(8):3165-72. doi: 10.1210/jc.2008-0425. Epub 2008 May 20. PMID: 18492747; PMCID: PMC2515087.
134. Gao H, Fall T, van Dam RM, Flyvbjerg A, Zethelius B, Ingelsson E, Hägg S. Evidence of a causal relationship between adiponectin levels and insulin sensitivity: a Mendelian randomization study. *Diabetes*. 2013 Apr;62(4):1338-44. doi: 10.2337/db12-0935. Epub 2012 Dec 28. PMID: 23274890; PMCID: PMC3609596.
135. Saunders TJ, Palombella A, McGuire KA, Janiszewski PM, Després JP, Ross R. Acute exercise increases adiponectin levels in abdominally obese men. *J Nutr Metab*. 2012;2012:148729. doi: 10.1155/2012/148729. Epub 2012 May 30. PMID: 22701167; PMCID: PMC3369484.
136. Simental-Mendía LE, Sánchez-García A, Linden-Torres E, Simental-Mendía M. Impact of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on adiponectin concentrations: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Clin Pharmacol*. 2021 Nov;87(11):4140-4149. doi: 10.1111/bcp.14855. Epub 2021 Apr 29. PMID: 33835520.
137. Wang D, Liu J, Zhong L, Li S, Zhou L, Zhang Q, Li M, Xiao X. The effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on biomarkers of

- inflammation: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Pharmacol.* 2022 Nov 11;13:1045235. doi: 10.3389/fphar.2022.1045235. PMID: 36467062; PMCID: PMC9717685.
138. Pan R, Zhang Y, Wang R, Xu Y, Ji H, Zhao Y. Effect of SGLT-2 inhibitors on body composition in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One.* 2022 Dec 30;17(12):e0279889. doi: 10.1371/journal.pone.0279889. PMID: 36584211; PMCID: PMC9803203.
139. Okamoto A, Yokokawa H, Sanada H, Naito T. Changes in Levels of Biomarkers Associated with Adipocyte Function and Insulin and Glucagon Kinetics During Treatment with Dapagliflozin Among Obese Type 2 Diabetes Mellitus Patients. *Drugs R D.* 2016 Sep;16(3):255-261. doi: 10.1007/s40268-016-0137-9. PMID: 27333994; PMCID: PMC5045829.
140. Liu Z. APPLs: More than just adiponectin receptor binding proteins / Z. Liu, T. Xiao, X. Peng et al. // *Cell Signalling.*- 2017.- №32.- P.76-84.
141. Reibe-Pal S. Adiponectin serenades ceramidase to improve metabolism / S. Reibe-Pal, M.A. Febbraio // *Molecular metabolism.*- 2017.- Vol.6.- № 3.- P.233-235.
142. Weber K.S. Circulating adiponectin concentration is inversely associated with glucose tolerance and insulin secretion in people with newly diagnosed diabetes / K.S. Weber, K. Strassburger, G. Pacini et al. // *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association.*- 2017.- Vol. 34.- № 2.- P.239-244.
143. Ryo M, Nakamura T, Kihara S, Kumada M, Shibazaki S, Takahashi M, Nagai M, Matsuzawa Y, Funahashi T. Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome. *Circ J.* 2004 Nov;68(11):975-81. doi: 10.1253/circj.68.975. PMID: 15502375.
144. Nakamura A. Serum adiponectin and insulin secretion: A direct or inverse association? / A. Nakamura, H. Miyoshi, S. Ukawa et al. // *Journal of diabetes investigation.*- 2018.- Vol.9.- №5.- P.1106-1109.

145. Okamoto Y. Adiponectin provides cardiovascular protection in metabolic syndrome / Y. Okamoto // *Cardiology research and practice*.- 2011.- e2011:313179
146. Matsuda M, Shimomura I. Roles of adiponectin and oxidative stress in obesity-associated metabolic and cardiovascular diseases. *Rev Endocr Metab Disord*. 2014 Mar;15(1):1-10. doi: 10.1007/s11154-013-9271-7. PMID: 24026768.
147. Lei X, Qiu S, Yang G, Wu Q. Adiponectin and metabolic cardiovascular diseases: Therapeutic opportunities and challenges. *Genes Dis*. 2022 Nov 17;10(4):1525-1536. doi: 10.1016/j.gendis.2022.10.018. PMID: 37397515; PMCID: PMC10311114.
148. Wang X, Chen Q, Pu H, Wei Q, Duan M, Zhang C, Jiang T, Shou X, Zhang J, Yang Y. Adiponectin improves NF- $\kappa$ B-mediated inflammation and abates atherosclerosis progression in apolipoprotein E-deficient mice. *Lipids Health Dis*. 2016 Feb 18;15:33. doi: 10.1186/s12944-016-0202-y. PMID: 26965176; PMCID: PMC4787184.
149. Zhao W. Adiponectin protects palmitic acid induced endothelial inflammation and insulin resistance via regulating ROS/IKK $\beta$  pathways / W. Zhao, C. Wu, S. Li, X. Chen // *Cytokine*.- 2016.- № 88.- P.167-176.
150. Crujeiras A.B. Leptin resistance in obesity: An epigenetic landscape / A.B. Crujeiras, M.C. Carreira, B. Cobia et al. // *Life sciences*.- 2015.- № 140.- P.57- 63
151. Robertson SA , Leininger GM , Myers MG. Molecular and neural mediators of leptin action. *Physiol Behav* 94: 637–642, 2008.
152. Cowley MA , Smart JL , Rubinstein M , Cerdan MG , Diano S , Horvath TL , Cone RD , Low MJ. Leptin activates anorexigenic POMC neurons through a neural network in the arcuate nucleus. *Nature* 411: 480–484, 2001.

