

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО
ОБРАЗОВАНИЯ «РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
НЕПРЕРЫВНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

МИШАРОВА Алина Павловна

**ВЛИЯНИЕ ИНГИБИТОРА НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНОГО КОТРАНСПОРТЕРА
2 ТИПА НА МЕТАБОЛИЗМ ЖИРА У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ
ДИАБЕТОМ 2 ТИПА В СОЧЕТАНИИ С ОЖИРЕНИЕМ**

3.1.19. ЭНДОКРИНОЛОГИЯ (медицинские науки)

Диссертация на соискание
ученой степени кандидата
медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Аметов Александр Сергеевич

Москва – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1 Значимость заболевания сахарный диабет в современном обществе	13
1.2 Роль жировой ткани как эндокринного органа в патогенезе развития сахарного диабета 2 типа и его осложнений	16
1.3 Особенности жировой ткани как самостоятельного мультифункционального органа, способного к трансформации	19
1.4 Роль метаболических маркеров, секретируемых жировой тканью	26
1.5 Современные антигипергликемические препараты как новый способ борьбы с метаболическими нарушениями у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением.....	35
Глава 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	40
2.1 Дизайн исследования	40
2.2 Методы исследований	45
2.2.1 Физикальный осмотр	45
2.2.2 Лабораторное обследование	46
2.2.3 Биоимпедансный анализ состава тела	50
2.3 Статистическая обработка данных.....	50
Глава 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ НАБЛЮДЕНИЙ	52
3.1. Общая характеристика пациентов, включенных в исследование.....	52
3.2 Оценка показателей углеводного обмена исходно и в динамике	53
3.3 Анализ метаболизма жира исходно и в динамике.....	56
3.3.1 Динамика антропометрических параметров	56

3.3.2 Лабораторные маркеры жирового обмена	62
3.4 Сравнительный анализ показателей липидного обмена	69
3.5 Оценка изменений состава тела с помощью биоимпедансометрии	73
3.6 Корреляционный анализ между изучаемыми параметрами.....	78
3.6.1 Результаты изучения корреляционных взаимосвязей между лептином и показателями метаболического здоровья.....	78
3.6.2 Взаимосвязи адипонектина с параметрами жирового обмена.....	80
3.6.3 Корреляционный анализ миокина – ирисина с показателями метаболического здоровья	81
Глава 4 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	85
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	91
ВЫВОДЫ	93
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	94
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	95
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	99

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность диссертационной работы

Сахарный диабет 2 типа (СД 2) хроническое прогрессирующее заболевание, оказывающее влияние на большинство обменных процессов в организме человека. В связи с этим, мы всё чаще обозначаем СД 2, как метаболическое заболевание. Согласно последним статистическим данным, более чем у 80% пациентов с СД 2 диагностированы избыточная массы тела или ожирение [1]. Как известно, высокий уровень глюкозы, так называемая, глюкозотоксичность, в комбинации с липотоксичностью являются основной причиной развития неблагоприятных сердечно – сосудистых событий [2]. Именно поэтому, современные ученые все еще на пути создания инновационных возможностей и методов лечения СД 2 и ожирения.

В настоящее время мы понимаем, что смертность пациентов с СД 2 продолжает увеличиваться, несмотря на колоссальные усилия, включающие персонифицированный подход к терапии, совершенствование технологий по управлению СД 2 и образовательные программы [3]. Согласно данным Международной диабетической федерации (IDF) распространенность СД 2 продолжает расти, в связи с этим наблюдается увеличение летальности по причине СД, которая составила 6,7 миллиона человек в 2021 году, хотя в большей степени, это связано с пандемией коронавирусной инфекции, а также с развитием у пациентов кардиоваскулярных и цереброваскулярных осложнений [4].

В 2015 году произошло революционное открытие нового класса лекарственных препаратов, которые доказали снижение риска МАСЕ (смертность по причине сердечно – сосудистых заболеваний (ССЗ), нефатальный инфаркт миокарда и нефатальный инсульт) на 14%, в частности, на фоне приёма эмпаглифлозина [5, 6]. Особое значение имеет тот факт, что полученные результаты достигнуты при незначительном снижении уровня гликированного

гемоглобина (HbA1c) на – 0,3 – 0,5%. Основной механизм действия глифлозинов связан с ингибированием натрий – глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ2), что приводит к развитию глюкозурии (выделение около 60 – 90 г глюкозы в сутки). К тому же, большой интерес связан с тем, что выделение глюкозы с мочой способствует созданию отрицательного энергетического баланса и потери до 240 – 320 ккал и воды (Bailey CJ., 2011 год), и, как следствие, снижению массы тела до 3 – 4 кг. Это указывает на существование других, ранее неизученных факторов, которые помимо нарушенного гликемического контроля, могут оказывать влияние на риск развития и прогрессирование осложнений, а также на преждевременную смертность пациентов с СД 2. Также известно, что динамика массы тела может зависеть от процесса «коричневения» жировой ткани, которая напрямую связана с уровнем внутриклеточного протеина – ирисина (FND5) (Spigelman B. M., 2013). Достоверных данных, описывающих процессы «коричневения» жировой ткани, в частности изменение уровня ирисина, на фоне применения глифлозинов пока недостаточно. Таким образом, потенциал влияния иНГЛТ2 на метаболические процессы представляет большой интерес. В связи с чем, мы решили изучить негликемические эффекты одного из представителей данного класса препаратов.

Степень разработанности темы

По результатам таких опубликованных исследований, как EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, DECLARE-TIMI 58 доказана возможность разных представителей глифлозинов снижать риск развития кардиоваскулярных и цереброваскулярных осложнений у пациентов с СД 2 [6 – 10]. Согласно литературным данным, в последующих работах отмечено положительное влияние одного из глифлозинов – канаглифлозина, на динамику некоторых показателей метаболического синдрома – адипонектина и лептина [11]. Не менее интересные результаты были продемонстрированы в исследовании по изучению влияния

эмпаглифлозина на показатели липидного профиля, а именно, снижение уровня триглицеридов и увеличение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС – ЛВП) [12, 13]. В тоже время, ученые утверждают о том, что имеющихся на сегодняшний день данных все еще недостаточно. Именно поэтому влияние иНГЛТ2 на метаболизм жира требует дальнейшего изучения.

В связи с этим в рамках нашего исследования проводилась комплексная оценка параметров метаболизма жирового обмена у пациентов с СД 2 и ожирением на фоне применения эмпаглифлозина.

Цель исследования

Оценить влияние ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2 типа – эмпаглифлозина, на метаболизм жира у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением.

Задачи исследования

1. Оценить динамику метаболизма жировой ткани у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением на фоне приёма эмпаглифлозина и метформина.
2. Оценить показатели углеводного обмена на фоне приёма эмпаглифлозина и метформина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением.
3. Изучить в динамике изменения липидного обмена на фоне приёма ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2 типа в комбинации с метформином у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением.
4. Оценить динамические изменения состава тела у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением на фоне приёма ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2 типа и метформина.

Предмет исследования – изучение и динамическая оценка метаболизма жировой ткани, а также углеводного и липидного обменов у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением.

Объект исследования – пациенты с установленным диагнозом сахарный диабет 2 типа и ожирение.

Новизна исследования

Впервые в научной работе проведена комплексная оценка влияния эмпаглифлозина в комбинации с метформином на метаболизм жира у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением.

Установлено изменение состава тела не только за счет уменьшения общей массы тела, но снижения массы жировой и увеличения массы скелетно – мышечной тканей у пациентов, получающих комбинированную терапию эмпаглифлозин + метформин.

Доказано, что у пациентов с исходно удовлетворительным контролем гликемии после назначения эмпаглифлозина уменьшение массы тела отрицательно коррелирует с повышением уровня адипонектина сыворотки крови, что свидетельствует об улучшении метаболического здоровья.

Впервые продемонстрировано, что динамика уровня адипонектина ассоциирована со статистически значимым повышением уровня ирисина сыворотки крови, отражающего процесс ремоделирования жировой ткани, у пациентов на фоне терапии эмпаглифлозином в сочетании с метформином.

Таким образом, полученные результаты доказывают многофакторного влияние эмпаглифлозина на процессы, связанные с нарушением жирового обмена.

Теоретическая и практическая значимость

Решена научная задача по выявлению изменений параметров жирового обмена у пациентов с СД2 и ожирением на фоне приёма эмпаглифлозина и метформина, что позволяет проводить раннюю интенсификацию антигипергликемической терапии эмпаглифлозином при исходно удовлетворительном гликемическом контроле с целью потенциального влияния на состав тела за счет трансформации жировых депо.

Доказана научная концепция многофакторного влияния эмпаглифлозина на важнейшие маркеры метаболического здоровья при исходно удовлетворительном контроле гликемии: снижение массы тела, повышение уровня адипонектина сыворотки крови, снижение уровня лептина сыворотки крови, индекса НОМА-IR, трансформации состава тела, уменьшение активности хронического подострого воспаления, улучшение показателей липидного профиля у пациентов с СД2 и ожирением.

Полученные результаты позволяют расширить спектр показаний для назначения эмпаглифлозина в работе практикующего врача в качестве комплексного управления метаболически ассоциированными нарушениями и интенсифицировать антигипергликемическую терапию до потери гликемического контроля у пациентов с СД2 и ожирением.

Методология и методы исследований

Главная методологическая особенность исследования заключается в комплексном подходе при обследовании пациентов с СД 2 в сочетании с ожирением с исходно удовлетворительным контролем гликемии. Применяемые методы исследования выполнены с использованием сертифицированного

оборудования. Статистический анализ полученных результатов осуществлен с использованием пакета прикладных статистических программ.

Положения, выносимые на защиту

1. У лиц с сахарным диабетом 2 типа и ожирением эмпаглифлозин в сочетании с метформином способствуют ремоделированию состава тела за счет уменьшения общей массы тела и ремоделирования жировых депо.
2. Раннее назначение эмпаглифлозина положительно влияет на динамику маркеров метаболизма жира за счет повышения уровня адипонектина сыворотки крови и снижения уровня лептина сыворотки крови у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением.
3. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением на фоне терапии эмпаглифлозином в комбинации с метформином отмечается повышение уровня ирисина сыворотки крови, отражающего процесс трансформации жировой ткани.
4. Установлено улучшение параметров липидного обмена за счет снижения уровня общего ХС, триглицеридов и повышения уровня ХС – ЛВП в сыворотке крови у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением на фоне комбинированной терапии эмпаглифлозин + метформин.

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 результатов

Достоверность результатов исследования базируется на достаточном количестве клинических наблюдений и проведении комплексного обследования с использованием как общепринятых, так и дополнительных высокоточных лабораторных, инструментальных методов исследования. Степень достоверности также подтверждена современными методами статистического анализа. Выводы и практические рекомендации диссертации логично вытекают из полученных результатов и соответствуют цели и задачам работы.

Проведение диссертационного исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ ДПО РМАНПО Минздрава России от 27 октября 2020 года протокол № 14.

Апробация диссертации состоялась 24.06.2024 на совместном заседании кафедры эндокринологии и кафедры физической терапии, спортивной медицины и медицинской реабилитации ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. Протокол № 2.

Результаты проведенного исследования представлены в виде двух докладов на Ежегодных конференциях молодых ученых - медиков с международным участием «Трансляционная медицина: возможное и реальное» в рамках Международного научного Конгресса «Глобалистика» ФГБОУ ДПО РМАНПО Министерства здравоохранения России (Москва, 2022 и 2023 гг.), дважды в виде докладов на онлайн – конференции Кардиометаболическая медицина (Москва, 2023г.) и на мультидисциплинарном научно – практическом Конгрессе, посвященному Всемирному дню борьбы с ожирением с Международным участием (2023 и 2024 гг.), также в виде докладов на Ежегодной конференции молодых

ученых Второго Всероссийского междисциплинарного конгресса по непрерывному профессиональному образованию работников здравоохранения (Москва, 2023г.), на конкурсе молодых ученых XII «Санкт – Петербургской ежегодной школе эндокринологов – 2023» (Санкт – Петербург, 2023г.), на Всероссийской научной конференции с Международным участием «LI Огарёвские чтения» (Саранск, 2022г.), на Международной научно – практической конференции «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России» (Москва, 2023г.), на постерной сессии Международного Конгресса «Ожирение и метаболические нарушения: Осознанная перезагрузка» (Москва, 2023г.).

Личное участие автора

Автор лично провел поиск и анализ научной литературы по теме диссертационного исследования в отечественных и зарубежных источниках, обосновал степень разработанности темы, сформировал цель и задачи, участвовал в разработке дизайна и методологической база работы. Автор самостоятельно осуществлял набор пациентов, сбор анамнеза, физикальный осмотр, проводил инструментальные методы исследования, последующий скрининг через 3 и 6 месяцев наблюдения. Также самостоятельно провел обработку полученных данных с формированием свободной базы и статистический анализ, по результатам которого подготовил оригинальные и обзорные статьи, а также доклады на отечественных научных мероприятиях по теме диссертационного исследования. Автор представил аргументированные выводы и практические рекомендации, которые согласуются с задачами и целью диссертационной работы.

Внедрение

Результаты проведенного исследования внедрены в клиническую практику эндокринологического отделения Частное учреждение здравоохранения «Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина» (акт от 25.04.2024 г.).

Основные научные положения диссертационной работы используются в научно-педагогической работе кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (акт от 23.02.2024 г.).

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликованы 7 научных работ, из них в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК РФ для публикации результатов диссертационных исследований, – 3.

Структура и объём диссертации

Диссертация представлена на 121 странице компьютерной верстки, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов собственных наблюдений, обсуждения результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка использованной литературы, включающего 203 источника, из них 25 отечественных и 178 зарубежных. Работа оформлена с 23 рисунками и 14 таблицами.

Глава 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Значимость заболевания сахарный диабет в современном обществе

Сахарный диабет (СД) является глобальным социально значимым хроническим неинфекционным заболеванием и находится под контролем Организации Объединенных Наций (ООН) и национальных систем здравоохранения во всем мире [14]. В течение последних десятилетий распространенность СД неуклонно растёт, ввиду роста численности населения, увеличения продолжительности жизни у лиц среднего возраста. В связи с чем СД представляет собой социально значимую угрозу за счет ранней инвалидизации и высокой смертности по причине развития осложнений, чаще всего в виде неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов. Согласно данным, опубликованным Международной диабетической федерацией (IDF), в 2021 году с диагнозом СД зарегистрировано 537 миллионов людей в возрасте от 20 до 79 лет, т.е. каждый десятый человек. Подсчитано, что к 2030 году прогнозируется увеличение числа пациентов с СД до 643 миллионов, а к 2045 до 783 миллионов [15]. СД 2 типа имеет сравнительно большее влияние на рост заболеваемости СД в общем, чем СД 1, т. к. по данным статистики в настоящее время в мире более 90% всех случаев СД приходится именно на СД 2 [16]. При этом, около половины случаев СД остаются не диагностированными, и только две трети диагностированных получают фармакологическое или немедикаментозное лечение. Вдобавок ко всему, около одной трети пациентов с СД на терапии достигают удовлетворительного метаболического контроля [4].

В России также отмечается рост численности пациентов с установленным диагнозом СД. За 13-летний период к началу 2023 года распространенность СД 2 увеличилась в 1,55 раза. По данным федерального регистра на январь 2023 года

общая численность пациентов с СД, состоящих на диспансерном учете, составила 4 962 762 человека, т. е. 3,31% населения РФ, из них: СД 1 — 5,58% (277,1 тыс.), СД 2 — 92,33% (4,58 млн.), другие типы СД — 2,08% (104 тыс.) [17].

В 2012 году диагноз СД стал причиной 1,5 миллиона смертельных исходов, 43% из них приходится на пациентов в возрасте до 70 лет [14]. Высокая смертность пациентов с диагнозом СД способствует значимому увеличению риска сердечно – сосудистых заболеваний (ССЗ), а также других социально значимых болезней. Согласно данным федерального регистра, в 2017 году болезни системы кровообращения рассматривались, как основная причина высокой смертности, достигающей 38,6%, у пациентов с СД. При этом среди ССЗ лидирующие позиции занимает хроническая сердечно-сосудистая недостаточность (ХСН), затем атеросклеротические сердечно – сосудистые заболевания (АССЗ), в том числе ишемическая болезнь сердца (ИБС), инфаркт миокарда, нарушения мозгового кровообращения и острые сердечно – сосудистые события, такие как нарушения ритма, тромбозы, тромбоэмболия легочной артерии, внезапная сердечно-сосудистая смерть, кардиогенный шок и др. [18 – 20].

В настоящее время у больных СД старше 18 лет распространенность ССЗ регистрируется в 2 – 3 раза чаще, по сравнению с людьми той же возрастной группы без диагноза СД [21]. По данным литературы, риск развития ССЗ непрерывно возрастает по мере увеличения концентрации глюкозы в плазме крови натошак, даже в случае отсутствия значения глюкозы крови, соответствующего диагнозу СД [22, 23]. В тоже время, в течение многих лет при лечении СД фокус внимания был обращен на достижение целевого контроля гликемии, при этом мы видим, что смертность пациентов с СД продолжает увеличиваться, несмотря на колоссальные усилия, включающие персонафицированный подход к терапии, совершенствование технологий по управлению СД, образовательные программы и т.д. [3].

Безусловно, СД и его осложнения влекут за собой существенные экономические потери как для самих больных, так и для их семей, а также в

глобальном масштабе для систем здравоохранения и экономики в целом, ввиду прямых медицинских расходов и потери работы и заработной платы [14]. Это бремя может быть измерено прямыми затратами на медицинскую помощь, что включает в себя расходы на профилактику и лечение самого заболевания и его осложнений, и косвенными затратами, связанными с потерей производительности, преждевременной смертностью. Исходя из оценок затрат, полученных в результате проведенного систематического обзора, опубликованного в 2016 году, было показано, что прямые ежегодные медицинские затраты на СД в мире составляют более 827 млрд. долл. США [24, 25]. По данным IDF общие глобальные расходы на оказание медицинской помощи при СД более чем утроились в период с 2003 по 2013 год по причине увеличения численности людей с СД [25].

Результаты эпидемиологического исследования, опубликованного в 2016 году, показали, что в России средние годовые затраты в расчете на 1 пациента с СД 2 составляют 70,8 тыс. руб. [26]. При лечении СД медицинские затраты, составлявшие основную часть экономического бремени, связаны именно с последствиями осложнений СД. При СД 2 затраты на фармакологическое лечение составили 46%, и практически такую же долю составили расходы на госпитализации. Следует отметить, что подавляющее большинство госпитализаций у пациентов с СД 2 обусловлено осложнениями СД, более того, в 33% случаев необходимость стационарного лечения возникала из-за наличия множественных осложнений СД, в числе которых были как макро-, так и микрососудистые заболевания [26]. Таким образом, для СД 2 значительная доля затрат, практически равная затратам на медикаментозную терапию, связана с наличием осложнений СД, что предполагает возможность сокращения существенной доли расходов за счет разработки программ по предотвращению их развития.