153. Chan JL , Heist K , DePaoli AM , Veldhuis JD , Mantzoros CS. The role of falling leptin levels in the neuroendocrine and metabolic adaptation to short-term starvation in healthy men. *J Clin Invest* 111: 1409–1421, 2003.
154. Isozaki O, Tsushima T, Miyakawa M, Demura H, Seki H. Interaction between leptin and growth hormone (GH)/IGF-I axis. *Endocr J*. 1999 Mar;46(Suppl):S17-24. doi: 10.1507/endocrj.46.suppl\_s17. PMID: 12054113.
155. Mantzoros CS, Magkos F, Brinkoetter M, Sienkiewicz E, Dardeno TA, Kim SY, Hamnvik OP, Koniaris A. Leptin in human physiology and pathophysiology. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2011 Oct;301(4):E567-84. doi: 10.1152/ajpendo.00315.2011. Epub 2011 Jul 26. PMID: 21791620; PMCID: PMC3191548.
156. Wang Q, Bing C, Al-Barazanji K, Mossakowaska DE, Wang XM, McBay DL, Neville WA, Taddayon M, Pickavance L, Dryden S, Thomas ME, McHale MT, Gloyer IS, Wilson S, Buckingham R, Arch JR, Trayhurn P, Williams G. Interactions between leptin and hypothalamic neuropeptide Y neurons in the control of food intake and energy homeostasis in the rat. *Diabetes*. 1997 Mar;46(3):335-41. doi: 10.2337/diab.46.3.335. PMID: 9032086.
157. García-Jiménez S, Bernal Fernández G, Martínez Salazar MF, Monroy Noyola A, Toledano Jaimes C, Meneses Acosta A, Gonzalez Maya L, Aveleyra Ojeda E, Terrazas Meraz MA, Boll MC, Sánchez-Alemán MA. Serum leptin is associated with metabolic syndrome in obese Mexican subjects. *J Clin Lab Anal*. 2015 Jan;29(1):5-9. doi: 10.1002/jcla.21718. Epub 2014 Mar 22. PMID: 24659484; PMCID: PMC6807173.
158. Dubern B, Clement K. Leptin and leptin receptor-related monogenic obesity. *Biochimie*. 2012 Oct;94(10):2111-5. doi: 10.1016/j.biochi.2012.05.010. Epub 2012 May 22. PMID: 22627381.
159. Farr OM, Gavrieli A, Mantzoros CS. Leptin applications in 2015: what have we learned about leptin and obesity? *Curr Opin Endocrinol Diabetes*

- Obes. 2015 Oct;22(5):353-9. doi: 10.1097/MED.000000000000184.  
PMID: 26313897; PMCID: PMC4610373.
160. Izquierdo AG, Crujeiras AB, Casanueva FF, Carreira MC. Leptin, Obesity, and Leptin Resistance: Where Are We 25 Years Later? *Nutrients*. 2019 Nov 8;11(11):2704. doi: 10.3390/nu11112704. PMID: 31717265; PMCID: PMC6893721.
161. Liu W, Zhou X, Li Y, Zhang S, Cai X, Zhang R, Gong S, Han X, Ji L. Serum leptin, resistin, and adiponectin levels in obese and non-obese patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus: A population-based study. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Feb;99(6):e19052. doi: 10.1097/MD.0000000000019052. PMID: 32028423; PMCID: PMC7015632.
162. Lonnqvist F, Arner P, Nordfors L, Schalling M. Overexpression of the Obese (Ob) Gene in Adipose Tissue of Human Obese Subjects. *Nat Med* (1995) 1:950–3. doi: 10.1038/nm0995-950
163. Hamilton BS, Paglia D, Kwan AY, Deitel M. Increased Obese Mrna Expression in Omental Fat Cells From Massively Obese Humans. *Nat Med* (1995) 1:953–6. doi: 10.1038/nm0995-953
164. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, et al. Serum Immunoreactive-Leptin Concentrations in Normal-Weight and Obese Humans. *N Engl J Med* (1996) 334:292–5. doi: 10.1056/NEJM199602013340503
165. Marques-Oliveira G.H. Insulin as a hormone regulator of the synthesis and release of leptin by white adipose tissue / G.H. Marques-Oliveira, T.M. Silva, W.G. Lima et al. // *Peptides*.- 2018.- № 106.- P.49-58.
166. Stern JH, Rutkowski JM, Scherer PE. Adiponectin, Leptin, and Fatty Acids in the Maintenance of Metabolic Homeostasis through Adipose Tissue Crosstalk. *Cell Metab*. 2016 May 10;23(5):770-84. doi: 10.1016/j.cmet.2016.04.011. PMID: 27166942; PMCID: PMC4864949.

167. D'souza AM, Neumann UH, Glavas MM, Kieffer TJ. The glucoregulatory actions of leptin. *Mol Metab.* 2017 May 4;6(9):1052-1065. doi: 10.1016/j.molmet.2017.04.011. PMID: 28951828; PMCID: PMC5605734.
168. Kumar R, Mal K, Razaq MK, Magsi M, Memon MK, Memon S, Afroz MN, Siddiqui HF, Rizwan A. Association of Leptin With Obesity and Insulin Resistance. *Cureus.* 2020 Dec 19;12(12):e12178. doi: 10.7759/cureus.12178. PMID: 33489589; PMCID: PMC7815269.
169. Sommer C, Vangberg KG, Moen GH, Evans DM, Lee-Ødegård S, Blom-Høgestøl IK, Sletner L, Jenum AK, Drevon CA, Gulseth HL, Birkeland KI. Insulin and Body Mass Index Decrease Serum Soluble Leptin Receptor Levels in Humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023 Apr 13;108(5):1110-1119. doi: 10.1210/clinem/dgac699. PMID: 36459457; PMCID: PMC10099165.
170. Onyemelukwe OU, Ogoina D, Onyemelukwe GC. Leptin concentrations in type 2 diabetes and non-diabetes Nigerian-Africans. *Am J Cardiovasc Dis.* 2020 Oct 15;10(4):444-454. PMID: 33224595; PMCID: PMC7675163.
171. Li WC, Hsiao KY, Chen IC, Chang YC, Wang SH, Wu KH. Serum leptin is associated with cardiometabolic risk and predicts metabolic syndrome in Taiwanese adults. *Cardiovasc Diabetol.* 2011; 10:36.
172. Heymsfield SB, Greenberg AS, Fujioka K, Dixon RM, Kushner R, Hunt T, et al. Recombinant Leptin for Weight Loss in Obese and Lean Adults: A Randomized, Controlled, Dose-Escalation Trial. *JAMA* (1999) 282:1568–75. doi: 10.1001/jama.282.16.1568
173. Hukshorn CJ, Saris WH, Westerterp-Plantenga MS, Farid AR, Smith FJ, Campfield LA. Weekly Subcutaneous Pegylated Recombinant Native Human Leptin (PEG-OB) Administration in Obese Men. *J Clin Endocrinol Metab* (2000) 85:4003–9. doi: 10.1210/jcem.85.11.6955
174. Westerterp-Plantenga MS, Saris WH, Hukshorn CJ, Campfield LA. Effects of Weekly Administration of Pegylated Recombinant Human OB

Protein on Appetite Profile and Energy Metabolism in Obese Men. *Am J Clin Nutr* (2001) 74:426–34. doi: 10.1093/ajcn/74.4.426

175. Cochran E, Young JR, Sebring N, DePaoli A, Oral EA, Gorden P. Efficacy of recombinant methionyl human leptin therapy for the extreme insulin resistance of the Rabson-Mendenhall syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Apr;89(4):1548-54. doi: 10.1210/jc.2003-031952. PMID: 15070911.
176. Bao JF, She QY, Hu PP, Jia N, Li A. Irisin, a fascinating field in our times. *Trends Endocrinol Metab*. 2022 Sep;33(9):601-613. doi: 10.1016/j.tem.2022.06.003. Epub 2022 Jul 21. PMID: 35872067.
177. Ciaraldi TP, Ryan AJ, Mudaliar SR, Henry RR. Altered Myokine Secretion Is an Intrinsic Property of Skeletal Muscle in Type 2 Diabetes. *PLoS One*. 2016 Jul 25;11(7):e0158209. doi: 10.1371/journal.pone.0158209. PMID: 27453994; PMCID: PMC4959771.
178. Schmidt FM, Weschenfelder J, Sander C, Minkwitz J, Thormann J, Chittka T, Mergl R, Kirkby KC, Faßhauer M, Stumvoll M, Holdt LM, Teupser D, Hegerl U, Himmerich H. Inflammatory cytokines in general and central obesity and modulating effects of physical activity. *PLoS One*. 2015 Mar 17;10(3):e0121971. doi: 10.1371/journal.pone.0121971. PMID: 25781614; PMCID: PMC4363366.
179. Tsalamandris S, Antonopoulos AS, Oikonomou E, Papamikroulis GA, Vogiatzi G, Papaioannou S, Deftereos S, Tousoulis D. The Role of Inflammation in Diabetes: Current Concepts and Future Perspectives. *Eur Cardiol*. 2019 Apr;14(1):50-59. doi: 10.15420/ecr.2018.33.1. PMID: 31131037; PMCID: PMC6523054.
180. Pickup JC. Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004 Mar;27(3):813-23. doi: 10.2337/diacare.27.3.813. PMID: 14988310.
181. Carey AL, Bruce CR, Sacchetti M, Anderson MJ, Olsen DB, Saltin B, Hawley JA, Febbraio MA. Interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha are