В 2015 году опубликованы важные результаты крупного эпидемиологического исследования International Diabetes Management Practices Study (IDMPS), в котором приняли участие 18 стран, в том числе Россия. Анализ

данных показал, что у 8156 пациентов было зарегистрировано от 2,6–11,8 количество посещений врача эндокринолога в год, в тоже время индекс посещения врачей других специальностей, в первую очередь кардиолога, не менее высок и составляет 2,5–6,5 в год на 1 больного [27]. Результаты данного исследования в очередной раз подтверждают масштаб экономических затрат, связанных с СД, а также с наличием ряда сопутствующих заболеваний. В том же исследовании при оценке терапии коморбидных патологий отмечено, что макроангиопатии встречаются у каждого второго больного с СД, при этом большинство пациентов получают гипотензивные препараты (62–82%), в тоже время гиполипидемическая терапия назначается в 39–70% случаев. Полученные данные свидетельствуют о сохраняющейся неблагоприятной ситуации с сердечно – сосудистыми осложнениями у пациентов с СД 2, а также о наличии прямой взаимосвязи некомпенсированного СД 2 и его макроваскулярными осложнениями. К сожалению, ожидается, что общие глобальные расходы на СД продолжат свой рост.

Приведенные факты подтверждают социальную значимость заболевания СД, как для качества жизни населения, так и для экономического благополучия государств всего мира. В связи с чем ежегодно продолжается изучение и разработка новых эффективных лекарственных препаратов и программ для профилактики и предотвращения развития осложнений СД.

1.2 Роль жировой ткани как эндокринного органа в патогенезе развития сахарного диабета 2 типа и его осложнений

С учетом колоссального темпа распространенности СД среди взрослого населения обращает на себя внимание увеличение роста сопутствующих факторов риска, в первую очередь, избыточной массы тела или ожирения. Несмотря на глобальную цель остановить рост числа случаев ожирения к 2025 году [20, 28], его

распространенность прогрессивно увеличивается почти во всех странах. Всемирная федерация борьбы с ожирением прогнозирует, что к 2030 году каждая пятая женщина и каждый седьмой мужчина будут страдать ожирением (индекс массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м²), что в перерасчете составляет 1 миллиард человек во всем мире [29].

Доказано, что СД 2 находится в очень тесной взаимосвязи с ожирением практически во всех этнических группах [1, 30], причём настолько, что это привело к появлению в литературе термина “diabesity” [4]. По данным статистики, СД 2 в комбинации с ожирением увеличивают риск смертности в семь раз [30, 31]. Кроме того, исследования показали, что среди людей с СД 2 и ожирением значительно чаще диагностированы нефропатия, невропатия, ССЗ, заболевания периферических артерий (ЗПА) и другие осложнения [32]. В феврале 2023 года опубликованы результаты ретроспективного исследования, которые показали значительно более высокую смертность и развитие ССЗ, микроваскулярных осложнений, АССЗ и синдром обструктивного апноэ сна у взрослых с СД 2 и ожирением [33].

Установлено, что ожирение напрямую связано с развитием инсулинорезистентности (ИР), которая играет ключевую роль в патогенезе метаболических нарушений, СД 2 и его осложнений [34-38]. СД 2 является мультипатогенетическим заболеванием с многочисленными патофизиологическими отклонениями. В настоящее время известно более 11 органов – мишеней, участвующих в развитии и прогрессировании заболевания: β -клетки, дефекты α -клеток, мышцы, печень, жировая ткань, мозг, кишечник, микробиом, желудок, почки, иммунная регуляция [39]. Также мы хорошо знаем, что к дебюту СД все патологические механизмы уже запущены и далеко продвинулись в своем воздействии на организм в целом. Результатом чего является длительно существующая неконтролируемая глюкотоксичность и липотоксичность, которые представляют собой значимую опасность практически для каждой клетки человеческого организма, тканей и системы органов, как только

превышается порог физиологических значений, создавая в итоге отрицательный метаболический фундамент для формирования микро- и макрососудистых осложнений СД [39]. Развитие и прогрессирование каждого осложнения при СД зависит от нескольких одновременно протекающих факторов: генетическая предрасположенность, окружающая среда, ИР, иммунная дисрегуляция и воспаление, сопутствующие заболевания, такие как артериальная гипертензия (АГ) и дислипидемия [40]. В тоже время развитие осложнений является результатом множества патофизиологических повторяющихся процессов на протяжении всего заболевания.

Следует отметить, что ИР является первым этапом нарушенного метаболизма глюкозы. ИР сама по себе и/или через последующую хроническую гиперинсулинемию причинно связана с компонентами метаболического синдрома: гипергликемией, дислипидемией, АГ, гиперкоагуляцией, эндотелиальной и сосудистой дисфункциями [41, 42]. Описано, что примерно у 90% больных СД 2 и у 66% лиц с нарушением толерантности к глюкозе (НТГ) выявлена ИР, а комбинация ИР вместе с дисфункцией и апоптозом β -клеток являются двумя основными механизмами развития СД 2 [43, 44]. ИР также коррелирует с более высокими рисками развития цереброваскулярных заболеваний, ИБС и ЗПА [45 - 47].

Процессом, запускающим патологические нарушения, являются те же воздействия, которые повреждают β -клетки: избыточная продукция глюкозы печенью и гиперглюкагонемия, снижение утилизации глюкозы на уровне клеток – мишеней, повышение уровня триглицеридов и свободных жирных кислот (СЖК), оксидативный стресс, хроническая гиперактивация иммунной системы метаболическим стрессом, иммунологическое воспаление, что в совокупности поддерживает и способствует нарастанию глюкотоксичности и дальнейшему повреждению β -клеток [48]. Таким образом, через повторяющиеся пути все клетки, вовлеченные в патофизиологические нарушения, связанные с СД, подвергаются

тем же метаболическим изменениям, что усугубляет и усиливает дисфункцию систем, формируя порочный круг [35].

Выше приведенные данные в очередной раз подтверждают общую проблему распространенности и высокой заболеваемости как СД 2, так и ассоциированного с ним ожирения. В связи с чем в 2015 году Дж. А. Брей в предисловии к журналу «Diabetes care» написал, что мы сделали слишком мало, чтобы предотвратить «взрыв бомб» - СД и ожирения [35].

1.3 Особенности жировой ткани как самостоятельного мультифункционального органа, способного к трансформации

Изначально жировая ткань (ЖТ) рассматривалась как орган, отвечающий за теплоизоляцию и обладающий энергосберегательной и защитной функциями. Идея о том, что ЖТ способна к секреции, была предложена в 1950-х годах Кеннеди, который отметил, что в головном мозге мышей существует «липостатический» фактор, контролирующий потребление пищи [49]. В последующем это привело к открытию адипокинов, таких как лептин, адипонектин, адипсин. И к 2015 году стало известно более чем о шестисот адипокинов, не считая жирных кислот и других метаболитов, что позволило по-новому взглянуть на роль ЖТ в организме человека [50].

В настоящее время доказано, что жировая ткань — это отдельный орган со специфической цитологией и высокой пластичностью, выполняющий важные функции (метаболическую, эндокринную, иммунную и др.). По данным литературы выделяют несколько типов ЖТ: бурая или коричневая (КЖТ), белая (БЖТ), бежевая и розовая [4].

КЖТ и БЖТ составляют общую жировую ткань человека. Несмотря на сходство структурных компонентов (адипоцитов), функции разных типов ЖТ отличны. БЖТ хранит энергию, а КЖТ генерирует тепло тела. КЖТ состоит из бурых адипоцитов (которые по размеру меньше белых) и липидов, расположенных в виде множества мелких капель, что придает бурым адипоцитам многокамерную гистологию с центральным ядром и обильным количеством митохондрий [51, 52]. Плотная васкуляризация и развитая симпатическая нервная система являются характерными особенностями бурых адипоцитов [53]. Белые адипоциты имеют однокамерную морфологию, а триацилглицерины хранятся в одной большой капле внутри клетки. Отложения БЖТ локализуются преимущественно под кожей (подкожная жировая ткань (ПЖТ)) и вокруг внутренних органов (висцеральная жировая ткань (ВЖТ)). Однако исследователи отмечают небольшое количество БЖТ в периваскулярной и эпикардимальной областях, медиастинальном ретрооптическом пространстве и костном мозге [54]. Основная функция белых адипоцитов – выступать в качестве резерва липидов, которые могут окисляться для производства энергии и защиты организма человека от избытка глюкозы путем хранения триглицеридов [55].

Особенно важно, что среди белых адипоцитов разбросаны бежевые адипоциты, которые обладают уникальной способностью трансформироваться в коричневые. Этот процесс называют «побурением» или «браунингом» [56]. Традиционно считалось, что КЖТ существует только у младенцев и некоторых видов грызунов и исчезает у взрослого человека. Однако, данные, полученные в 2009 году с помощью позитронно-эмиссионной томографии и компьютерной томографии с 18-фтор-дезоксиглюкозой, привели к «повторному открытию» КЖТ. У взрослых людей были найдены функциональные бурые адипоциты, расположенные вдоль аорты, позвоночника, в области средостения, надпочечников и в надключичной ямке, что стало новым этапом для более глубокого изучения роли КЖТ у взрослых.

Результаты исследований, проведенных на животных, показали, что у мышей, лишенных КЖТ, чаще развивается ожирение, чем у мышей с повышенной активностью КЖТ, несмотря на высоко - калорийный тип питания [57]. Кроме того, интересен тот факт, что самые долгоживущие мелкие грызуны — голые землекопы с продолжительностью жизни до 32 лет имеют также большее количество и высокую активность КЖТ [58].

Исследования, проведенные с участием людей, демонстрируют наличие обратной корреляции активной КЖТ с возрастом, массой тела и уровнем глюкозы плазмы натощак [59]. Согласно результатам, КЖТ обнаруживается у людей в возрасте <50 лет в три раза чаще, чем у лиц старше 64 лет. Это могло бы объяснить факт снижения способности комфортно переносить низкие температуры у пожилых людей [60]. Считается, что в среднем масса КЖТ у взрослого человека колеблется от 50 до 70 гр., такое количество активной КЖТ могло бы увеличить ежедневные затраты энергии примерно на 170 ккал [61]. В связи с этим, процесс трансформации ЖТ из белой в бурую стал рассматриваться как возможность изменить функциональную активность ЖТ, тем самым оказать терапевтическое воздействие на ожирение и ассоциированные с ним заболевания, в том числе, СД 2.

Результаты интервенционного исследования подтверждают роль КЖТ в энергетическом балансе у людей [60, 62]. У пациентов без исходно активной КЖТ после шести недель воздействия холодом продемонстрировано 1,5 - кратное увеличение активности КЖТ и снижение массы тела. В другом исследовании подсчитано, что 63 гр. полностью активированной надпочечной КЖТ будет эквивалентно по энергетическому расходу 4,1 кг КЖТ [56]. Именно благодаря свойствам разобщающего белка 1 (UCP1), содержащегося, главным образом, во внутренней мембране митохондрий, активация КЖТ была признана многообещающим способом к увеличению расхода энергии. Защитная роль КЖТ с точки зрения ее метаболических возможностей побудила продолжить молекулярное исследование дифференцировки бурых адипоцитов. Наиболее

важными молекулярными факторами, участвующими в «побурении» ЖТ, являются рецепторы, активирующие пролифератор пероксисом (PPARs) [63]. Таким образом, активированные бурые адипоциты рассеивают энергию, что приводит к выработке тепла [64]. Другими словами, КЖТ «сжигает» жир и увеличивает скорость метаболизма, способствуя созданию отрицательного энергетического баланса [65, 66].

На основании полученных результатов возник вопрос, существует ли возможность активации или «браунинга» ЖТ не только холодным воздействием, но и медикаментозно? В связи с чем появились работы о применении $\beta 3$ - адренергического агониста мирабегрона, которые показали кроме увеличения расхода энергии (203 ± 40 ккал/день) за счет активации КЖТ, также уменьшение выраженности ИР, повышение уровня защитных липопротеинов (холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС - ЛВП) и аполипопротеин А 1 (АпоА1)) и антидиабетических белков (адипонектина) [60, 67]. Результаты другого исследования также подтверждают положительное влияние «побурения» ЖТ на параметры липидного профиля и чувствительность к инсулину при СД 2 [51, 68].

В настоящее время активно изучают роль провоспалительного цитокина интерлейкина 6 (ИЛ – 6) в процессе «коричневения» ЖТ. Интересно, что ИЛ - 6 — это цитокин, секретируемый миоцитами в ответ на физическую нагрузку, воздействует на несколько тканей, включая печень, поджелудочную железу, мозг, белую и коричневую жировую ткань, и уравнивает катаболические пути, связанные с физической нагрузкой, чтобы обеспечить гликемический контроль во время восстановления [69]. Появляется все больше данных, подтверждающих, что ИЛ-6 действует не только как центральный медиатор воспалительных процессов, но также служит эндокринным модулятором метаболизма во всем организме [70]. Дополнительным подтверждением взаимосвязи между ИЛ - 6 и коричневыми адипоцитами стало исследование, в котором трансплантация КЖТ способствовала повышенному инсулин-стимулированному поглощению глюкозы как в коричневых, так и в белых адипоцитах в сердце, но не в скелетных мышцах [71]. С

другой стороны, принято считать, что при ожирении уровень ИЛ – 6 повышен за счет преимущественной секреции висцеральными, а не подкожными адипоцитами, что может привести к увеличению риска сердечно-сосудистых осложнений, резистентности к инсулину и развитию СД 2 [72]. Таким образом, можно предположить, что ИЛ - 6 ассоциирован с характером распределения жира в организме за счет количества висцерального жира, а также и опосредованно связан с «коричневением» ЖТ.

В ходе изучения рецепторов ЖТ и их лигандов в 2012 году P. Boström и соавт. был обнаружен полипептидный гормон, синтезируемый скелетно – мышечной тканью, впоследствии названный ирисин (irisin) [73]. Синтез ирисина регулируется ко-активатором рецепторов, активируемых пероксисомными пролифераторами - гамма 1 - альфа (peroxisome proliferator - activated receptors - γ coactivator - 1 α , PPAR γ coactivator - 1 α , PGC1 α). PGC1 α стимулирует экспрессию нескольких генов, в том числе гена фибронектин тип III домен-содержащего протеина (FNDC5, fibronectin type III domain - containing protein 5 gene). У человека локус гена FNDC5 располагается на 1 - й хромосоме и кодирует одноименный мембранный гликопротеин I типа, состоящий из 212 аминокислот. Гликопротеин FNDC5 имеет стабильную последовательность аминокислот и идентичен у человека и грызунов. Он состоит из нескольких частей: сигнальный пептид, фибронектиновый домен, связывающий домен, трансмембранный сегмент и внутриклеточный сегмент. В дальнейшем FNDC5 подвергается протеолизу, благодаря которому от него отщепляются фибронектиновый домен и часть связывающего домена, образуя ирисин, состоящий из 112 аминокислот и названный в честь древнегреческой богини-вестницы Ириды [74]. Помимо скелетно - мышечной ткани ирисин синтезируется в других органах, содержащих мышечный компонент, — в сердце, языке и прямой кишке, а также в подкожной БЖТ и, в меньшей степени, в висцеральной БЖТ [75]. Известно, что секреция ирисина значительно увеличивается на фоне высокоинтенсивной физической нагрузки [76 – 78]. Так, активация PGC1 α в ответ на физическую нагрузку увеличивает

уровень FNDC5 и усиливает его протеолиз в скелетной мускулатуре [71, 74]. После секреции из мышечной ткани ирисин стимулирует секрецию UCP1 в адипоцитах, вызывая побурение БЖТ через p38 митоген - активируемую протеинкиназу (MAPK) и киназу, регулируемую внеклеточными сигналами (extracellular - signal regulated kinase, ERK). Секретируемый домен FNDC5 — ирисин, предположительно, является основным звеном «браунинга» БЖТ, то есть превращения ее в КЖТ [79 – 81]. Результаты исследований на людях также подтверждают способность ирисина индуцировать «браунинг» в специфических типах адипоцитов и жировых депо [82]. В связи с чем роль ирисина у человека с точки зрения активации КЖТ и гомеостаза глюкозы можно рассматривать в качестве нового подхода к лечению метаболических нарушений, что требует дальнейшего изучения (Рисунок 1).

С учетом полученных результатов возник вопрос: каким образом влияет ирисин на активацию КЖТ у пациентов с СД 2 и ожирением? Результаты метаанализа, опубликованного в Китае, показали значимо сниженный уровень ирисина у пациентов с СД 2 [84]. Другой метаанализ семи исследований продемонстрировал наличие взаимосвязи между СД 2, ассоциированного с ожирением, и сниженным уровнем ирисина [85 – 87]. К тому же, при СД 2 и ожирении в большинстве случаев отмечается снижение количества мышечной массы, получившее название саркопенического ожирения, что подтверждает вероятность пониженного уровня ирисина [88].

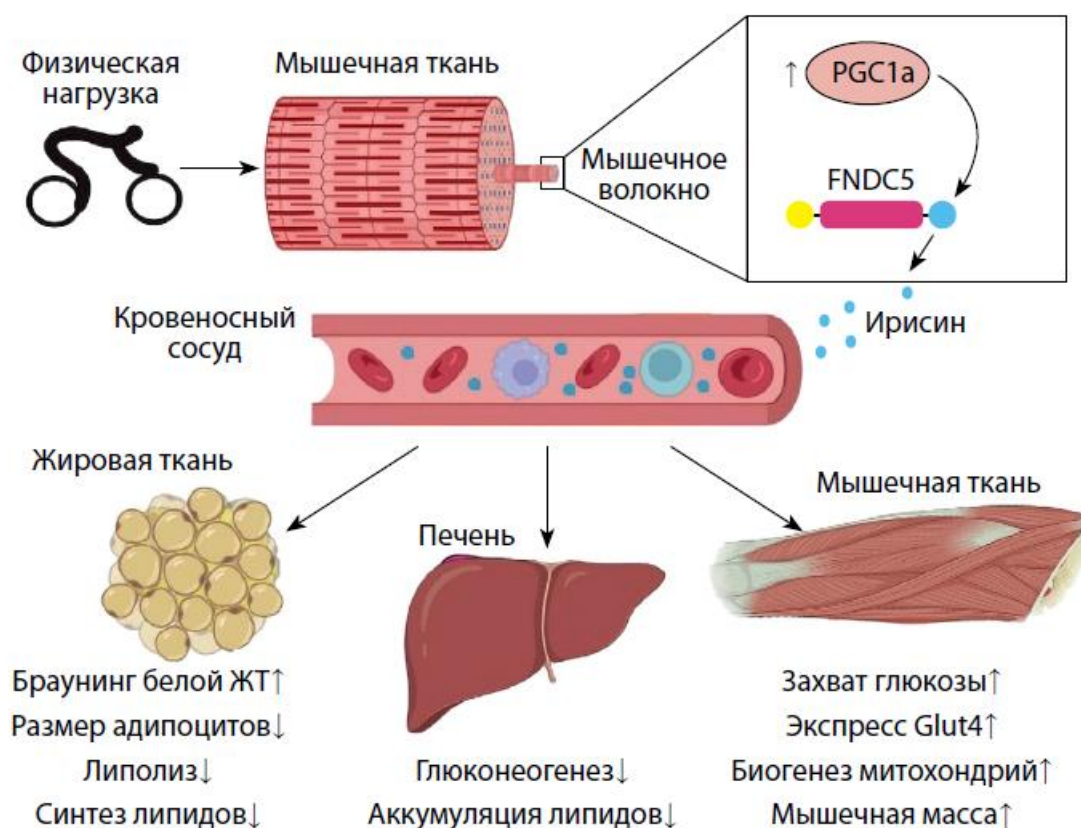


Рисунок 1 – Эффекты ирисина. Адаптировано по Ма С. и др. с изменениями и дополнениями [83]

Примечания. PGC1α — ко-активатор рецепторов, активируемых пероксисомными пролифераторами-гамма 1-альфа, FNDC5 — фибронектин тип III домен-содержащий протеин

Крупные работы среди больных СД касаются, как правило, не стимулированных значений ирисина крови. Существует ограниченное количество работ с неоднозначными результатами, в которых оценивали ассоциацию уровня ирисина в крови больных СД с такими факторами, как уровень глюкозы крови и наличие хронических осложнений СД [76, 86]. Расширение знаний о влиянии ирисина на ЖТ, а также метаболизм глюкозы в печени и мышцах может стать важной теоретической основой для дальнейших терапевтических разработок в лечении и контроле СД 2 и его осложнений [89].