- not increased in patients with Type 2 diabetes: evidence that plasma interleukin-6 is related to fat mass and not insulin responsiveness. *Diabetologia*. 2004 Jun;47(6):1029-37. doi: 10.1007/s00125-004-1403-x. Epub 2004 May 28. PMID: 15168015.
182. Bastard JP, Maachi M, Van Nhieu JT, Jardel C, Bruckert E, Grimaldi A, Robert JJ, Capeau J, Hainque B. Adipose tissue IL-6 content correlates with resistance to insulin activation of glucose uptake both in vivo and in vitro. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 May;87(5):2084-9. doi: 10.1210/jcem.87.5.8450. PMID: 11994345.
183. Carey AL, Febbraio MA. Interleukin-6 and insulin sensitivity: friend or foe? *Diabetologia*. 2004 Jul;47(7):1135-1142. doi: 10.1007/s00125-004-1447-y. Epub 2004 Jul 7. PMID: 15241593.
184. Fasshauer M, Kralisch S, Klier M, Lossner U, Bluher M, Klein J, Paschke R. Adiponectin gene expression and secretion is inhibited by interleukin-6 in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003 Feb 21;301(4):1045-50. doi: 10.1016/s0006-291x(03)00090-1. PMID: 12589818.
185. Rehman K, Akash MSH, Liaqat A, Kamal S, Qadir MI, Rasul A. Role of Interleukin-6 in Development of Insulin Resistance and Type 2 Diabetes Mellitus. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*. 2017;27(3):229-236. doi: 10.1615/CritRevEukaryotGeneExpr.2017019712. PMID: 29199608.
186. Bowker N, Shah RL, Sharp SJ, Luan J, Stewart ID, Wheeler E, Ferreira MAR, Baras A, Wareham NJ, Langenberg C, Lotta LA. Meta-analysis investigating the role of interleukin-6 mediated inflammation in type 2 diabetes. *EBioMedicine*. 2020 Nov;61:103062. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.103062. Epub 2020 Oct 21. PMID: 33096487; PMCID: PMC7581887.
187. Spranger J, Kroke A, Möhlig M, Hoffmann K, Bergmann MM, Ristow M, Boeing H, Pfeiffer AF. Inflammatory cytokines and the risk to develop type 2 diabetes: results of the prospective population-based European

- Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study. *Diabetes*. 2003 Mar;52(3):812-7. doi: 10.2337/diabetes.52.3.812. PMID: 12606524.
188. Hu FB, Meigs JB, Li TY, Rifai N, Manson JE. Inflammatory markers and risk of developing type 2 diabetes in women. *Diabetes*. 2004 Mar;53(3):693-700. doi: 10.2337/diabetes.53.3.693. PMID: 14988254.
189. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2001 Jul 18;286(3):327-34. doi: 10.1001/jama.286.3.327. PMID: 11466099.
190. Akbari M, Hassan-Zadeh V. IL-6 signalling pathways and the development of type 2 diabetes. *Inflammopharmacology*. 2018 Jun;26(3):685-698. doi: 10.1007/s10787-018-0458-0. Epub 2018 Mar 5. PMID: 29508109.
191. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988 Dec;37(12):1595-607. doi: 10.2337/diab.37.12.1595. PMID: 3056758.
192. Rieusset J, Bouzakri K, Chevillotte E, Ricard N, Jacquet D, Bastard JP, Laville M, Vidal H. Suppressor of cytokine signaling 3 expression and insulin resistance in skeletal muscle of obese and type 2 diabetic patients. *Diabetes*. 2004 Sep;53(9):2232-41. doi: 10.2337/diabetes.53.9.2232. PMID: 15331532.
193. Hartman J, Frishman WH. Inflammation and atherosclerosis: a review of the role of interleukin-6 in the development of atherosclerosis and the potential for targeted drug therapy. *Cardiol Rev*. 2014 May-Jun;22(3):147-51. doi: 10.1097/CRD.000000000000021. PMID: 24618929.
194. Eltoft A, Arntzen KA, Wilsgaard T, Mathiesen EB, Johnsen SH. Interleukin-6 is an independent predictor of progressive atherosclerosis in the carotid artery: The Tromsø Study. *Atherosclerosis*. 2018 Apr;271:1-8.

- doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.02.005. Epub 2018 Feb 7. Erratum in: *Atherosclerosis*. 2018 Oct;277:229. PMID: 29453087.
195. Bostrom P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, et al. A PGC1-alpha- dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*. 2012;481:463–8. doi: 10.1038/nature10777.
196. Park KH, Zaichenko L, Brinkoetter M, Thakkar B, Sahin-Efe A, Joung KE, Tsoukas MA, et al. CS. Circulating irisin in relation to insulin resistance and the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(12):4899–907. doi: 10.1210/jc.2013-2373.
197. Gizaw M, Anandakumar P, Debela T. A Review on the Role of Irisin in Insulin Resistance and Type 2 Diabetes Mellitus. *J Pharmacopuncture*. 2017 Dec;20(4):235-242. doi: 10.3831/KPI.2017.20.029. Epub 2017 Oct 10. Retraction in: *J Pharmacopuncture*. 2020 Mar 31;23(1):42-43. PMID: 30151293; PMCID: PMC6104716.
198. Zhang Y, Li R, Meng Y, Li S, Donelan W, Zhao Y, Qi L, Zhang M, Wang X, Cui T, Yang LJ, Tang D. Irisin stimulates browning of white adipocytes through mitogen-activated protein kinase p38 MAP kinase and ERK MAP kinase signaling. *Diabetes*. 2014 Feb;63(2):514-25. doi: 10.2337/db13-1106. Epub 2013 Oct 22. PMID: 24150604.
199. Perakakis N, Triantafyllou GA, Fernández-Real JM, Huh JY, Park KH, Seufert J, Mantzoros CS. Physiology and role of irisin in glucose homeostasis. *Nat Rev Endocrinol*. 2017 Jun;13(6):324-337. doi: 10.1038/nrendo.2016.221. Epub 2017 Feb 17. PMID: 28211512; PMCID: PMC5878942.
200. Timmons JA, Wennmalm K, Larsson O, Walden TB, Lassmann T, Petrovic N, Hamilton DL, Gimeno RE, Wahlestedt C, Baar K, Nedergaard J, Cannon B. Myogenic gene expression signature establishes that brown and white adipocytes originate from distinct cell lineages. *Proc Natl Acad*

- Sci U S A. 2007 Mar 13;104(11):4401-6. doi: 10.1073/pnas.0610615104. Epub 2007 Mar 5. PMID: 17360536; PMCID: PMC1810328.
201. Lidell ME, Enerbäck S. Brown adipose tissue--a new role in humans? *Nat Rev Endocrinol*. 2010 Jun;6(6):319-25. doi: 10.1038/nrendo.2010.64. Epub 2010 Apr 13. PMID: 20386559.
202. Petrovic N, Walden TB, Shabalina IG, Timmons JA, Cannon B, Nedergaard J. Chronic peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) activation of epididymally derived white adipocyte cultures reveals a population of thermogenically competent, UCP1-containing adipocytes molecularly distinct from classic brown adipocytes. *J Biol Chem*. 2010 Mar 5;285(10):7153-64. doi: 10.1074/jbc.M109.053942. Epub 2009 Dec 22. PMID: 20028987; PMCID: PMC2844165.
203. Jastroch M, Divakaruni AS, Mookerjee S, Treberg JR, Brand MD. Mitochondrial proton and electron leaks. *Essays Biochem*. 2010;47:53-67. doi: 10.1042/bse0470053. PMID: 20533900; PMCID: PMC3122475.
204. Schulz TJ, Huang TL, Tran TT, Zhang H, Townsend KL, Shadrach JL, Cerletti M, McDougall LE, Giorgadze N, Tchkonja T, Schrier D, Falb D, Kirkland JL, Wagers AJ, Tseng YH. Identification of inducible brown adipocyte progenitors residing in skeletal muscle and white fat. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011 Jan 4;108(1):143-8. doi: 10.1073/pnas.1010929108. Epub 2010 Dec 20. PMID: 21173238; PMCID: PMC3017184.
205. Kiefer FW. Browning and thermogenic programming of adipose tissue. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2016 Aug;30(4):479-485. doi: 10.1016/j.beem.2016.09.003. Epub 2016 Sep 12. PMID: 27697209.
206. Guilherme A, Virbasius JV, Puri V, Czech MP. Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2008 May;9(5):367-77. doi: 10.1038/nrm2391. PMID: 18401346; PMCID: PMC2886982.
207. Castillo-Quan JI. From white to brown fat through the PGC-1 $\alpha$ -dependent myokine irisin: implications for diabetes and obesity.

- Dis Model Mech. 2012 May;5(3):293-5. doi: 10.1242/dmm.009894. PMID: 22566556; PMCID: PMC3339822.
208. Xiong XQ, Chen D, Sun HJ, Ding L, Wang JJ, Chen Q, Li YH, Zhou YB, Han Y, Zhang F, Gao XY, Kang YM, Zhu GQ. FNDC5 overexpression and irisin ameliorate glucose/lipid metabolic derangements and enhance lipolysis in obesity. *Biochim Biophys Acta*. 2015 Sep;1852(9):1867-75. doi: 10.1016/j.bbadis.2015.06.017. Epub 2015 Jun 22. PMID: 26111885.
209. Akyuz A, Mert B, Ozkaramanli Gur D, Mucip Efe M, Aykac H, Alpsoy S, Guzel S. Association of lower serum irisin levels with diabetes mellitus: Irrespective of coronary collateral circulation, and syntax score. *North Clin Istanbul*. 2021 Dec 7;8(6):607-614. doi: 10.14744/nci.2021.73669. PMID: 35284785; PMCID: PMC8848496.
210. Song R, Zhao X, Zhang DQ, Wang R, Feng Y. Lower levels of irisin in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2021 May;175:108788. doi: 10.1016/j.diabres.2021.108788. Epub 2021 Apr 1. PMID: 33812903.
211. Fujioka K. Early Weight Loss with Liraglutide 3.0 mg Predicts 1-Year Weight Loss and is Associated with Improvements in Clinical Markers / K. Fujioka, P.M. O'Neil, M. Davies et al. // *Obesity (Silver Spring)*.- 2016.-Vol.24.-№ 11.- P.2278-2288.
212. Lim S. Modulation of adiponectin as a potential therapeutic strategy / S. Lim, M.J. Quon, K.K. Koh et al. // *Atherosclerosis*.- 2014.- Vol.233.- № 2.- P.721- 728.
213. Pu R, Shi D, Gan T, Ren X, Ba Y, Huo Y, Bai Y, Zheng T, Cheng N. Effects of metformin in obesity treatment in different populations: a meta-analysis. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2020 May 21;11:2042018820926000. doi: 10.1177/2042018820926000. PMID: 32499908; PMCID: PMC7243386.
214. Dlodla, P.V.; Nkambule, B.B.; Mazibuko-Mbeje, S.E.; Nyambuya, T.M.; Mxinwa, V.; Mokgalaboni, K.; Ziqubu, K.; Cirilli, I.; Marcheggiani, F.;