1.4 Роль метаболических маркеров, секретируемых жировой тканью

В настоящее время нам известно, что ожирение – это не только состояние аномально увеличенной жировой ткани в организме, но и повышенное высвобождение биологически активных адипокинов. Адипокины, попадающие в циркулирующую кровь, действуют как классические гормоны благодаря своим специфическим рецепторам на поверхности клеток-мишеней, и, таким образом, влияют на различные метаболические процессы в организме.

Адиipoциты и другие клетки жировой ткани ответственны за продукцию и секрецию многочисленных биологически активных аутокринных, паракринных и эндокринных веществ, в том числе лептина, адипонектина, резистина, висфатина, хемерина и др., которые могут ухудшать чувствительность тканей к инсулину, индуцировать воспаление, влиять на активность иммунной системы и развитие хронических неинфекционных заболеваний [90 – 93] (Рисунок 2).

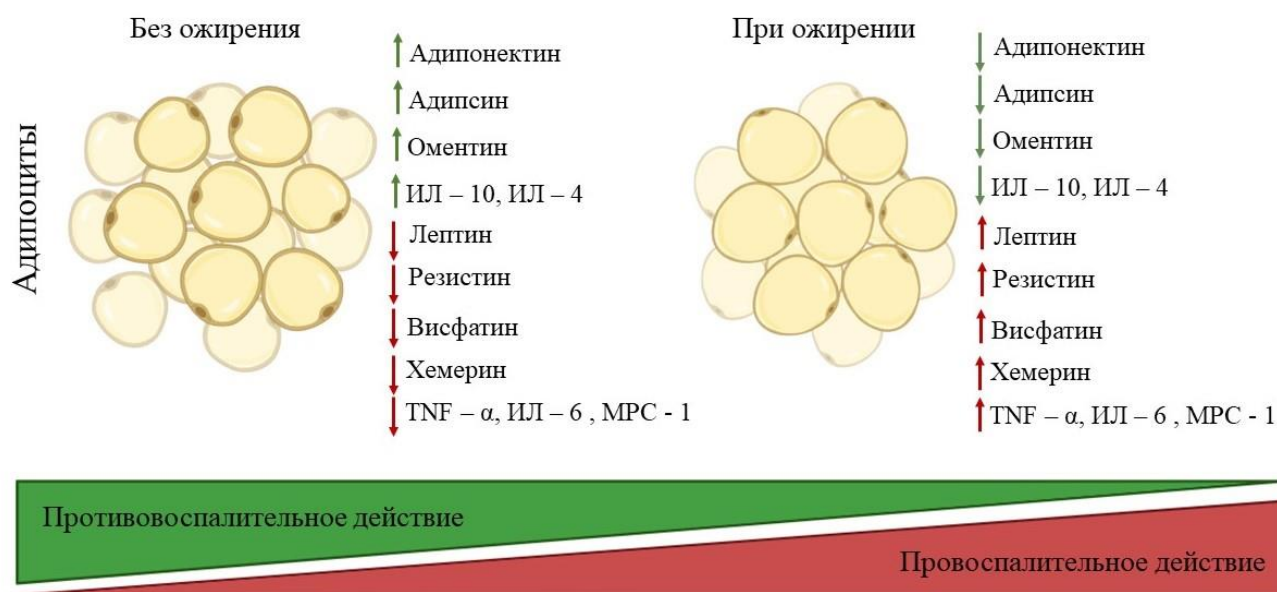


Рисунок 2 – Сравнительная характеристика секреции адипокинов в норме и при ожирении

Примечание. ИЛ – интерлейкин, MPC – 1 – переносчик митохондриального пирувата, TNFα – фактор некроза опухоли альфа

К настоящему времени уже открыто и описано множество веществ, секретируемых жировой тканью, но все еще продолжаются исследования по изучению их метаболических эффектов [94 – 9]. Так было доказано, что показатели окружности талии (ОТ) и ИМТ, превышающие нормальные значения, тесно связано с нарушением чувствительности к инсулину, а в последующем с увеличением риска развития СД 2, за счет гиперпродукции таких маркеров, как неэстерифицированные жирные кислоты, цитокины (ИЛ-6, ИЛ-1, лептин, фибриноген, фактор некроза опухоли-альфа (TNF α), ингибитор активации плазминогена (PAI-1), резистин, переносчик митохондриального пирувата (MCP-1), ангиотензин), гормоны [98 – 100] (Рисунок 3).

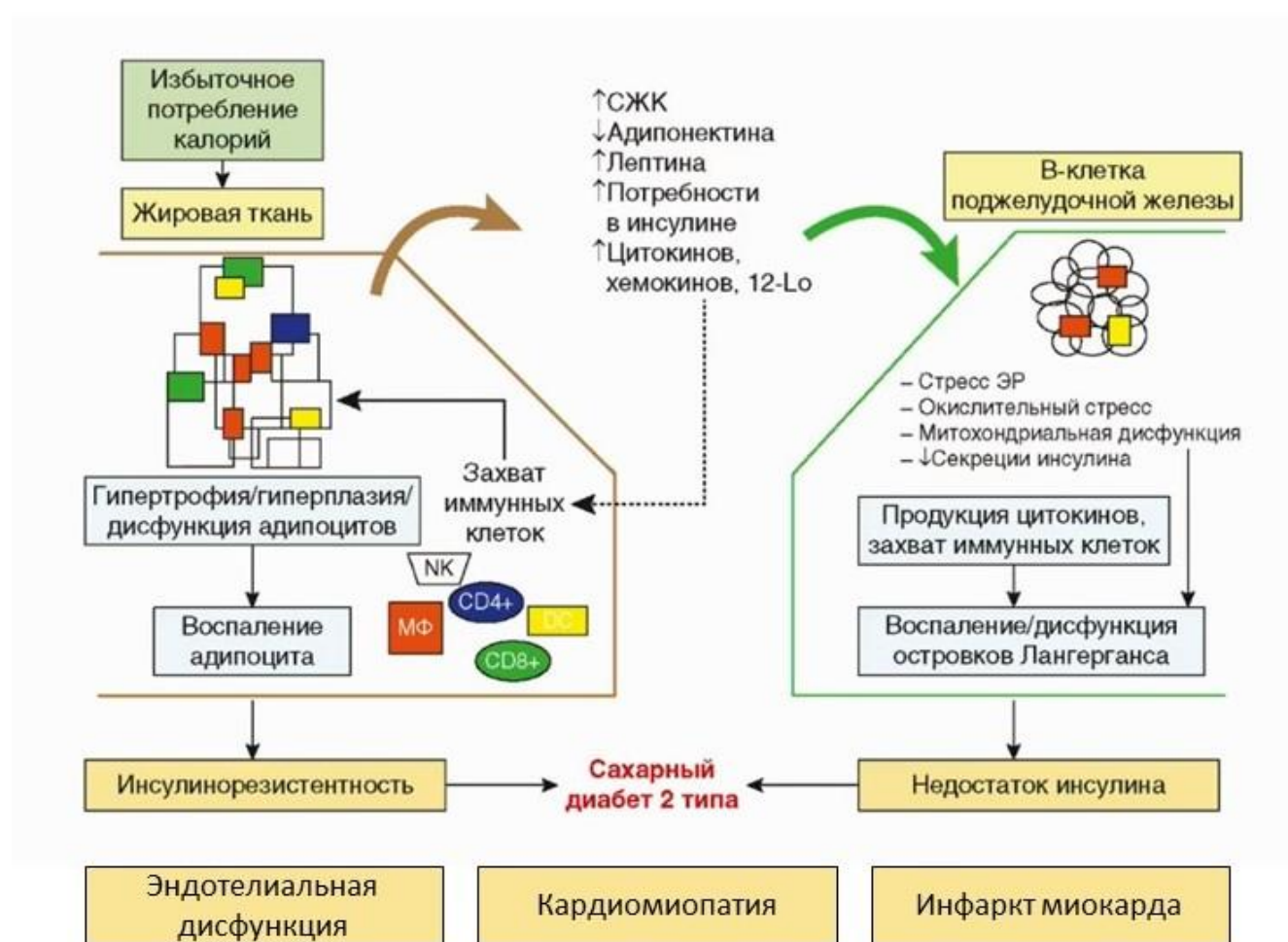


Рисунок 3 – Роль жировой ткани как эндокринного органа в патогенезе развития хронических неинфекционных заболеваний

Таким образом, в избыточном количестве жировая ткань перестает выполнять свои гомеостатические функции, что приводит к нарушению регуляции механизмов поддержания стабильности внутренней среды и активации процессов, лежащих в основе развития многочисленных метаболических нарушений [93, 100 – 102]. Подобный дисбаланс приводит к измененной секреции адипокинов, что влияет на взаимосвязи между жировой тканью и гипоталамусом, способствуя нарушению интерпретации сигналов насыщения и голода [93, 103]. Сегодня продолжаются исследования о роли отдельных адипокинов, однако, адипонектин и лептин являются наиболее изученными и распространенными биологически активными веществами, непосредственно участвующими в патогенезе развития СД 2 и ожирения. К тому же различные исследования аномальных профилей адипокинов у людей, страдающих СД 2 и ожирением, привели к неоднозначным результатам. У этих пациентов выявили значимое повышение уровня лептина и снижение уровня адипонектина [104].

Лептин – это адипокин массой 16 кДа, являющийся продуктом гена ожирения, и в настоящее время считается гормоном насыщения [105]. Основное действие лептина направлено на повышение выживаемости и репродуктивной способности. Лептин вырабатывается преимущественно в зрелых клетках БЖТ, активирует макрофаги/моноциты и естественные клетки – киллеры и регулирует пролиферацию, фагоцитоз, хемотаксис и высвобождение кислородных радикалов нейтрофилов [105]. В тоже время, биосинтез и секреция лептина зависят от массы КЖТ и отражают состояние запасов энергии [105 - 107]. Основными факторами, влияющими на уровень лептина в крови, являются масса жировой ткани и размер адипоцитов, которые положительно коррелируют с биосинтезом лептина в жировой ткани и его уровнем в циркулирующей крови [108, 109] (Рисунок 4). В норме лептин, высвобождаемый в циркулирующую кровь, транспортируется в мозг и связывается с его рецепторами в гипоталамусе, где вызывает репрессию генов, кодирующих нейропептид Y (NPY), и индукцию генов, кодирующих проопиомеланокортин (POMC) и кортиколиберин (CRH) [106, 107]. Это

способствует снижению аппетита и уменьшению потребления пищи с последующим уменьшением жира в организме и увеличением затрат энергии, что в конечном итоге приводит к уменьшению массы тела [107].

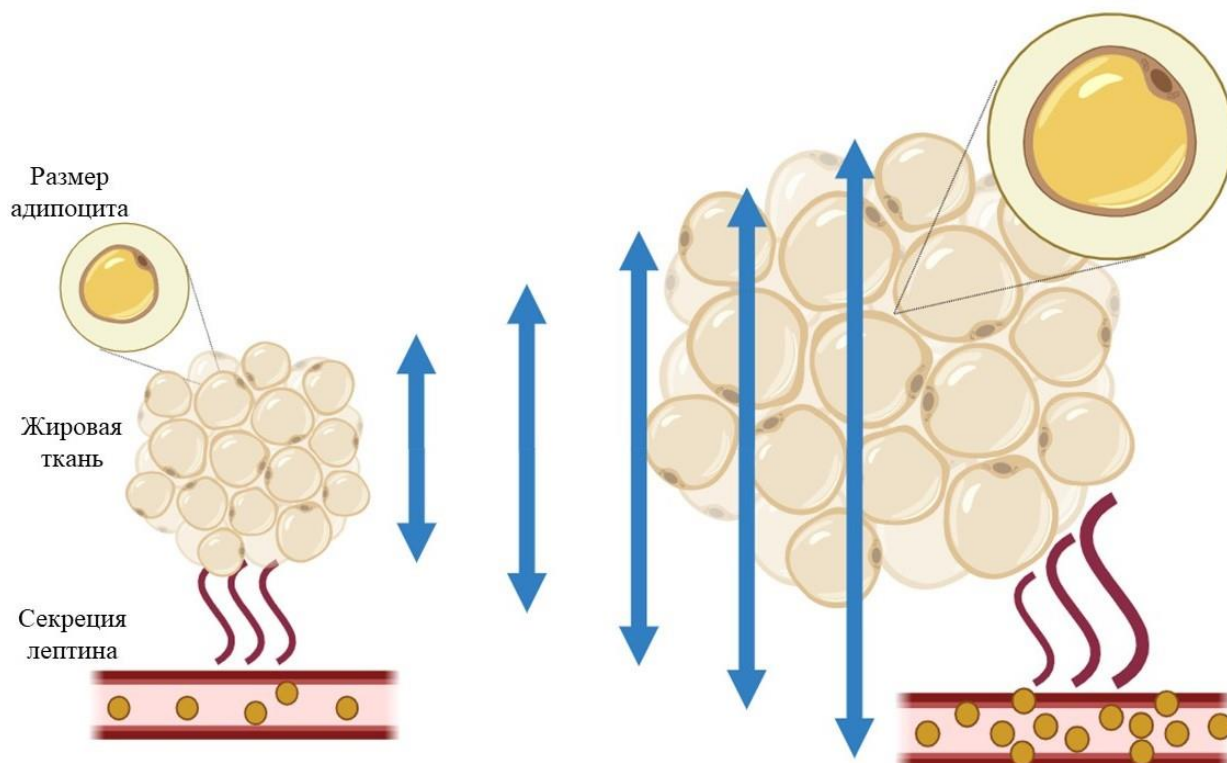


Рисунок 4 – Факторы, влияющие на выраженность секреции лептина в крови

По мнению некоторых авторов, в ходе эволюции лептин появился как фактор, защищающий от голода или ожирения в периоды избытка пищи. Предполагается, что лептин оказывает плеiotропное действие, влияя на многочисленные метаболические пути, и считается потенциальным маркером развития осложнений, связанных с ожирением, таких как СД 2, атеросклероз, нейропатия [109 - 113]. По результатам нескольких исследований было показано, что уровень циркулирующего лептина тесно связан с процентным содержанием жира в организме у людей, страдающих ожирением, и у людей с нормальной массой тела. Увеличение размера адипоцитов из-за накопления триглицеридов вызывает повышение уровня лептина как адаптивный ответ, сигнализирующий о контроле энергетического баланса в центральной нервной системе (ЦНС) [114]. В

другом исследовании также подтверждена корреляционная взаимосвязь между уровнем лептина и ожирением у женщин с увеличенными ИМТ, ОТ и метаболическим синдромом [115]. Фактически, повышенный уровень лептина у людей, страдающих ожирением, указывает на состояние резистентности к этому пептиду, которое может быть связано с дефектами передачи сигналов рецептора лептина [116 -118].

В связи с этим началось изучение введение лептина с целью лечения метаболических нарушений. В частности, краткосрочное (2 недели) пилотное исследование, проведенное на людях с СД 2 и ожирением, получавших рекомбинантный человеческий лептин (20–80 мг/день), не привело к повышению чувствительности к инсулину [119]. В тоже время по результатам другого исследования, у пациентов с СД 2 и ожирением введение метрелептина в дозе 10 мг/кг/день в течение 16 недель не изменяло массы тела или циркулирующие маркеры воспаления, но незначительно снижало уровень HbA1c [120].

Но, несмотря на то, что была выдвинута гипотеза о прямом влиянии лептина на функцию β -клеток поджелудочной железы за счет сенсibilизации инсулина, доказано, что гиперлептинемия наоборот ухудшает чувствительность к инсулину у людей с ожирением и нарушает внутриклеточные сигнальные пути и/или гликемический контроль у лиц, страдающих СД 2 и ожирением [118 – 120].

Таким образом, улучшение или восстановление чувствительности к лептину может стать одной из целей фармакологического лечения ожирения и ассоциированных с ним заболеваний [121]. Необходимы дальнейшие исследования для выяснения роли лечения лептином в персонализированном ведении людей, страдающих СД 2 и ожирением.

Другим не менее важным адипокином является адипонектин (также известный как Acrp30, AdipoQ, GBP-28 и apM1), который представляет собой белок массой 28 кДа из 244 аминокислот, секретируемый как адипоцитами, так и эндотелиальными клетками [108]. Многочисленные исследования представляют

адипонектин как противовоспалительный цитокин за счет изменения активности $\text{TNF}\alpha$, который в исследованиях *in vitro* подавляет экспрессию гена адипонектина посредством ядерного фактора каппа-усилителя легкой цепи активированных В-клеток ($\text{NF}\kappa\text{B}$), индуцируемого адипонектином [122, 123]. Результаты исследования на людях показали, при наличии высокого содержания мРНК адипонектина происходит снижение секреции $\text{TNF}\alpha$ в жировой ткани, в тоже время растущая резистентность к инсулину и увеличение массы тела усиливают экспрессию $\text{TNF}\alpha$, что приводит к снижению адипонектина [122] (Рисунок 5). Также было показано, что адипонектин напрямую увеличивает выработку ИЛ – 10 макрофагами и снижает выработку провоспалительных цитокинов $\text{TNF}\alpha$ и ИЛ – 6 [124, 125].

Считается, что в норме повышение уровня адипонектина в сыворотке происходит в ответ на повреждение эндотелия сосудов [126]. Исследования *in vitro* показали, что адипонектин оказывает антиатерогенное действие за счет ингибирования адгезии моноцитов к эндотелиальным клеткам и трансформации макрофагов в пенистые клетки, а также за счет снижения продукции молекул адгезии и подавления $\text{TNF}\alpha$ и транскрипционного фактора $\text{NF}\kappa\text{B}$ [122, 123, 125, 127, 128]. Более того, он ингибирует пролиферацию гладкомышечных клеток, усиливает синтез оксида азота и стимулирует ангиогенез [111, 129].