- Louw, J.; et al. Adipokines as a therapeutic target by metformin to improve metabolic function: A systematic review of randomized controlled trials. *Pharmacol. Res.* **2021**, *163*, 105219.
215. Bailey, C.J. Metformin: Historical overview. *Diabetologia* **2017**, *60*, 1566–1576.
216. Davidson, M.B.; Peters, A.L. An overview of metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Am. J. Med.* **1997**, *102*, 99–110.
217. Rena, G.; Hardie, D.G.; Pearson, E.R. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia* **2017**, *60*, 1577–1585.
218. Srinivasa, S.; Wong, K.; Fitch, K.V.; Wei, J.; Petrow, E.; Cypess, A.M.; Torriani, M.; Grinspoon, S.K. Effects of lifestyle modification and metformin on irisin and FGF21 among HIV-infected subjects with the metabolic syndrome. *Clin. Endocrinol.* **2015**, *82*, 678–685.
219. Oliveira, F.R.; Mamede, M.; Bizzi, M.F.; Rocha, A.L.L.; Ferreira, C.N.; Gomes, K.B.; Cândido, A.L.; Reis, F.M. Effects of Short Term Metformin Treatment on Brown Adipose Tissue Activity and Plasma Irisin Levels in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized Controlled Trial. *Horm. Metab. Res. = Horm.-Und Stoffwechs. = Horm. Metab.* **2020**, *52*, 718–723.
220. Rouru, J.; Isaksson, K.; Santti, E.; Huupponen, R.; Koulu, M. Metformin and brown adipose tissue thermogenetic activity in genetically obese Zucker rats. *Eur. J. Pharmacol.* **1993**, *246*, 67–71.
221. Kumar, V.B.; Bernardo, A.E.; Vyas, K.; Franko, M.; Farr, S.; Lakshmanan, L.; Buddhiraju, C.; Morley, J.E. Effect of metformin on nitric oxide synthase in genetically obese (ob/ob) mice. *Life Sci.* **2001**, *69*, 2789–2799.
222. Klein, J.; Westphal, S.; Kraus, D.; Meier, B.; Perwitz, N.; Ott, V.; Fasshauer, M.; Klein, H.H. Metformin inhibits leptin secretion via a mitogen-activated protein kinase signalling pathway in brown adipocytes. *J. Endocrinol.* **2004**, *183*, 299–307.

223. Ida S. Effects of metformin treatment on blood leptin and ghrelin levels in patients with type 2 diabetes mellitus / S. Ida, K. Murata, R. Kaneko // Journal of diabetes.- 2017.- Vol.9.- № 5.- P.526-535.
224. Su J.R. Relationship of Serum Adiponectin Levels and Metformin Therapy in Patients with Type 2 Diabetes / Su J.R., Lu Z.H., Su Y. et al. // Hormone and metabolic research.- 2016.- Vol.48.- № 2.- P.92-98.
225. le Roux C. Comparison of Efficacy and Safety of Liraglutide 3.0 mg in Individuals with BMI above and below 35 kg/m<sup>2</sup>: A Post-hoc Analysis / C. le Roux, V. Aroda, J. Hemmingsson et al. // Obesity facts.- 2017.- Vol.10.- № 6.- P.531-544.
226. Armstrong MJ, Hull D, Guo K, Barton D, Hazlehurst JM, Gathercole LL, Nasiri M, Yu J, Gough SC, Newsome PN, Tomlinson JW. Glucagon-like peptide 1 decreases lipotoxicity in non-alcoholic steatohepatitis. J Hepatol. 2016 Feb;64(2):399-408. doi: 10.1016/j.jhep.2015.08.038. Epub 2015 Sep 21. PMID: 26394161; PMCID: PMC4713865.
227. Langkilde A.M. et al. Presented at the 49th Annual Meeting of the EASD, Barcelona, Spain, 23-27 September, 2013: Abstract 936.
228. Kashiwagi A. , Maegawa H. Metabolic and hemodynamic effects of sodiumdependent glucose cotransporter 2 inhibitors on cardio-renal protection in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus / A. Kashiwagi, H. Maegawa // J Journal of diabetes investigation.- 2017.- Vol. 8.- № 4.- P.416- 427
229. Huang CC, Chou CA, Chen WY, Yang JL, Lee WC, Chen JB, Lee CT, Li LC. Empagliflozin Ameliorates Free Fatty Acid Induced-Lipototoxicity in Renal Proximal Tubular Cells via the PPAR $\gamma$ /CD36 Pathway in Obese Mice. Int J Mol Sci. 2021 Nov 17;22(22):12408. doi: 10.3390/ijms222212408. PMID: 34830289; PMCID: PMC8621539.
230. Wang D, Liu J, Zhong L, Li S, Zhou L, Zhang Q, Li M, Xiao X. The effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on biomarkers of