Кроме доказанного антиатерогенного и противовоспалительного действия, адипонектин активирует транспортеры глюкозы и ингибирует глюконеогенез в печени посредством AMPK, стимулируя окисление жирных кислот и уменьшая воспаление через путь $\text{PPAR}\alpha$ [130]. Таким образом, в настоящее время адипонектин рассматривается как один из важнейших интеграторов метаболического здоровья.

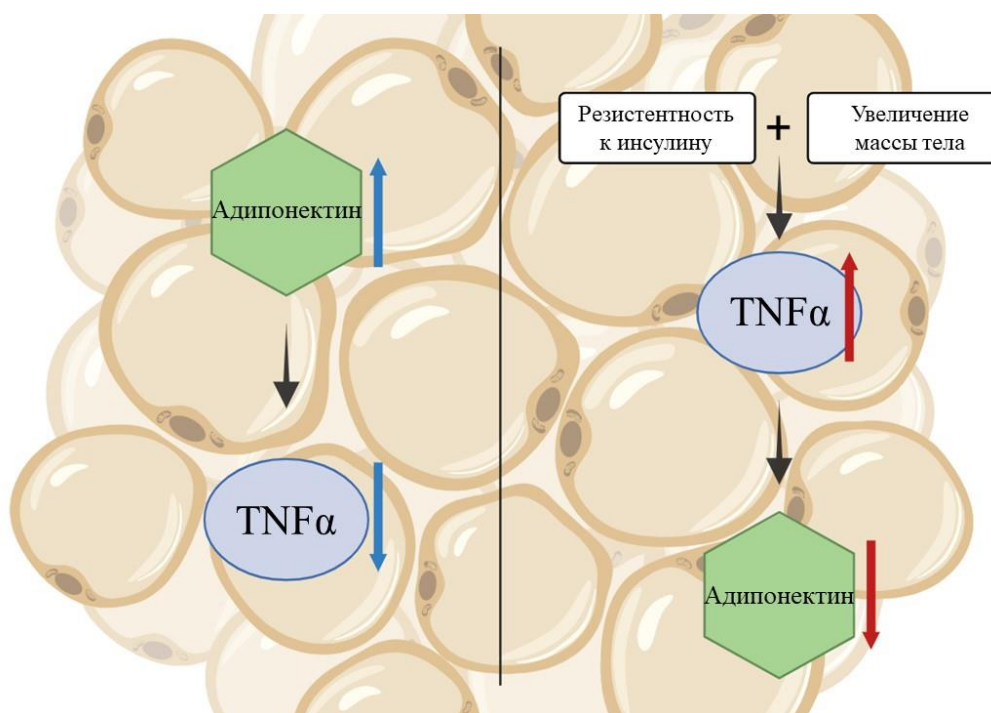


Рисунок 5 – Влияние ИР и избыточной массы тела на секрецию $\text{TNF}\alpha$ и адипонектина в жировой ткани

Примечание. $\text{TNF}\alpha$ – фактор некроза опухоли альфа

Было показано, что секреция адипонектина меняется при различных патологических состояниях [131]. Так по результатам исследования выявлено снижение уровня адипонектина у пациентов с ожирением и АГ [108]. В другом исследовании отмечено повышение уровня адипонектина в сыворотке и моче у пациентов с диабетической нефропатией [128, 132]. Связь между уровнями адипонектина и степенью диабетической ретинопатии также была показана у пациентов с СД 2 [113]. Таким образом, можно сделать вывод о том, что секреция адипонектина вариабельна в зависимости от многих факторов. Известно, что экспрессия и высвобождение адипонектина тесно связаны с дифференцировкой здоровых адипоцитов, поскольку они модулируются $\text{PPAR}\gamma$, а также с чувствительностью к инсулину. Фактически было обнаружено, что $\text{PPAR}\gamma$ регулирует экспрессию GLUT-4 в адипоцитах (Рисунок 6). В соответствии с этим, доказано, что секреция адипонектина ингибируется воспалением и другими стрессовыми явлениями, возникающими, в частности, при СД 2 и ожирении [130]. В подтверждение тому результаты исследований показали, что уровень

циркулирующего адипонектина обратно пропорционален развитию СД 2, ожирения, снижению чувствительности к инсулину и метаболическому синдрому [121, 133].

Благодаря этим выводам терапевтическое действие адипонектина при СД 2 и ожирении стало широко изучаться. Исследования показали, что введение адипонектина грызунам оказывает инсулин-сенситизирующее, антиатерогенное и противовоспалительное действие, а в определенных условиях также приводит к снижению массы тела [133, 134]. В исследованиях с участием людей было получено повышение уровня адипонектина на фоне приёма некоторых антигипергликемических препаратов [124].

В настоящее время становится очевидным, что адипокины благодаря своим специфическим рецепторам могут уменьшать чувствительность тканей к инсулину, индуцировать воспаление и развитие атеросклероза, СД 2 и псориаза, а также других метаболических нарушений. С учетом имеющихся знаний о мультифункциональности жировой ткани в ближайшем время будут разработаны новые методы лечения пациентов с ожирением и ассоциированным с ним заболеваний.

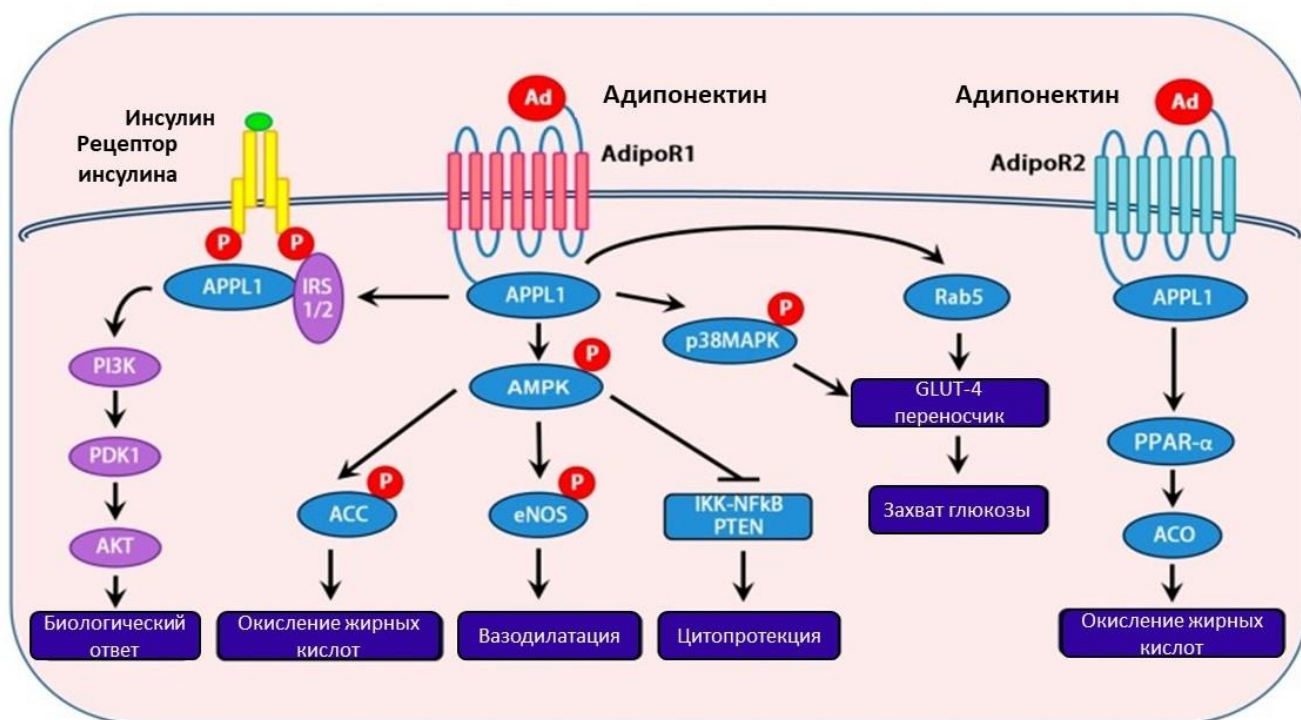


Рисунок 6 – Схематическое изображение передачи сигнала адипонектина, предполагающее перекрестное взаимодействие с сигнальным путем инсулина: инсулин и адипонектин взаимодействуют с соответствующими рецепторами, которые запускают каскад сигнальных событий. Метаболическое действие инсулина в основном осуществляется по сигнальному пути фосфоинозитид – 3 – киназа (PI3K)/ протеинкиназа В (АКТ), 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 субстраты рецепторов инсулина (IRS) 1/2, АМФ – активируемая протеинкиназа (AMPK) и митоген – активируемая протеинкиназа p38 (MAPK). Активация IRS 1/2 посредством передачи сигналов адипонектина является основным механизмом, с помощью которого адипонектин повышает чувствительность к действию инсулина в тканях, чувствительных к инсулину. Адаптировано по Achari AE [124]

Примечание. АСО – ацетил – КоА – оксидаза, ACC – ацетил – КоА – карбоксилаза, APPL – адаптерный белок, eNOS – эндотелиальная синтаза оксида азота, IKK – ИкappaВ киназа, NFκB – ядерный фактор каппа-усилитель легкой цепи активированных В-клеток, PDK –

протеинкиназа, PPARs – рецепторы, активирующие пролифератор пероксисом, PTEN – фосфатаза с двойной субстратной специфичностью

1.5 Современные антигипергликемические препараты как новый способ борьбы с метаболическими нарушениями у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением

Доказано о наличии четкой взаимосвязи между СД 2, висцеральным ожирением, и высокими рисками сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [135]. В Декларации ВОЗ от 2018 года указано о том, что заболеваемость и последствия СД 2 и других хронических неинфекционных заболеваний могут быть в значительной степени предотвращены или уменьшены при использовании научно обоснованных, доступных, и эффективных, с точки зрения затрат, вмешательств на основе межсекторального сотрудничества на популяционном уровне [14]. У больных СД, особенно при СД 2, к факторам риска ССЗ часто относят дислипидемию, АГ и ожирение [136]. Кроме того, хорошо известно, что этиопатофизиология СД 2 и осложнений едина. Основной пусковой механизм – повреждение в результате гипергликемии и ИР. Поскольку ССЗ являются более частой причиной смерти больных СД 2, лечение таких пациентов должно быть направлено на снижение сердечно-сосудистых рисков. В совокупности повышенные факторы риска со стороны сердечно-сосудистой системы и явная физиологическая активность СД 2 преимущественно по системе ССЗ подвергают больных СД большему риску развития ХСН, инсульта, реваскуляризации, инфаркта миокарда и других нарушений сердечно – сосудистой системы [137].

Следуя положениям патофизиологического подхода, на старте СД 2 должна назначаться комбинированная терапия, в первую очередь, с целью профилактики развития множественных патогенетических нарушений. Подход к назначению

комбинированной терапии доказан значимыми для диабетологического сообщества исследованиями. Первое из ключевых исследований в области лечения СД 2 – UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), результаты которого показали, что гликемический контроль напрямую ассоциирован со снижением рисков микрососудистых осложнений на 25% [138], макрососудистых осложнений: инфаркта миокарда на 15% и общей смертности на 13% [139]. На основании этих данных была сформулирована концепция «метаболической памяти», которая акцентирует необходимость ранней интенсивной сахароснижающей терапии для снижения рисков развития микро- и макрососудистых осложнений СД 2 с целью первичной профилактики неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов. Спустя более чем 20 лет ранняя комбинированная терапия оправдала свое назначение в исследовании VERIFY (Vildagliptin Efficacy in combination with metfoRmIn For earlY treatment of type 2 diabetes), которое подтверждает целесообразность применения этой стратегии лечения в клинической практике [140].

Но кардинально парадигма лечения СД 2 изменилась в 2015 году, когда произошло важное событие — озвучены революционные результаты исследования EMPA-REG OUTCOME, которые показали 38%-процентное снижение смертности по причине ССЗ по сравнению с плацебо ($p < 0,001$), 14%-процентное снижение первичной комбинированной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистых причин, случаи нефатальных инфарктов миокарда и мозговых инсультов) ($p = 0,04$), 32%-процентное снижение общей смертности ($p < 0,001$), 35%-процентное уменьшение количества госпитализаций по поводу хронической сердечной недостаточности ($p < 0,002$) на фоне лечения эмпаглифлозином[5]. Начиная с 2015 года стало очевидно, что препараты класса ингибиторы натрий – глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ2) действительно могут повлиять на показатели смертности. В частности, по результатам исследований CANVAS и CANVAS-R получено снижение риска MACE (3 основных нежелательных сердечно-сосудистых явления – нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт и сердечно-сосудистая смерть) на 14% по сравнению с плацебо на фоне применения

второго представителя иНГЛТ2 — канаглифлозина [7, 141]. Исследование DECLARE-TIMI 58 продемонстрировало снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений и хронической болезни почек у пациентов с СД 2 на фоне терапии дапаглифлозином [8 – 10].

Во всех упомянутых исследованиях при использовании иНГЛТ2 ученые не выявили значимого снижения уровня HbA1c. Это указывает на то, что существуют другие, ранее неизвестные факторы, которые помимо гликемического контроля могут повлиять на риск развития и прогрессирования осложнений, а также на преждевременную смертность. К тому же большой интерес связан с тем, что при использовании препаратов из группы иНГЛТ2 во всех исследованиях у пациентов зафиксировано снижение массы тела до 3 – 4 кг [6].

НГЛТ1 и НГЛТ2 ответственны за реабсорбцию глюкозы в почках. НГЛТ1 представляет собой транспортер с высоким сродством и низкой пропускной способностью, который экспрессируется в дистальных проксимальных извитых канальцах, где он действует как переносчик поступающей с пищей глюкозы и галактозы и обеспечивает примерно 10% реабсорбции глюкозы. Напротив, НГЛТ2 представляет собой транспортер с низким сродством и высокой пропускной способностью, который экспрессируется исключительно в проксимальных канальцах почек и реабсорбирует 90% глюкозы из мочи [142]. Мутации в гене, кодирующем НГЛТ2, связаны с семейной почечной глюкозурией, а у мышей с дефицитом НГЛТ2 наблюдается более высокая экскреция глюкозы с мочой, чем у мышей дикого типа [143, 144]. Именно эти наблюдения позволили предположить, что ингибирование НГЛТ2 может стать эффективным способом лечения гипергликемии, ожирения и ССЗ. Последующие клинические исследования продемонстрировали, что пероральный прием иНГЛТ2 не только улучшает гипергликемию, но также способствует снижению массы тела у пациентов с СД 2 [145 – 147]. При этом из всех глифлозинов эмпаглифлозин характеризуется высокоселективным и мощным ингибированием НГЛТ2 [148, 149]. Высокая селективность эмпаглифлозина в отношении НГЛТ2 позволяет предположить, что

данный препарат является мощным и конкурентоспособным иНГЛТ2 с отличным профилем селективности.

Т.к. ожирение тесно коррелирует с частотой и распространенностью ИР, СД 2 и метаболически ассоциированной жировой болезни печени (МАЗБП) активно изучается роль иНГЛТ2 в лечении хронического воспаления, развивающегося при ожирении и характеризующееся аномальной выработкой цитокинов и хемокинов и активацией воспалительных путей, которые мешают передаче сигналов инсулина [150]. Хотя механизм этой воспалительной реакции остается неясным, все больше данных показывают, что воспаление, вызванное ожирением, опосредуется в первую очередь иммунными клетками, такими как макрофаги и Т-лимфоциты в метаболических тканях [150, 151]. Поляризация макрофагов М1-типа при ожирении усиливается, что приводит к увеличению продукции различных провоспалительных цитокинов, таких как TNF α и ИЛ - 6, которые индуцируют резистентность к инсулину посредством I κ K β - и JNK-опосредованного ингибирующего серинового фосфорилирования субстрата инсулинового рецептора [140, 151]. Результаты исследования показывают, что эмпаглифлозин, воздействуя на макрофаги М2-типа, способствует уменьшению выраженности воспаления, развившегося на фоне ожирения, в печени и БЖТ у мышей [153]. Эти данные свидетельствуют о том, что иНГЛТ2, а именно эмпаглифлозин, частично улучшают чувствительность к инсулину за счет ослабления хронического воспаления при СД 2 и ожирении.

Особенно важно, что по результатам исследований было показано, как длительный приём эмпаглифлозина увеличивает расход энергии всего тела, выработку тепла и уровень белка UCP1 как в КЖТ, так и в БЖТ, и позволяет предположить, что данный глифлозин способствует потемнению жировой ткани [152, 154]. Другие исследования продемонстрировали, что некоторые депо БЖТ приобретают фенотип КЖТ при воздействии определенных стимулов: коричневые адипоциты, также известные как бежевые клетки, экспрессируют UCP1 и способствуют термогенезу в ответ на физиологические стимулы (например,

хроническое воздействие холода), гормональные стимулы (например, ирисин), фармакологическое лечение (например, агонист PPAR γ , или β -адренергическую стимуляцию) или программу экспрессии генов, подобных бурому жиру (UCP1), DFFA-подобный эффектор-а, индуцирующий гибель клеток, и диодиназа 2 индуцируются в БЖТ [155, 156]. Существует предположение, что на фоне приёма эмпаглифлозина адипонектин способствует образованию бежевых адипоцитов [157, 158] (Рисунок 7). Чжао и др. в исследовании показали, что повышение уровня адипонектина подавляет почечный НГЛТ2 за счет активации PPAR δ , что, в свою очередь, снижает реабсорбцию натрия и глюкозы [158]. С другой стороны, ингибирование НГЛТ2 увеличивает экспрессию адипонектина у пациентов с СД 2 и ожирением [159, 160].



Рисунок 7 – Эмпаглифлозин и белая жировая ткань: возможные механизмы подавления набора массы тела и ИР. Адаптировано по Younis M. [160]

Примечание. ЖТ – жировая ткань, СЖК – свободные жирные кислоты

Таким образом, эмпаглифлозин может способствовать потемнению БЖТ, по крайней мере частично, за счет поляризации АТМ макрофагов М2-типа и увеличения экспрессии адипонектина в БЖТ [161, 162]. Безусловно, необходимо больше исследований для изучения негликемических эффектов глифлозинов, в частности, эмпаглифлозина, но уже существующие результаты представляют многообещающие надежды.

Глава 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования

Одноцентровое проспективное рандомизированное исследование проведено на базе ГБУЗ Московской области «Домодедовская больница» с марта 2021 год по май 2023 год после подтверждения локальным этическим комитетом ФГБУ ДПО РМАНПО Минздрава России от 27 октября 2020 года протокол № 14 и соответствует Хельсинкской декларации, положениям Национального стандарта РФ ГОСТ Р52379-2005 о Надлежащей клинической практике и положениям от 01 апреля 2006 года, Приказу Министерства здравоохранения РФ от 01 апреля 2016 года, №200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики» и положения Качественной Клинической Практики (GCP).

Перед включением в исследование все пациенты проинформированы в полном объеме о порядке и сроках обследования, после чего подписали письменное информированное согласие об участии.

Таким образом, в исследование включено 80 пациентов в соответствии с критериями включения и невключения.