- inflammation: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Pharmacol*. 2022 Nov 11;13:1045235. doi: 10.3389/fphar.2022.1045235. PMID: 36467062; PMCID: PMC9717685.
231. Shaheer A, Kumar A, Menon P, Jallo M, Basha S. Effect of Add-On Therapy of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors on Adipokines in Type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Med Res*. 2021 Jun;13(6):355-362. doi: 10.14740/jocmr4510. Epub 2021 Jun 25. PMID: 34267843; PMCID: PMC8256907.
232. Wu P, Wen W, Li J, Xu J, Zhao M, Chen H, Sun J. Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials on the Effect of SGLT2 Inhibitor on Blood Leptin and Adiponectin Level in Patients with Type 2 Diabetes. *Horm Metab Res*. 2019 Aug;51(8):487-494. doi: 10.1055/a-0958-2441. Epub 2019 Aug 13. PMID: 31408894.
233. Szekeres Z, Sandor B, Bogнар Z, Ramadan FHJ, Palfi A, Bodis B, Toth K, Szabados E. Clinical Study of Metabolic Parameters, Leptin and the SGLT2 Inhibitor Empagliflozin among Patients with Obesity and Type 2 Diabetes. *Int J Mol Sci*. 2023 Feb 23;24(5):4405. doi: 10.3390/ijms24054405. PMID: 36901837; PMCID: PMC10002958.
234. Sugiyama S, Jinnouchi H, Kurinami N, Hieshima K, Yoshida A, Jinnouchi K, Nishimura H, Suzuki T, Miyamoto F, Kajiwara K, Jinnouchi T. The SGLT2 Inhibitor Dapagliflozin Significantly Improves the Peripheral Microvascular Endothelial Function in Patients with Uncontrolled Type 2 Diabetes Mellitus. *Intern Med*. 2018 Aug 1;57(15):2147-2156. doi: 10.2169/internalmedicine.0701-17. Epub 2018 Mar 30. PMID: 29607968; PMCID: PMC6120841.
235. Ferrannini E, Muscelli E, Frascerra S, Baldi S, Mari A, Heise T, Broedl UC, Woerle HJ. Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients. *J Clin Invest*. 2014 Feb;124(2):499-508. doi: 10.1172/JCI72227. Epub 2014 Jan 27. Erratum

- in: *J Clin Invest*. 2014 Apr 1;124(4):1868. PMID: 24463454; PMCID: PMC3904627.
236. Merovci A, Solis-Herrera C, Daniele G, Eldor R, Fiorentino TV, Tripathy D, Xiong J, Perez Z, Norton L, Abdul-Ghani MA, DeFronzo RA. Dapagliflozin improves muscle insulin sensitivity but enhances endogenous glucose production. *J Clin Invest*. 2014 Feb;124(2):509-14. doi: 10.1172/JCI70704. Epub 2014 Jan 27. Erratum in: *J Clin Invest*. 2014 May 1;124(5):2287. PMID: 24463448; PMCID: PMC3904617.
237. Nicholson T, Church C, Baker DJ, Jones SW. The role of adipokines in skeletal muscle inflammation and insulin sensitivity. *J Inflamm (Lond)*. 2018 May 9;15:9. doi: 10.1186/s12950-018-0185-8. PMID: 29760587; PMCID: PMC5944154.
238. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998 Sep 12;352(9131):837-53. Erratum in: *Lancet* 1999 Aug 14;354(9178):602. PMID: 9742976.
239. Jia X, Mehta PB, Ye Y, Alam M, Birnbaum Y, Bajaj M. SGLT2 Inhibitors and Cardiovascular Outcomes: Current Perspectives and Future Potentials. *Curr Diab Rep*. 2018 Jul 11;18(9):63. doi: 10.1007/s11892-018-1038-9. PMID: 29995242.
240. Gallwitz B. The Cardiovascular Benefits Associated with the Use of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors - Real-World Data. *Eur Endocrinol*. 2018 Apr;14(1):17-23. doi: 10.17925/EE.2018.14.1.17. Epub 2018 Apr 18. PMID: 29922347; PMCID: PMC5954590.
241. Pérez-Pérez A, Vilariño-García T, Fernández-Riejós P, Martín-González J, Segura-Egea JJ, Sánchez-Margalet V. Role of leptin as a link between metabolism and the immune system. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2017 Jun;35:71-84. doi: 10.1016/j.cytogfr.2017.03.001. Epub 2017 Mar 4. PMID: 28285098.