Критерии включения в исследование:

1. Мужчины и женщины в возрасте от 30 до 75 лет;
2. Установленный диагноз сахарного диабета 2 типа согласно критериям ВОЗ;
3. ИМТ от 30 кг/м² до 45 кг/м²;
4. Сахароснижающая терапия представлена таблетированными препаратами;
5. Добровольное согласие на проведение лабораторного и инструментального обследования;
6. Отсутствие в анамнезе опыта приёма препаратов из группы иНГЛТ2;

7. Подписанное информированное согласие на участие в научном исследовании.

Критерии невключения в исследование:

1. Возраст исследуемых менее 30 и более 75 лет;
2. ИМТ менее 30 кг/м² и более 45 кг/м²;
3. Прием препаратов из группы иНГЛТ2;
4. Применение инсулинотерапии;
5. Сахарный диабет 1 типа;
6. Диабетический кетоацидоз;
7. Использование в лечении препаратов из группы агонистов глюкагоноподобного пептида – 1;
8. Хроническая болезнь почек, СКФ <45 мл/мин/1,73м²;
9. Наличие инфекций мочеполовой системы;
10. Беременность и период грудного вскармливания;
11. Наследственные нарушения: непереносимость галактозы, недостаточность лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция);
12. Психически заболевания, наркомания, алкоголизм;
13. Отказ от повторного обследования.

Критерии преждевременного исключения пациентов из исследования:

1. Решение пациента выйти из участия в программе;
2. Решение лечащего врача прекратить терапию.

Схематично дизайн исследования представлен на Рисунке 8, график визитов пациентов в Таблице 1.

На **1-ом визите** после сбора жалоб и анамнестических данных, а также изучения соответствия пациентов критериям включения и невключения, проводился объективный осмотр с антропометрическим анализом (измерение роста, массы тела, ОТ и окружности бедер (ОБ) и расчет ИМТ) и внутривенное

взятие крови на клинический, биохимический (определение уровня глюкозы, HbA1c, общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС – ЛНП), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС – ЛВП), триглицеридов (ТГ), мочевины, креатинина, печеночных ферментов (аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартаминотрансфераза (АСТ), гамма – глутамилтранспептидаза (ГГТ), мочевой кислоты, общего белка, билирубина общего) и гормональный (определение уровня адипонектина, лептина, ирисина, ИЛ – 6 сыворотки) анализы, а также рассчитывали индекс НОМА-IR. Для изучения состава массы тела проводилась биоимпедансометрия с помощью аппарата ABC-02 «МЕДАСС». Забор крови и биоимпедансометрия осуществляли натощак после 8-ми часового голодания.

После проведения первичного обследования 10 пациентов исключены из исследования с учетом несоответствия критериям включения и невключения, 70 пациентов рандомизированы методом случайных чисел на 2 группы: основная группа № 1 (n = 35) с СД 2 типа и ожирением, которой в качестве лечения рекомендована комбинированная терапия – препарат из группы иНГЛТ2 эмпаглифлозин (Джардинс®) в дозировке 25 мг и метформин в дозировке 2000 мг в сутки с отменой сахароснижающих препаратов из других лекарственных групп; в группу контроля № 2 (n = 35) включены пациенты с СД 2 типа и ожирением, которым рекомендовано продолжить монотерапию метформином в суточной дозировке 2000 мг. Срок наблюдения составил 6 месяцев, в течение которого помимо первичного осмотра выполнено 2 визита через 3 и 6 месяцев.

Кроме коррекции лечения всем пациентам даны рекомендации о необходимости проведения регулярного самоконтроля гликемии с помощью индивидуального глюкометра, рекомендации о принципах рационального питания согласно Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным с сахарным диабетом, 2019 год [163] и Американской диабетической ассоциации, 2020 год [164], а также рекомендации по физической активности.

На последующих **2-ом** и **3-ем** визитах, через 3 и 6 месяцев соответственно, оценивалась безопасность проводимой терапии, изучалась динамика антропометрических данных, показателей углеводного, жирового и липидного обменов, а также состава тела с помощью биоимпедансометрии. Повторно проводились беседы о коррекции питания и динамике массы тела. После 2-го визита в группе контроля 10 пациентов исключены из исследования с учетом повторной оценки критериев включения и невключения. Таким образом, 35 пациентов завершили исследование в группе №1, в группе контроля №2 – 25 пациентов, суммарно 60 из 80 больных.

Схематично дизайн исследования и визиты отображены на Рисунке 8 и Таблице 1 соответственно.

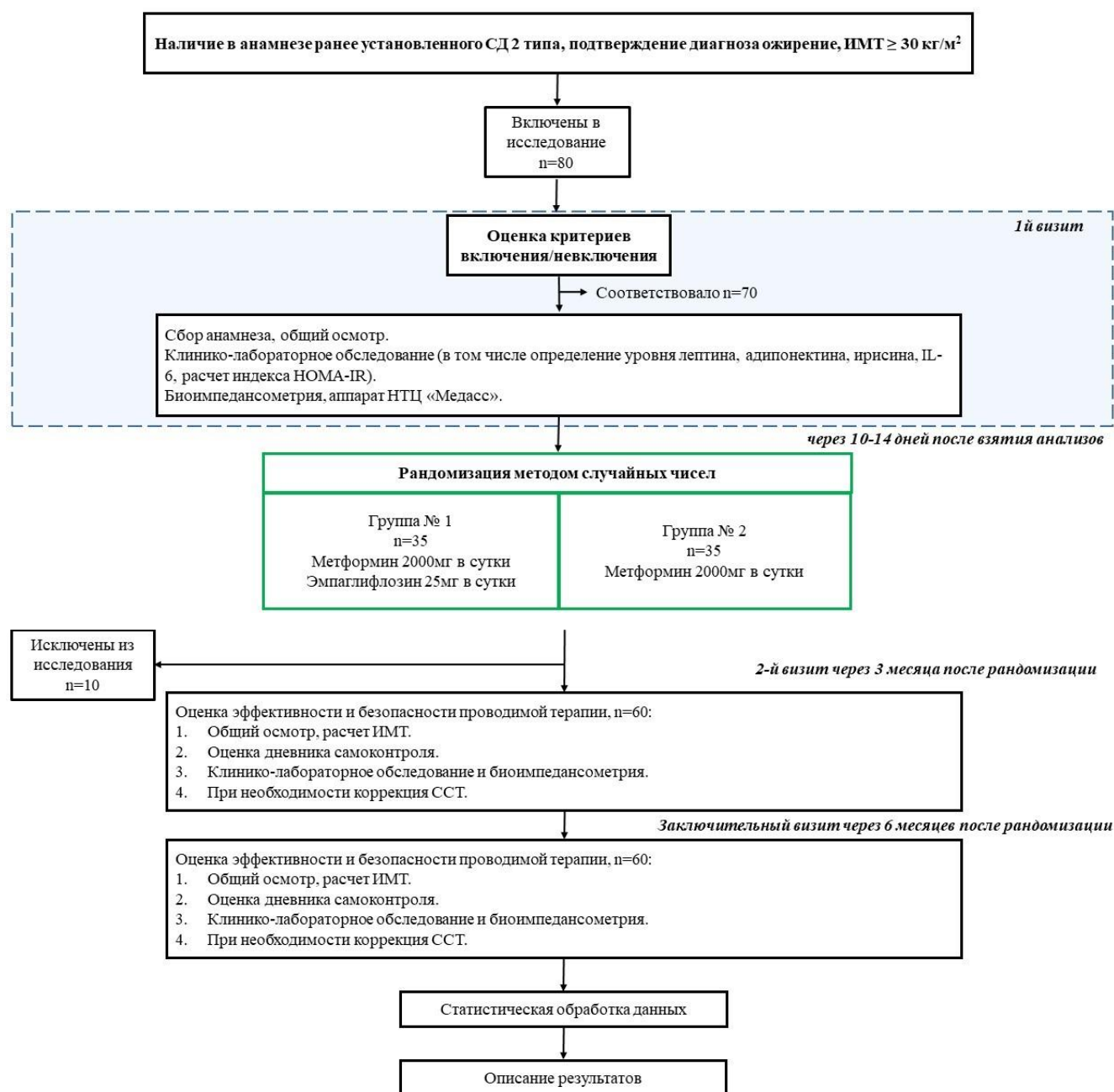


Рисунок 8 – Схематичный дизайн исследования

Примечание. СД – сахарный диабет, ИМТ – индекс массы тела, ССТ – сахароснижающая терапия, ИЛ – 6 – интерлейкин – 6, индекс НОМА – IR – индекс инсулинорезистентности

Таблица 1 – График визитов пациентов

Обследование	Визит 1	Визит 2 (через 3 месяца)	Визит 3 (через 6 месяцев)
Сбор жалоб и анамнестических данных	+	+	+
Антропометрические данные (масса тела, рост, ИМТ, ОТ, ОБ)	+	+	+
Клинический анализ крови	+	+	+
Биохимический анализ крови (глюкоза, HbA1c, ОХ, ХС-ЛНП, ХС-ЛВП, ТГ)	+	+	+
Гормональный анализ крови (инсулин, адипонектин, лептин, ирисин)	+	+	+
Оценка индекса ИР (индекс HOMA-IR)	+	+	+
Биоимпедансометрия	+	+	+
Назначение лечения	+		

2.2 Методы исследований

До включения в исследование проводился тщательный сбор анамнеза и осмотр пациентов на предмет изучения наличия сопутствующей патологии, вредных привычек, аллергических реакций, перенесенных операций и травм.

2.2.1 Физикальный осмотр

Проводился осмотр кожных покровов, оценка наличия отеков, трофических изменений на коже нижних конечностей, измерение артериального давления (АД) по методу Н. С. Короткова (1905 год).

На **1-ом** визите всем пациентам проведен анализ антропометрических данных, включающий в себя:

- измерение массы тела (кг),

- роста (см),
- окружность талии (ОТ, см),
- окружность бедер (ОБ, см),
- соотношение ОТ/ОБ,
- расчет ИМТ.

Масса тела пациентов измерялась на медицинских электронных весах ВМЭН-150, 200-50/100-А; рост – при помощи ростомера с точностью до 1 см. Определение ОТ осуществлялось с помощью сантиметровой ленты на середине расстояния между вершиной гребня подвздошной кости и нижним краем ребер. При этом значения в норме для мужчин <94 см, для женщин <80 см, превышение указанных параметров отражает наличие висцерального (абдоминального) ожирения [165, 166]. Определение ОБ также осуществлялось с помощью сантиметровой ленты на уровне ниже больших бедренных бугров в вертикальном положении пациента.

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

Таблица 2 – Классификация ожирения по ИМТ (ВОЗ, 1997 год)

Значение	ИМТ, кг/м²
Дефицит массы тела	< 18,5
Нормальная масса тела	18,5 – 24,9
Избыточная масса тела	25 – 29,9
Ожирение 1 степени	30 – 34,9
Ожирение 2 степени	35 – 39,9
Ожирение 3 степени	≥ 40

2.2.2 Лабораторное обследование

Забор крови для анализов и последующего динамического наблюдения пациентов производился в процедурном кабинете в асептических условиях из

кубитальной вены с использованием стерильных игл утром не менее чем через 8 часов после последнего приема пищи в положении пациента сидя в физиологических условиях.

2.2.2.1 Определение показателей углеводного и липидного обменов

Забор крови проводился в пробирку с разделительным гелем (жёлтая крышка). После взятия крови пробирка была центрифугирована на 3000 оборотах в течение 15 мин. Биохимические показатели определялись в день взятия крови. Анализ производился на автоматических биохимических анализаторах выборочного действия с использованием оригинальных наборов производителя (Таблица 3). Забор крови на HbA1c осуществлялся в пробирку с этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА) (сиреневая крышка), пробирка не центрифугировалась, показатель определялся в день взятия крови с помощью анализаторов FURUNO CA 400 (Япония).

Таблица 3 – Данные о референсных значениях и анализаторах для показателей биохимического анализа крови

Показатель	Единицы измерения	Референсные значения	Наименование анализатора
Мочевина	ммоль/л	2,8 – 7,2	FURUNO CA 400, Sapphire 400 (Япония), Beckman AU 480 (США)
Креатинин	мкмоль/л	58 – 96	
Глюкоза	ммоль/л	3,9 – 6,4	
HbA1c	%	4 – 6	
Холестерин	ммоль/л	0 – 5,2	
Триглицериды	ммоль/л	0 – 2,3	
ХС – ЛВП	ммоль/л	0,78 – 2,2	
ХС – ЛНП	ммоль/л	0 – 4	

Показатели углеводного (глюкоза венозной крови, HbA1c) и липидного (ХС, ХС – ЛНП, ХС – ЛВП, ТГ) обменов оценивали через 3 и 6 месяцев.

2.2.2.2 Гормональный анализ жирового обмена

Для изучения маркеров жирового обмена определяли уровень адипонектина, лептина, инсулина, миокина – ирисина и противовоспалительного цитокина – ИЛ – 6 исходно, через 3 и 6 месяцев наблюдения в сыворотке крови. Забор крови осуществлялся утром натощак (крайний приём пищи не менее, чем 8 часов назад) в пробирку с разделительным гелем (жёлтая крышка). Пробирка центрифугирована на 3000 оборотах в течение 15 мин, затем заморожена при температуре минус 40 градусов Цельсия на 6 месяцев до окончания наблюдения. По окончании исследования сыворотки были разморожены при комнатной температуре, показатели определяли в тот же день с помощью различных анализаторов. Подробные данные об анализаторах, единицах измерения и нормах указаны в Таблице 4.

Таблица 4 – Лабораторные исследования маркеров жирового обмена

Показатель	Единицы измерения	Референсные значения		Наименование анализатора
		Мужчины	Женщины	
Высокомолекулярный адипонектин	мкг/мл	1,9 – 17,1	1,2 – 25,2	ASSAYPRO Human Adiponectin Elisa Kit
Лептин	нг/мл	2,0–5,6	3,7–11,0	Diagnostics Biochem Canada Inc, ЗАО "БиоХимМак", Leptin Elisa
Ирисин	нг/мл	0,2 – 12,8		DYNEX Technology Lazurite.S/N DSA 3834
ИЛ – 6	пг/мл	0,00 – 10,0		DYNEX Technology Lazurite.S/N DSA 3834

Для определения чувствительности к инсулину рассчитывали индекс НОМА – IR по формуле [167]:

$$\text{НОМА} - \text{IR} = \frac{\text{гликемия натощак (ммоль/л)} \times \text{ИРИ (мкМЕ/мл)}}{22,5}.$$

Примечание. ИРИ - иммунореактивный инсулин.

Значение индекса НОМА – IR <2,7 считали нормальным [168].

2.2.3 Биоимпедансный анализ состава тела

Для изучения состава тела использовали аппарат для проведения биоимпедансометрии ABC-02 «МЕДАСС» (Россия, 2016 год). Данный вид обследования осуществляется с помощью контактного метода измерения пассивных электрических свойств организма. Исследование проводилось участникам натощак (минимум 8 часов от последнего приема пищи) в положении лежа на спине с отведенными в стороны руками и ногами на кушетке.

По результатам мы оценивали динамику таких параметров, как масса жировой ткани (МЖТ), кг, тощая (безжировая) масса тела (ТМТ), кг, масса скелетно-мышечной ткани (МСМТ), кг, общая жидкость организма (ОЖ), кг и внеклеточная жидкость (ВКЖ), кг, через 3 и 6 месяцев. Удельный основной обмен характеризует интенсивность энергообмена в организме и определяется как отношение основного обмена к площади поверхности тела.

2.3 Статистическая обработка данных

Статистическая обработка результатов проведена с помощью пакета программ Jamovi Desktop 2.3.21 (США), Microsoft Excel 2016 год. Для оценки

нормальности распределения использован расчетный метод Шапиро-Уилка. При значении p менее 0,05 распределение принято считать отличным от нормального. Так как в нашем исследовании большинство распределений изучаемых признаков отличалось от нормального, для дальнейшей статистической обработки использовались непараметрические критерии.

Результаты статистического анализа приведены в виде медианы и интраквартильного интервала (Me; IQR [Q25; Q75]), минимальных (min) и максимальных (max) значений. Достоверность отличий между группами оценивалась с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Достоверность отличий внутри группы, полученных за период наблюдения через 3 и 6 месяцев, оценивалась с помощью непараметрического статистического T-критерия Вилкоксона.

Для статистического изучения взаимосвязи между исследованными показателями применялся непараметрический коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Сила корреляции оценивалась по значению коэффициента корреляции (r): $r \leq \pm 0,25$ – слабая корреляция; $\pm 0,25 < r < \pm 0,7$ – умеренная корреляция; $r \geq \pm 0,7$ – сильная корреляция. Значение $p < 0,05$ принято считать статистически значимым.

Глава 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ НАБЛЮДЕНИЙ

3.1. Общая характеристика пациентов, включенных в исследование

В исследование включено 70 пациентов с ранее установленным диагнозом СД 2 и ожирение. Большая часть пациентов представлена лицами женского пола (Рисунок 9).

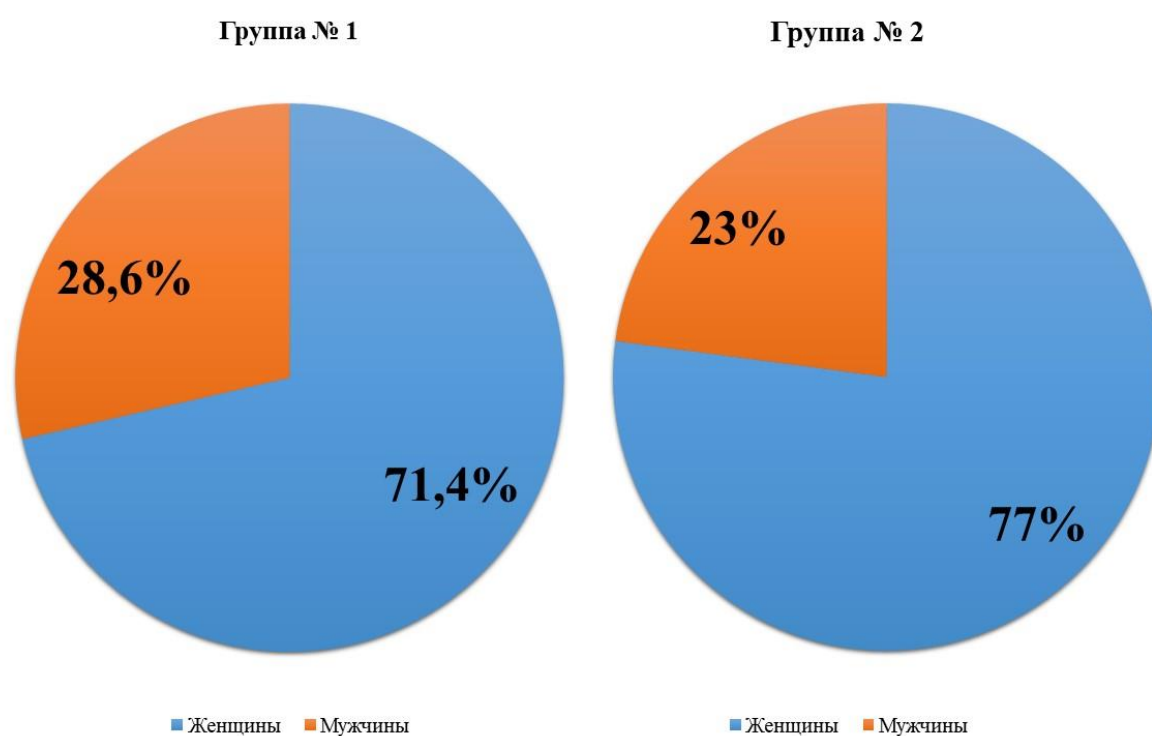


Рисунок 9 – Соотношение мужчин и женщин, участвующих в исследовании, по группам. В группе № 1: женщин – 25 (71,4%), мужчин – 10 (28,6%); в группе № 2: женщин – 27 (77%), мужчин – 8 (23%)

Медиана продолжительности течения СД составила 3 и 1,5 года в группе № 1 и № 2 соответственно. Исходные показатели обеих групп статистически сопоставимы по анамнестическим и лабораторным данным, представленным в Таблице 5.

Таблица 5 – Исходные анамнестические и лабораторные параметры пациентов

Показатель	Группа № 1 (n = 35), Me, IQR	Группа № 2 (n = 35), Me, IQR	p
Возраст	61,0 [51; 5]	62,0 [57; 64]	0,928
Пол	М - 10	М - 8	
	Ж – 25	Ж – 27	
Длительность СД, годы	3,0 [1; 4,5]	1,5 [1; 3,25]	0,651
Креатинин, мкмоль/л	94 [95,8; 99,5]	90 [82,0; 96,8]	0,310
СКФ (по формуле СКД-ЕРІ), мл/мин/1,73/м ²	63 [53,5; 76,8]	62 [55,8; 72,3]	0,880

Примечание. Обозначения в таблице: Me – медиана, IQR – интерквартильное расстояние с указанием 25 и 75 перцентилей. Достоверность отличий между группами оценивалась с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни.

3.2 Оценка показателей углеводного обмена исходно и в динамике

При изучении исходных показателей углеводного обмена, приведенных в Таблице 6, группы сравнения сопоставимы.

Таблица 6 – исходные показатели углеводного обмена до вмешательства

Показатель	Группа № 1 (n = 35), Me, IQR	Группа № 2 (n = 35), Me, IQR	p
Глюкоза крови натощак, ммоль/л	6,4 [5,5; 7,4]	6,0 [5,5; 6,4]	0,160
HbA1c, %	6,28 [5,75; 6,69]	5,67 [5,48; 6,39]	0,066

Примечание. Обозначения в таблице: Ме – медиана, IQR – интерквартильное расстояние с указанием 25 и 75 перцентилей. Достоверность отличий между группами оценивалась с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни.

Обращает на себя внимание наличие удовлетворительного гликемического контроля в обеих группах. Следует отметить, что задачей нашего исследования не было добиться улучшения гликемии, так как исходно пациенты компенсированы на фоне получаемых сахароснижающих препаратов. В связи с этим достоверность изучаемых в дальнейшем параметров жирового обмена значительно повышается.

При этом 95% включенных в исследование пациентов находились на монотерапии метформином. Среди включенных в исследование пациентов 67 (95 %) в качестве сахароснижающей терапии получали метформин в дозе 2000 мг в сутки, 1 (2%) пациент комбинацию метформин в дозе 2000 мг + линаглиптин в дозе 5 мг в сутки, 2 (3 %) пациента комбинацию метформин в дозе 2000 мг + гликлазид в дозе 60 мг в сутки. Подробные данные представлены на Рисунке 10.

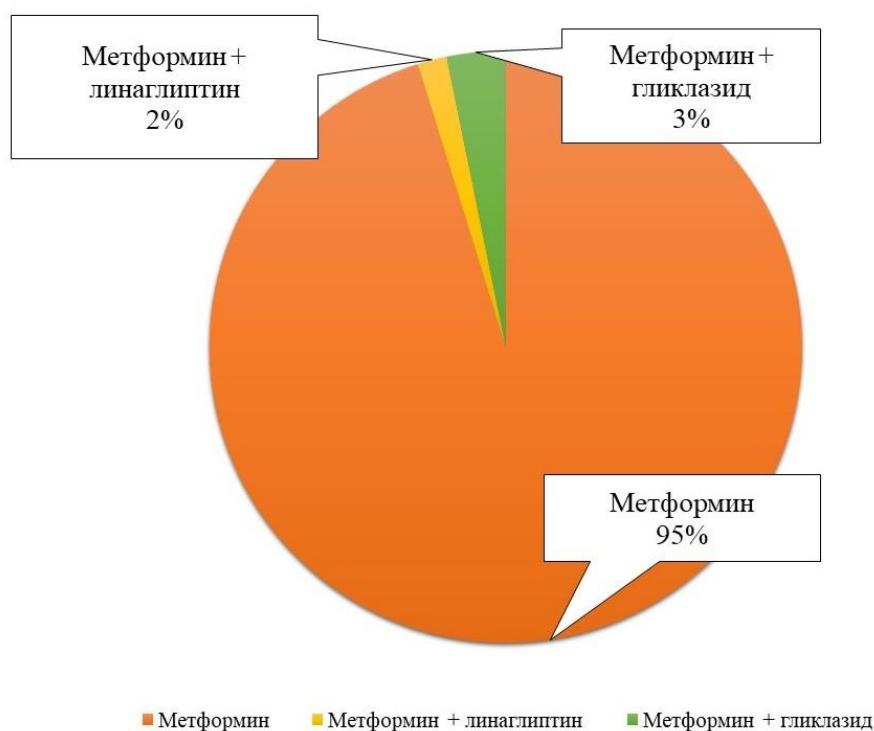
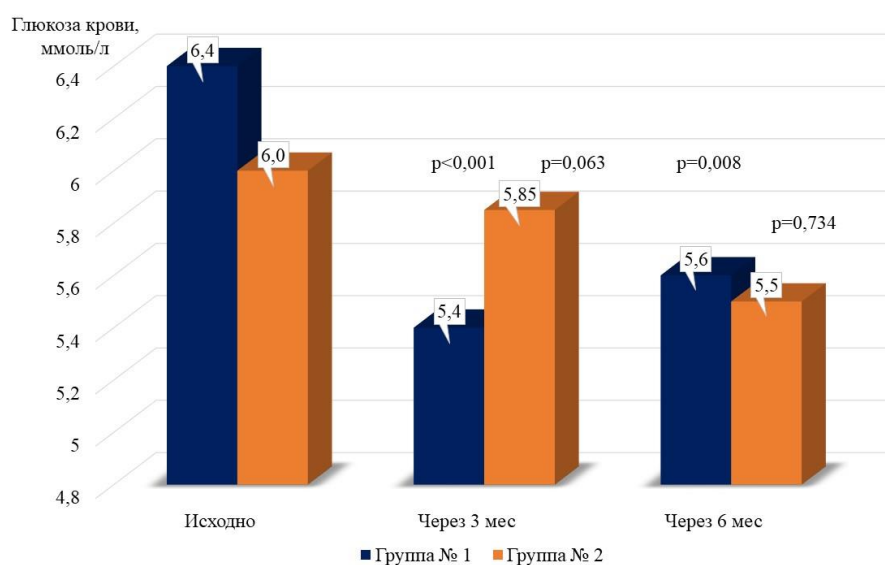
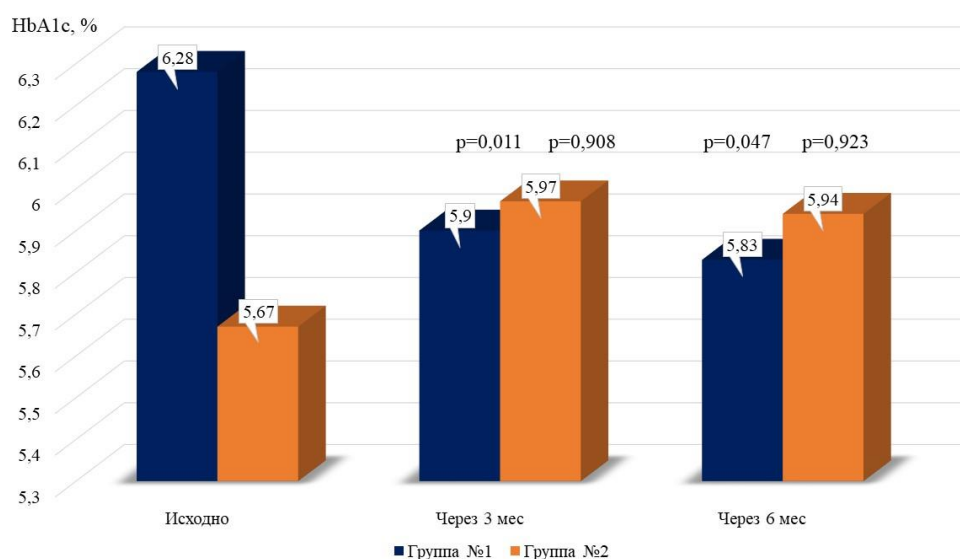


Рисунок 10 – Таблетированная сахароснижающая терапия до рандомизации пациентов.

При изучении динамики показателей углеводного обмена в группе комбинированной терапии эмпаглифлозин + метформин нами получено статистически значимое снижение уровня глюкозы плазмы натощак на 1,0 ммоль/л ($p < 0,001$) через 3 месяца и 0,8 ммоль/л ($p = 0,008$) через 6 месяцев, а также статистически значимое снижение уровня HbA1c на 0,38 % ($p = 0,011$) и 0,45 % ($p = 0,047$) через 3 и 6 месяцев соответственно, по сравнению с группой, находящейся на монотерапии метформинном, в которой достоверных изменений на протяжении 6 месяцев наблюдения отмечено не было (Рисунок 11).



А



Б

Рисунок – 11 – Сравнение показателей углеводного обмена в группах через 3 и 6 месяцев наблюдения: А – динамика глюкозы плазмы натощак, ммоль/л, Б – динамика уровня HbA1c, %

Примечание. Достоверность отличий внутри группы оценивалась с помощью непараметрического статистического Т-критерия Вилкоксона.

Полученные нами результаты согласуются с данными исследования EMPA-REG OUTCOME, которые также показали снижение уровня HbA1c в среднем на 0,24 – 0,36 % [5, 6].

3.3 Анализ метаболизма жира исходно и в динамике

3.3.1 Динамика антропометрических параметров

Анализ исходных антропометрических параметров показал, что обе группы сопоставимы (Таблица 7). На старте исследования более, чем у 50% пациентов значение ИМТ соответствовало 1 степени ожирения согласно классификации ВОЗ, 1997 год (ИМТ от 30 до 34,9 кг/м²). 23 (32,8%) пациент с ожирением 2 степени, ИМТ от 35 до 39,9 кг/м², 7 (11,1%) пациентов с ожирением 3 степени, что соответствует ИМТ более 40 кг/м². Медиана ИМТ в группе № 1 – 34,7 кг/м², в группе № 2 – 34,5 кг/м².

Таблица 7 – Исходные антропометрические параметры пациентов

Показатель	Группа № 1 (n = 35), Me, IQR		Группа № 2 (n = 35), Me, IQR		p
Масса тела, кг	97,0 [85,5; 103]		92,0 [85; 99]		0,192
ИМТ, кг/м ²	34,7 [32,4; 36,8]		34,5 [33,5; 38,8]		0,699
ОТ, см	М -116,0 [111; 120]	Ж – 106,0 [101; 114]	М -117,0 [112; 120]	Ж – 106,0 [103; 112]	0,208
ОБ, см	119,0 [111; 124]		119,0 [113; 125]		0,763
Соотношение ОТ и ОБ	0,96 [0,9; 1,03]		0,92 [0,88; 0,97]		0,156

Примечание. Обозначения в таблице: Me – медиана, IQR – интерквартильное расстояние с указанием 25 и 75 перцентилей. Достоверность отличий между группами оценивалась с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни.

Подробная характеристика пациентов в зависимости от степени ожирения представлена на Рисунке 12.

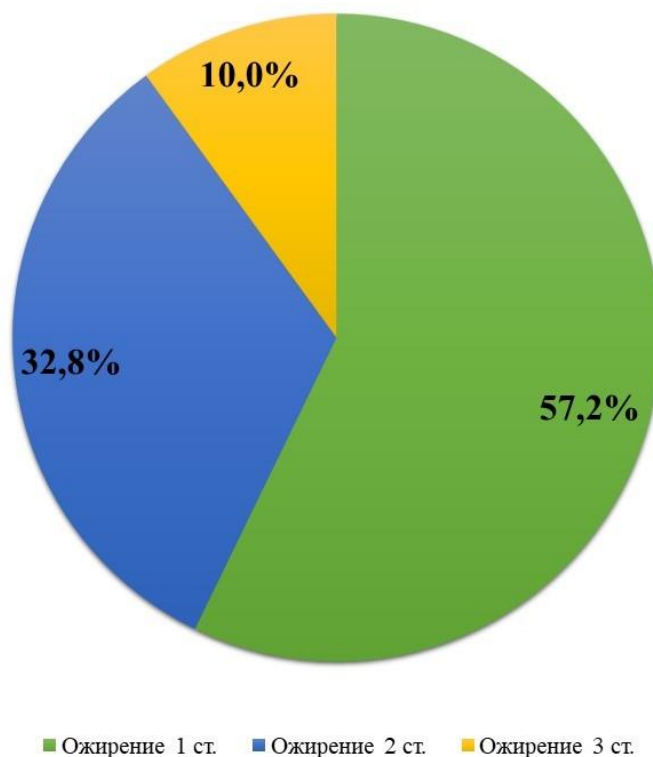


Рисунок 12 – Исходная характеристика пациентов в зависимости от степени ожирения

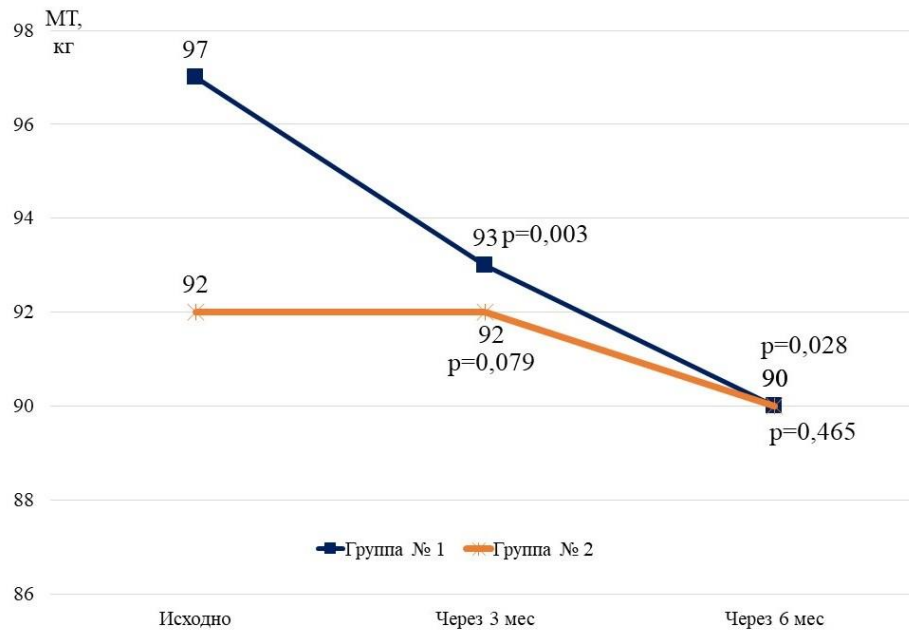
Следует также обратить внимание, что у всех пациентов исходно диагностировано абдоминальное ожирение. Минимальное значение ОТ в группе № 1 у женщин – 96 см, у мужчин – 101 см; в группе № 2 – 93 и 100 см у женщин и мужчин соответственно.

После коррекции лечения в группе № 1 на фоне комбинированной терапии эмпагlifлозин + метформин нами получена положительная статистически значимая динамика таких антропометрических показателей, как масса тела, ИМТ, ОТ и ОБ, которые продемонстрированы на Рисунке 13.

Как известно, показатель ОТ является общепризнанным диагностическим критерием наличия висцерального ожирения. В ранее опубликованных исследованиях описано, что на фоне приёма глифлозинов снижение массы тела,

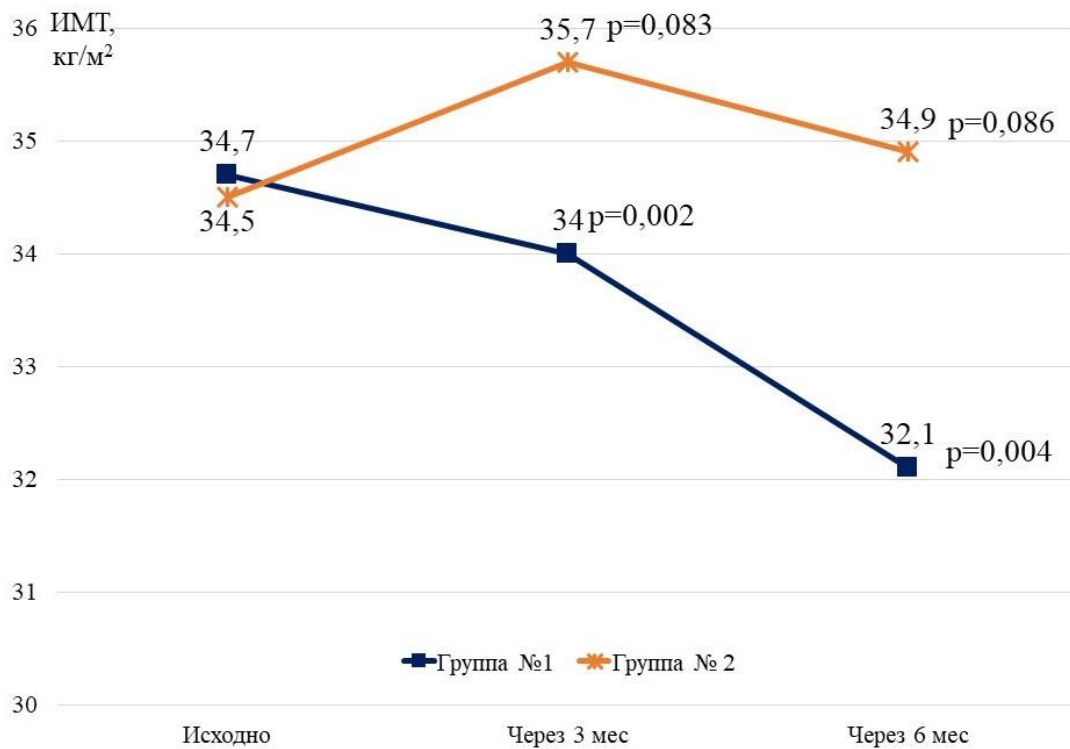
главным образом, связано с глюкозурией и осмотическим диурезом, следствием чего является потеря жировой массы со значительным уменьшением висцеральной жировой ткани [169 – 171]. Таким образом, полученные нами результаты согласуются с данными других клинических исследований.