242. Liberale L, Bonaventura A, Vecchiè A, Casula M, Dallegri F, Montecucco F, Carbone F. The Role of Adipocytokines in Coronary Atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep.* 2017 Feb;19(2):10. doi: 10.1007/s11883-017-0644-3. Erratum in: *Curr Atheroscler Rep.* 2017 May;19(5):21. PMID: 28185154.
243. Hoffmann A, Ebert T, Klötting N, Dokas J, Jeromin F, Jessnitzer B, Burkhardt R, Fasshauer M, Kralisch S. Leptin dose-dependently decreases atherosclerosis by attenuation of hypercholesterolemia and induction of adiponectin. *Biochim Biophys Acta.* 2016 Jan;1862(1):113-20. doi: 10.1016/j.bbadis.2015.10.022. Epub 2015 Oct 28. PMID: 26521149.
244. Kishida K, Funahashi T, Shimomura I. Molecular mechanisms of diabetes and atherosclerosis: role of adiponectin. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2012 Jun;12(2):118-31. doi: 10.2174/187153012800493468. PMID: 22236026.
245. Zhang H, Mo X, Hao Y, Huang J, Lu X, Cao J, Gu D. Adiponectin levels and risk of coronary heart disease: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Med Sci.* 2013 Jun;345(6):455-61. doi: 10.1097/MAJ.0b013e318262dbef. PMID: 23123561.
246. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Okamoto Y, Maeda K, Kuriyama H, Hotta K, Nishida M, Takahashi M, Muraguchi M, Ohmoto Y, Nakamura T, Yamashita S, Funahashi T, Matsuzawa Y. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappaB signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation.* 2000 Sep 12;102(11):1296-301. doi: 10.1161/01.cir.102.11.1296. PMID: 10982546.
247. Kobashi C, Urakaze M, Kishida M, Kibayashi E, Kobayashi H, Kihara S, Funahashi T, Takata M, Temaru R, Sato A, Yamazaki K, Nakamura N, Kobayashi M. Adiponectin inhibits endothelial synthesis of interleukin-8. *Circ Res.* 2005 Dec 9;97(12):1245-52. doi: 10.1161/01.RES.0000194328.57164.36. Epub 2005 Nov 3. PMID: 16269654.

248. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, Kumada M, Hotta K, Nishida M, Takahashi M, Nakamura T, Shimomura I, Muraguchi M, Ohmoto Y, Funahashi T, Matsuzawa Y. Adipocyte-derived plasma protein adiponectin acts as a platelet-derived growth factor-BB-binding protein and regulates growth factor-induced common postreceptor signal in vascular smooth muscle cell. *Circulation*. 2002 Jun 18;105(24):2893-8. doi: 10.1161/01.cir.0000018622.84402.ff. PMID: 12070119.
249. Kluger AY, Tecson KM, Barbin CM, Lee AY, Lerma EV, Rosol ZP, Rangaswami J, Lepor NE, Cobble ME, McCullough PA. Cardiorenal Outcomes in the CANVAS, DECLARE-TIMI 58, and EMPA-REG OUTCOME Trials: A Systematic Review. *Rev Cardiovasc Med*. 2018 Jun 30;19(2):41-49. doi: 10.31083/j.rcm.2018.02.907. PMID: 31032602.
250. Teo YH, Teo YN, Syn NL, Kow CS, Yoong CSY, Tan BYQ, Yeo TC, Lee CH, Lin W, Sia CH. Effects of Sodium/Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibitors on Cardiovascular and Metabolic Outcomes in Patients Without Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized-Controlled Trials. *J Am Heart Assoc*. 2021 Feb;10(5):e019463. doi: 10.1161/JAHA.120.019463. Epub 2021 Feb 24. PMID: 33625242; PMCID: PMC8174267.
251. Bell J.A., Hamer M. Healthy obesity as an intermediate state of risk: A critical review. *Expert Rev. Endocrinol. Metab*. 2016;11:403–413. doi: 10.1080/17446651.2016.1220298.
252. Aguilar-Salinas C.A., García E., Robles L., Riaño D., Ruiz-Gomez D.G., García-Ulloa A.C., Melgarejo M.A., Zamora M., Guillen-Pineda L.E., Mehta R., et al. High adiponectin concentrations are associated with the metabolically healthy obese phenotype. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2008;93:4075–4079. doi: 10.1210/jc.2007-2724.
253. Liu M., Zhang K., Wang L., Yang H., Yan K., Pan H., Zhu H., Gong F. Serum zag and adiponectin levels were closely related to obesity and the

- metabolically abnormal phenotype in Chinese population. *Diabetes Metab. Syndr. Obes. Targets Ther.* 2020;13:3099–3112. doi: 10.2147/DMSO.S257643.
254. Pilz S., Sargsyan K., Mangge H. Hypoadiponectinemia as a Risk Factor for Atherosclerosis? *Stroke.* 2006;37:1642. doi: 10.1161/01.STR.0000227260.24490.56.
255. Marques-Vidal P., Velho S., Waterworth D., Waeber G., Von Känel R., Vollenweider P. The association between inflammatory biomarkers and metabolically healthy obesity depends of the definition used. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2012;66:426–435. doi: 10.1038/ejcn.2011.170.