При сравнительной оценке в группе № 2 на фоне отсутствия статистически значимого уменьшения массы тела, ИМТ и ОТ выявлено достоверное уменьшение ОБ через 3 месяца в среднем на 1 см ($p = 0,006$), а через 6 месяцев на 2 см ($p = 0,039$), что представляет большой интерес и вероятнее всего связано с перераспределением висцеральной жировой ткани (Рисунок 13).



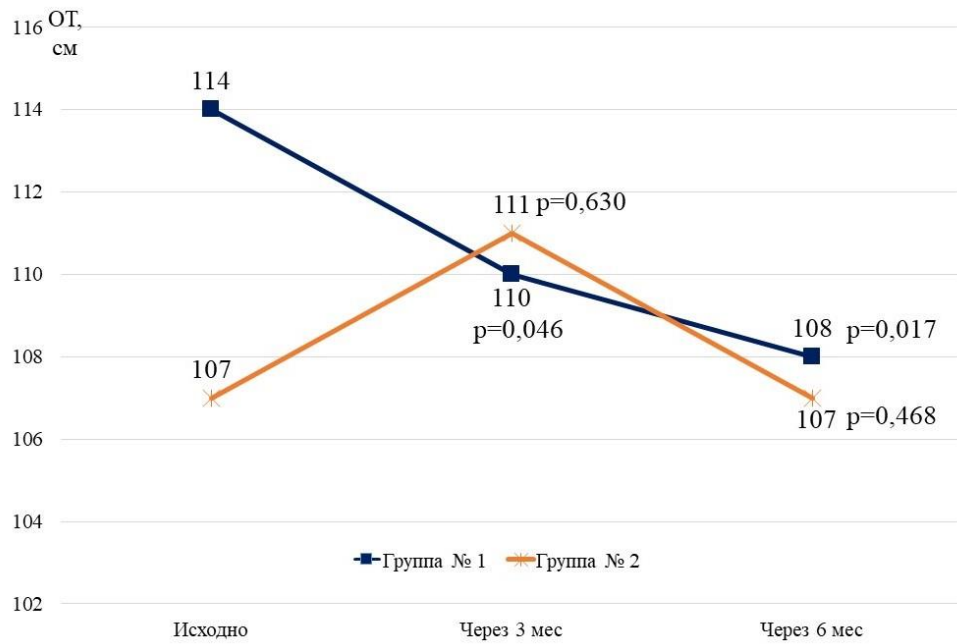
А

Рисунок 13 – Динамика антропометрических показателей в группах за 6 месяцев наблюдения: А – масса тела (МТ), кг



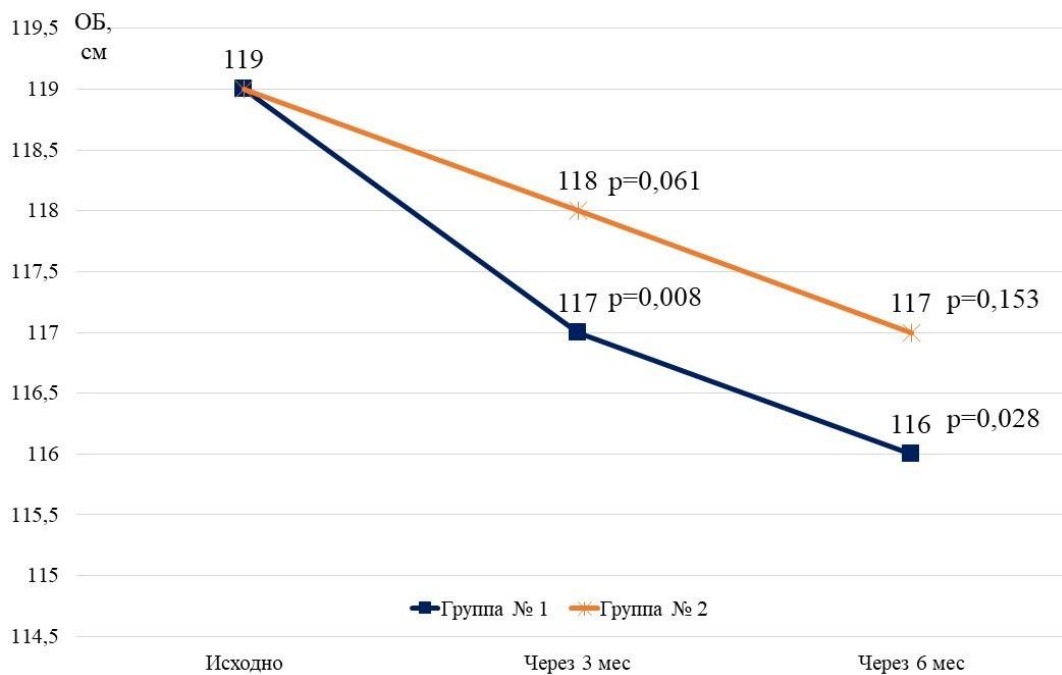
Б

Рисунок 13 – Динамика антропометрических показателей в группах за 6 месяцев наблюдения: Б – индекс массы тела (ИМТ), кг/м²



В

Рисунок 13 – Динамика антропометрических показателей в группах за 6 месяцев наблюдения: В – окружность талии (ОТ), см



Г

Рисунок 13 – Динамика антропометрических показателей в группах за 6 месяцев наблюдения: Г – окружность бедер (ОБ), см

Примечание. Достоверность отличий внутри группы оценивалась с помощью непараметрического статистического Т-критерия Вилкоксона.

3.3.2 Лабораторные маркеры жирового обмена

В Таблице 8 представлен сравнительный анализ исходных уровней изучаемых нами маркеров жирового обмена, таких как лептин, адипонектин, индекс НОМА – IR, ирисин и ИЛ – 6 сыворотки крови по группам. Статистически значимых отличий до коррекции сахароснижающей терапии в группах наблюдения не получено.

Таблица 8 – Исходные показатели жирового обмена в группах наблюдения

Показатель	Группа № 1 (n = 35), Me, IQR	Группа № 2 (n = 35), Me, IQR	p
Лептин, нг/мл	36,1 [19,8; 44]	30,1 [26,1; 37,9]	0,325
Адипонектин, мкг/мл	9,47 [8,87; 19,7]	9,42 [5,59; 18,6]	0,645
НОМА-IR	4,0 [2,39; 5,12]	3,0 [2,0; 4,5]	0,140
Ирисин, нг/мл	1,49 [1,08; 2,4]	1,56 [1,05; 2,23]	0,734
ИЛ – 6, пг/мл	2,16 [1,85; 10,0]	1,0 [0,95; 7,5]	0,257

Примечание. Обозначения в таблице: Me – медиана, IQR – интерквартильное расстояние с указанием 25 и 75 перцентилей. Достоверность отличий между группами оценивалась с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни.

Анализ исходного уровня лептина сыворотки крови показал, что в группе № 1 максимальное значение составило 101 нг/мл, минимальное 7,45 нг/мл. В группе № 2 максимальное значение уровня лептина – 49,5 нг/мл, минимальное – 9,61 нг/мл. Важно отметить, что гиперлептинемия установлена у большинства пациентов в обеих группах: в группе № 1 у 25 (100 %) женщин и у 9 (90%) мужчин;

в группе № 2 у 21 (77,8 %) женщины и 3 (37,5 %) мужчин, что можно расценивать как наличие лептинорезистентности.

После рандомизации пациентов и коррекции лечения в группе № 1 после назначения эмпаглифлозина в сочетании с метформином нами получено статистически значимое снижение уровня лептина (Рисунок 14). Через 3 месяца уровень лептина снизился на 10,5 нг/мл ($p = 0,022$), через 6 месяцев – 11,7 нг/мл ($p = 0,016$) от исходного уровня. Необходимо обратить внимание, что в группе № 2, получающих монотерапию метформином, не установлено достоверных изменений уровня лептина от исходных величин.

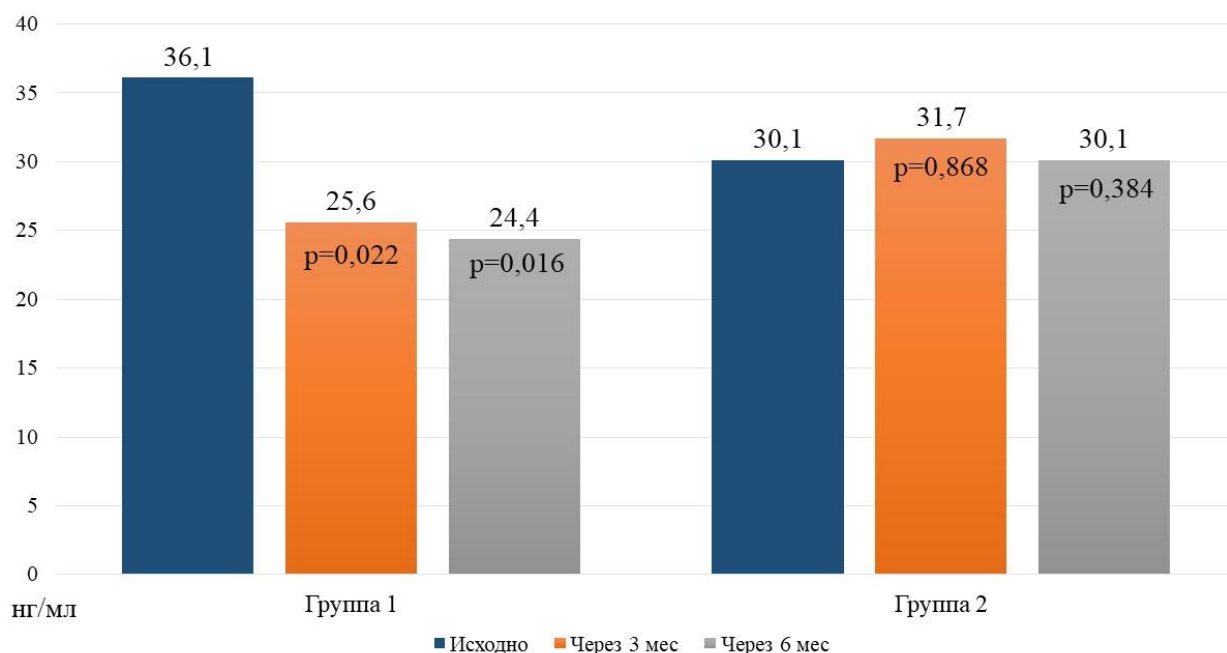


Рисунок 14 – Сравнительные результаты уровня лептина сыворотки крови, нг/мл, через 3 и 6 месяцев терапии в группе № 1 на комбинированной терапии эмпаглифлозин + метформин и группе № 2 на терапии метформином

Примечание. Достоверность отличий внутри группы оценивалась с помощью непараметрического статистического Т-критерия Вилкоксона.

Особый интерес представляет собой один из важнейших интеграторов метаболического здоровья – адипонектин. По данным современной литературы, у

пациентов с СД 2, ожирением, атеросклерозом отмечается снижение уровня адипонектина в крови [172 – 174]. В тоже время, низкий уровень адипонектина может служить маркером метаболического нездоровья [175, 176].

В группе № 1 исходно максимальный уровень адипонектина сыворотки крови составил 38,6 мкг/мл, минимальный 3,09 мкг/мл (что соответствует нижней границе референсного диапазона). При этом значение выше нормы зарегистрировано у 5 (20 %) женщин и у 2 (20 %) мужчин.

В группе № 2 наибольший уровень адипонектина сыворотки крови – 35,6 мкг/мл, наименьший – 4,4 мкг/мл, выше нормальных значений отмечено у 2 (7,4 %) женщин, у всех мужчин 8 (100%) в пределах референсных значений. Гипоадипонектинемии выявлено не было.

Через 3 месяца наблюдения в группе № 1, получающей комбинированную терапию эмпаглифлозин + метформин, на фоне положительной динамики антропометрических показателей установлено статистически значимое увеличение концентрации адипонектина сыворотки крови от исходного уровня на 11,43 мкг/мл ($p = 0,007$), и через 6 месяцев на 4,93 мкг/мл ($p = 0,031$). Обращает на себя внимание тот факт, что в группе № 2, не смотря на отсутствие статистически значимой динамики уровня адипонектина, прослеживается аналогичная тенденция к увеличению его концентрации: через 3 месяца увеличение на 4,28 мкг/мл, через 6 месяцев на 0,58 мкг/мл от исходного уровня (Рисунок 15).

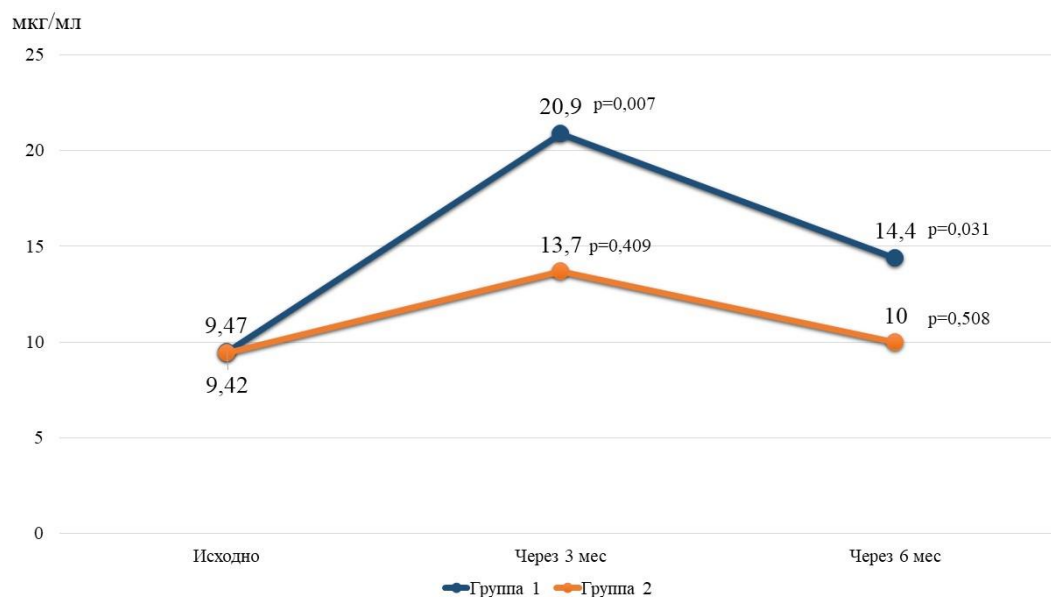


Рисунок 15 – Сравнительная динамика уровня адипонектина сыворотки крови, мкг/мл, в группах наблюдения

Примечание. Достоверность отличий внутри группы оценивалась с помощью непараметрического статистического Т-критерия Вилкоксона.

Из этого следует вывод, что эмпаглифлозин потенцируя действия метформина, способствует улучшению различных маркеров метаболического здоровья, в том числе за счет повышения уровня адипонектина сыворотки крови.

Как известно, основой ассоциации ожирения и нарушений углеводного обмена является наличие у пациентов ИР [177]. В связи с этим не менее важным маркером жирового обмена при СД 2 является выраженность ИР.

Анализ динамики ИР выполнен с помощью расчета индекса НОМА-IR. Исходно при оценке индекса НОМА-IR обе группы были также сопоставимы. Признаки ИР выявлены у 23 (65,7 %) пациентов в группе № 1 и у 10 (28,6 %) человек из группы № 2.

В группе № 1 после назначения эмпаглифлозина установлено статистически значимое снижение индекса НОМА-IR на 2,0 ($p = 0,003$) через 3 месяца наблюдения и на 1,55 ($p = 0,029$) через 6 месяцев от исходного. В группе № 2 на монотерапии метформином достоверной динамики по индексу НОМА-IR не выявлено (Рисунок

16). Полученные результаты позволяют сделать предположение, что эмпаглифлозин способствует улучшению чувствительности к инсулину.

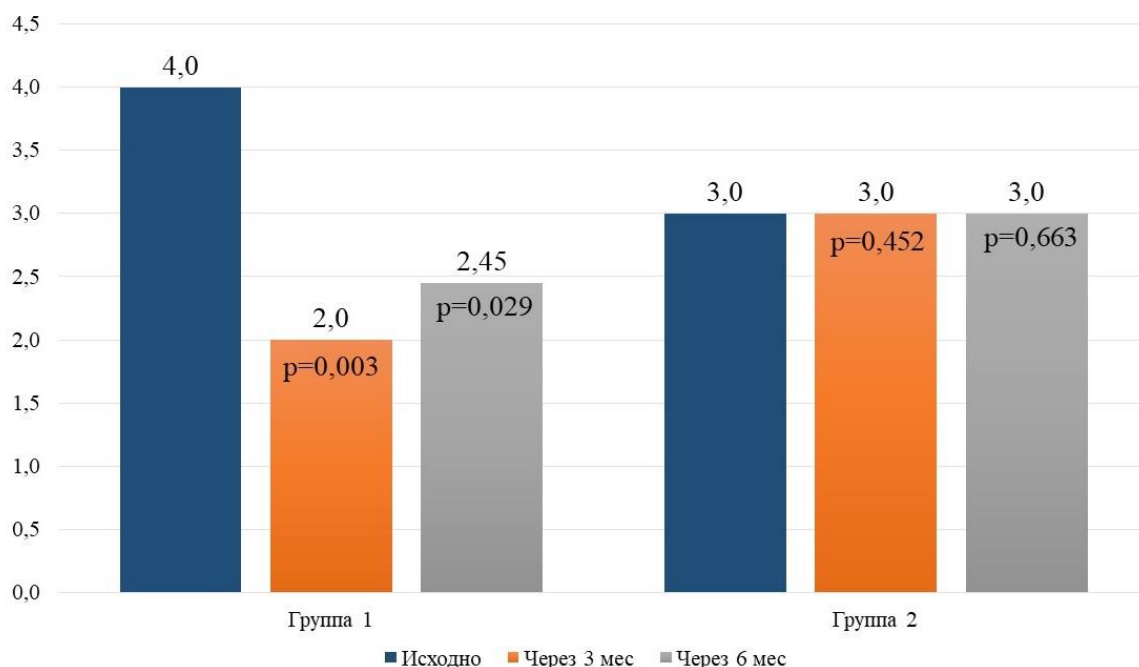


Рисунок 16 – Динамика индекса НОМА – IR в группах сравнения

Примечание. Достоверность отличий внутри группы оценивалась с помощью непараметрического статистического Т-критерия Вилкоксона.

Согласно данным литературы, уровень ирисина отражает процесс трансформации жировой ткани из белой в бурую, т.е. её «побурение». Подобное изменение жировой ткани принято рассматривать как потенциально позитивный процесс в лечении СД 2, ожирения и ассоциированных с ним заболеваний [178].

При изучении исходного уровня ирисина, миокина, ответственного за процесс «коричневения» жировой ткани, в группе № 1 у 2 (5,7 %) пациентов отмечено значение ниже референсного интервала – менее 0,2 нг/мл, максимальное значение составило – 6,13 нг/мл. В группе № 2 исходно минимальный уровень ирисина составил 0,296 нг/мл, максимальный – 3,140 нг/мл.

С учетом положительной динамики снижения массы тела и возможного влияния глифлозинов на трансформацию жировой ткани мы решили оценить динамику ирисина на фоне комбинированной терапии эмпаглифлозин + метформин. Уже через 3 месяца наблюдения в группе № 1 на терапии эмпаглифлозин в сочетании с метформином получено статистически значимое повышение уровня ирисина на 0,94 нг/мл от исходного уровня 1,76 нг/мл ($p = 0,016$), тогда как в группе монотерапии метформином статистически значимого повышения получено не было: уровень ирисина исходно 1,56 нг/мл, через 3 месяца – 1,59 нг/мл ($p = 0,992$). Результаты представлены на Рисунке 17.

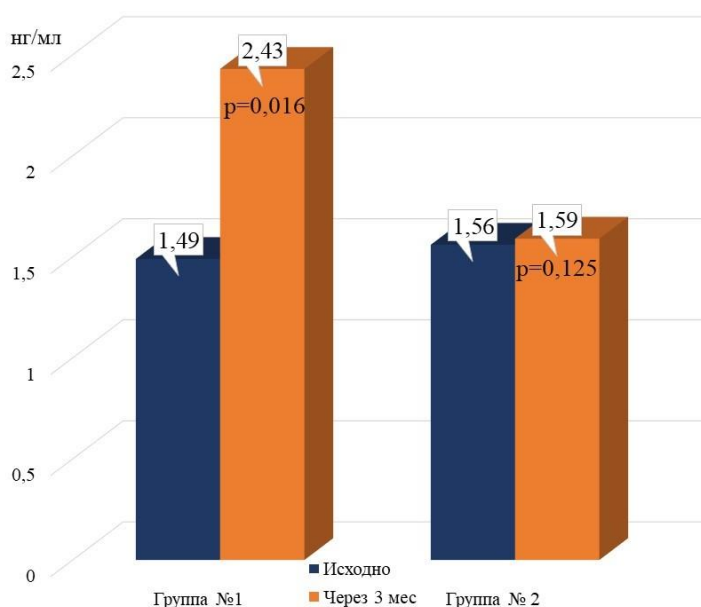


Рисунок 17 – Динамика ирисина сыворотки крови, нг/мл, в группах наблюдения

Примечание. Достоверность отличий внутри группы оценивалась с помощью непараметрического статистического Т-критерия Вилкоксона.

Известно, что ожирение сопровождается небольшим, но значимым повышением уровня ИЛ – 6 в плазме, в связи с чем рассматривается как состояние хронического подострого воспаления. Также показано, что достаточно часто повышение концентрации ИЛ – 6 наблюдается у пациентов с СД 2 [179]. Особого внимания заслуживает тот факт, что уровень ИЛ – 6 ассоциирован с характером распределения жира в организме за счет количества висцерального жира. Ряд

исследований доказали наличие прямой взаимосвязи между уровнем ИЛ – 6 и ИР [63].

Исходно концентрация провоспалительного цитокина ИЛ – 6 в обеих группах соответствовала референсному диапазону (норма 0 – 10,0 пг/мл): в группе № 1 минимально – 0,52 пг/мл, максимально 7,65 пг/мл, в группе № 2 – 0,52 пг/мл и 5,76 пг/мл соответственно.

Следует отметить, что в нашем исследовании на фоне статистически значимого увеличения уровня ирисина в группе № 1, получающей комбинированное лечение – эмпаглифлозин + метформин, нами установлено статистически значимое снижение уровня ИЛ – 6 на 1,16 пг/мл ($p = 0,037$), (Рисунок 18). В группе № 2 на монотерапии метформином отмечается тенденция к снижению уровня ИЛ – 6, однако статистически значимого результата не выявлено (исходно 1,11 пг/мл, через 3 месяца наблюдения – 0,58 пг/мл ($p = 0,063$)).

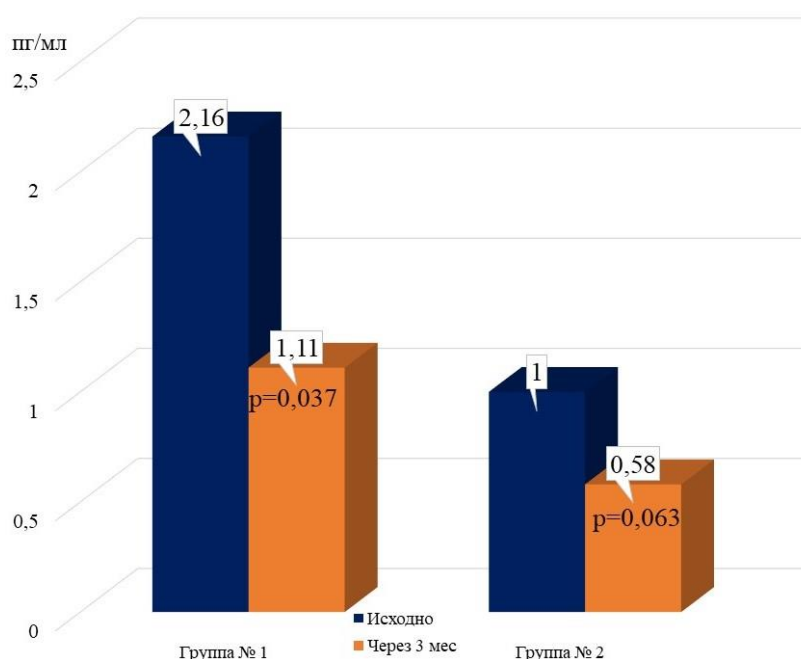


Рисунок 18 – Динамика уровня ИЛ – 6 сыворотки крови, пг/мл, в группах наблюдения

Примечание. Достоверность отличий внутри группы оценивалась с помощью непараметрического статистического Т-критерия Вилкоксона.

С учетом полученных результатов можно судить о предполагаемой трансформации ЖТ на фоне повышения уровня ирисина и снижения ИЛ – 6 после назначения эмпаглифлозина.

Таким образом, в группе № 1, получающей комбинированную терапию эмпаглифлозин + метформин, наряду со статистически значимым улучшением показателей углеводного обмена, установлено повышение уровня адипонектина сыворотки крови – важнейшего интегратора метаболического здоровья, обладающего рядом протективных свойств. Назначение эмпаглифлозина в комбинации с метформином способствует снижению уровня лептина сыворотки крови, улучшению чувствительности к инсулину, снижению уровня ИЛ – 6, и, как следствие, уменьшению активности хронического подострого воспаления. Кроме этого, в той же группе отмечена статистически значимая динамика миокина ирисина, отражающего процесс «коричневения» жировой ткани.

3.4 Сравнительный анализ показателей липидного обмена

При изучении исходных характеристик липидного профиля среди 70 пациентов 52 (74,3 %) получали гипотензивную терапию, из них 21 (30 %) терапию статинами – розувастатин в дозах 5 мг и 10 мг и аторвастатин в дозах 20 мг и 40 мг.

Обе группы исходно не имели статистически значимых различий по показателям липидограммы. Результаты показателей на старте исследования представлены в Таблице 9.

Таблица 9 – Исходные характеристики липидного профиля

Показатель	Группа № 1 (n = 19), Me, IQR	Группа № 2 (n = 20), Me, IQR	p
ХС общий, ммоль/л	5,65 [4,9; 6,6]	5,35 [4,7; 6,03]	0,355
ХС - ЛНП, ммоль/л	3,16 [2,3; 3,79]	3,13 [2,7; 3,57]	0,522
ХС - ЛВП, ммоль/л	1,58 [1,27; 1,77]	1,42 [1,21; 1,65]	0,341
Триглицериды, ммоль/л	1,57 [1,19; 2,2]	1,6 [1,7; 2,01]	0,484

Примечание. Обозначения в таблице: Me – медиана, IQR – интерквартильное расстояние с указанием 25 и 75 перцентилей. Достоверность отличий между группами оценивалась с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни.

Гипергликемия и липидные нарушения (преимущественно гипертриглицеридемия) развиваются в результате нарушения чувствительности тканей к инсулину. Гипергликемия, дислипидемия и гиперинсулинемия, являясь важными компонентами метаболического нездоровья, вызывают дисфункцию эндотелия сосудов и ремоделирование сосудистой стенки, тем самым ускоряют развитие атеросклероза и наступление его клинических последствий [180, 181].

В нашем исследовании исходно у всех пациентов выявлено повышение уровня общего ХС и ХС-ЛНП, остальные показатели липидного профиля в пределах референсного диапазона. При статистическом анализе показатели пациентов, получающих гиполипидемическую терапию, не учитывались.

Нами намеренно не инициирована терапия статинами для объективной оценки влияния эмпаглифлозина на показатели липидограммы с учетом регулярного наблюдениями за пациентами каждые 3 месяца. При изучении данных липидного профиля выявлено статистически значимое улучшение практически всех исследуемых показателей, кроме уровня ХС-ЛНП, через 6 месяцев наблюдения после назначения эмпаглифлозина, как представлено на Рисунке 19.

Полученные нами данные согласуются с ранее опубликованными результатами, в которых описано положительное влияние глифлозинов на липидный обмен, за счет снижения уровня ТГ и увеличения ХС – ЛВП, и даже способности предотвращать прогрессирование дислипидемии, развивающейся на фоне СД 2 [182].

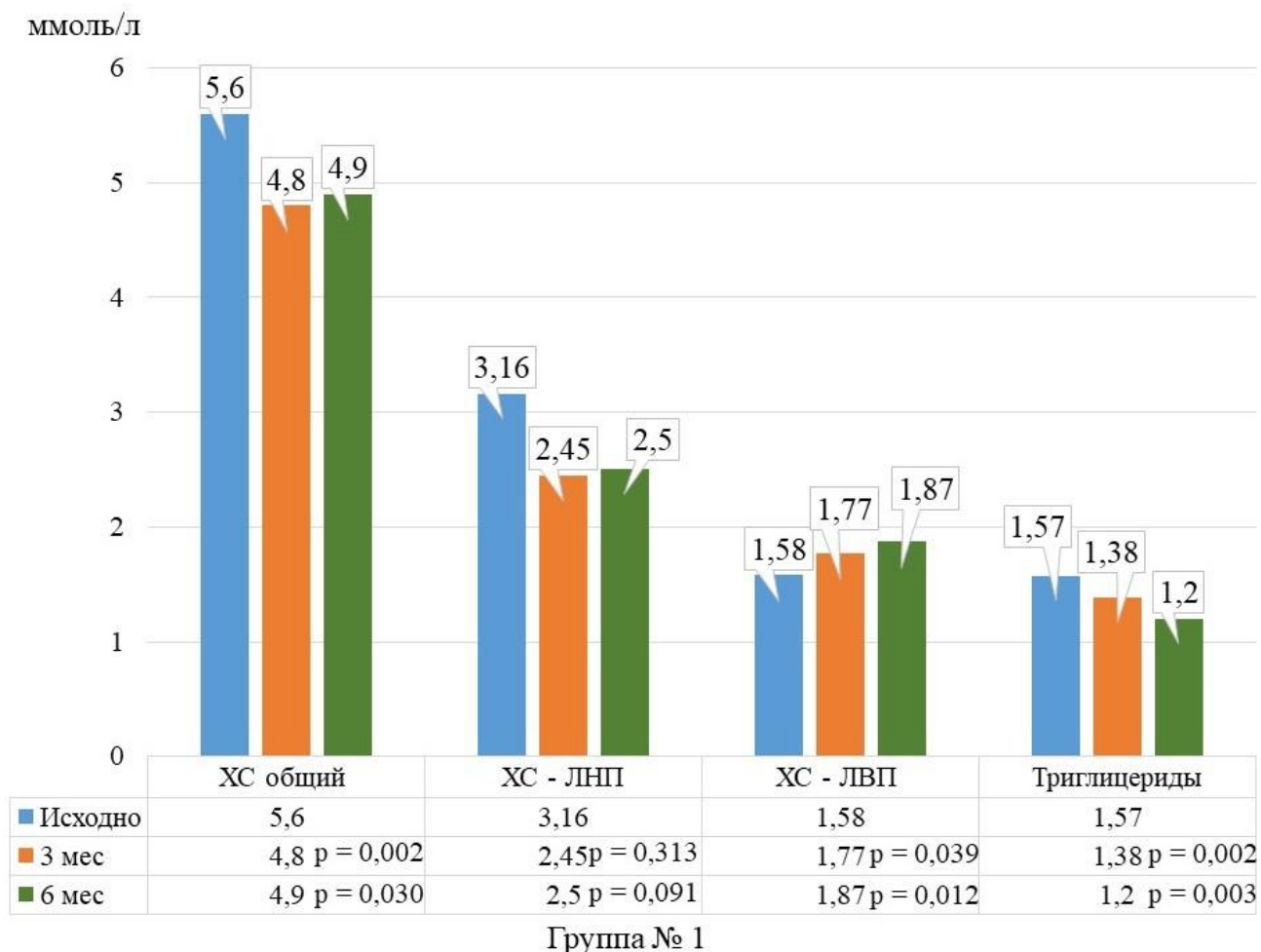


Рисунок 19 – Сравнительный анализ динамики липидного профиля на комбинированной терапии эмпаглифлозин + метформин

Примечание. ХС – холестерин, ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности. Достоверность отличий внутри группы оценивалась с помощью непараметрического статистического Т-критерия Вилкоксона.

В группе № 2 к концу исследования статистически значимых изменений параметров липидного профиля на фоне монотерапии метформином не выявлено (Рисунок 20).

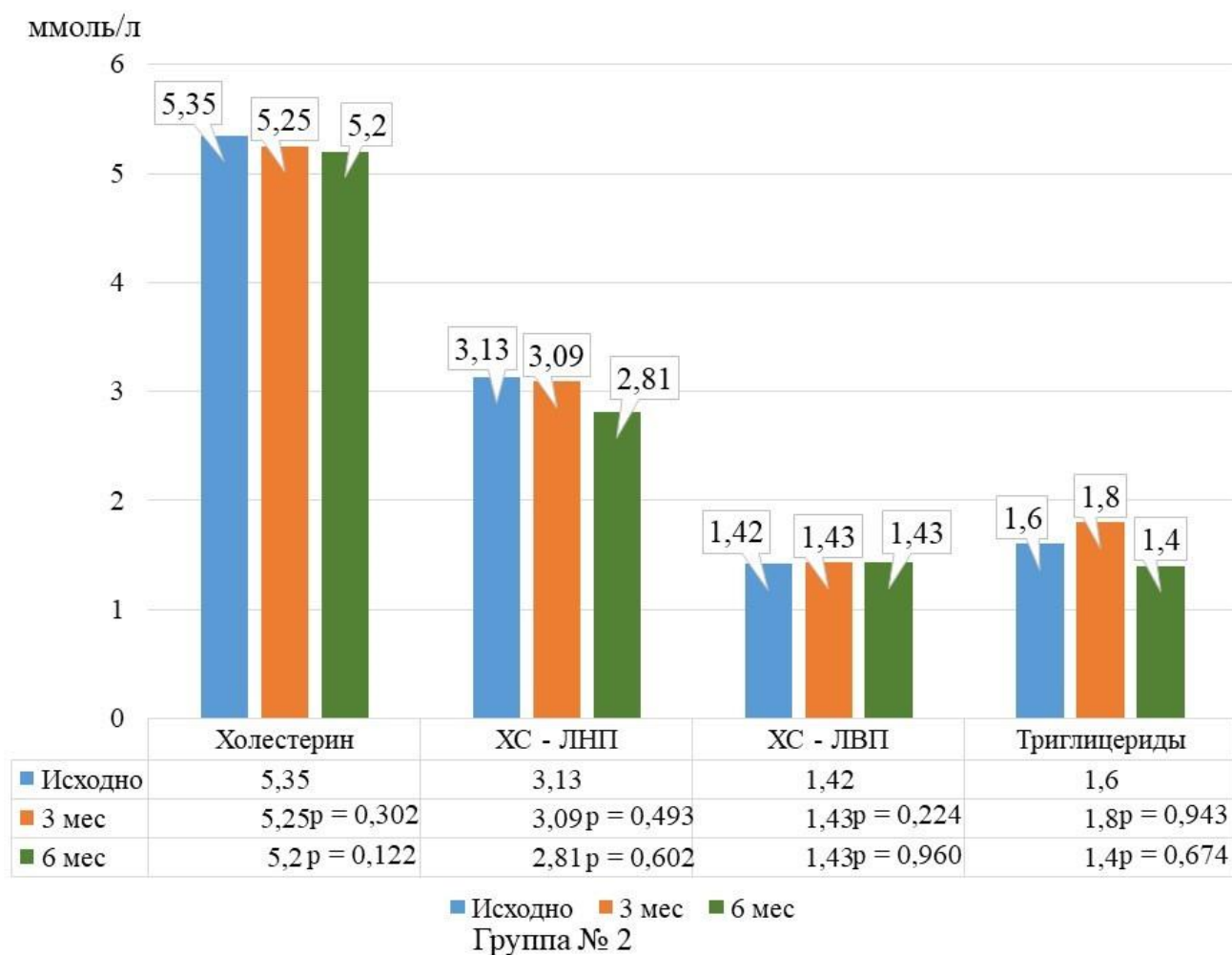


Рисунок 20 – Сравнительный анализ динамики липидного профиля на монотерапии метформином

Примечание. ХС – холестерин, ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности. Достоверность отличий внутри группы оценивалась с помощью непараметрического статистического Т-критерия Вилкоксона.

Мы полагаем, что, возможно, влияние эмпаглифлозина на изучаемые параметры липидограммы реализуется опосредованно через действие адипонектина за счет взаимосвязи с его рецепторами, расположенными в мышечной и жировой тканях и печени [182]. Кроме того, адипонектин посредством переносчика Glut-4 также способствует улучшению показателей жирового обмена. Таким образом, можно рассматривать с позиции профилактики развития дислипидемии у пациентов с СД 2 и ожирением.

3.5 Оценка изменений состава тела с помощью биоимпедансометрии

При проведении исходного биоимпедансного анализа состава тела получены данные, которые показали отсутствие статистически значимой разницы между группами. Результаты суммированы в Таблице 10.

Таблица 10 – Исходные результаты биоимпедансного анализа состава тела

Показатель	Группа № 1 (n = 35), Me, IQR	Группа № 2 (n = 35), Me, IQR	p
Основной обмен, ккал	1567 [1448; 1778]	1447 [1397; 1485]	0,118
Масса жировой ткани, кг	37,7 [32,2; 46,9]	39,3 [34,5; 45,5]	0,629
Масса скелетно – мышечной ткани, кг	21,9 [19,9; 30,8]	21,1 [18,6; 21,9]	0,106
Тощая (безжировая) масса тела, кг	52,6 [49,5; 60,5]	50,3 [47,8; 53,3]	0,910
Общая жидкость организма, кг	38,9 [36,6; 49,4]	36,6 [35,2; 39,0]	0,162
Внеклеточная жидкость, кг	16,6 [15,2; 18,6]	15,7 [15,1; 16,7]	0,156
Удельный основной обмен, ккал/м ²	783 [750; 808]	753 [725; 806]	0,248

Примечание. Обозначения в таблице: Me – медиана, IQR – интерквартильное расстояние с указанием 25 и 75 перцентилей. Достоверность отличий между группами оценивалась с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни.

По результатам биоимпедансометрии подтверждено наличие ожирения, а именно превышение массы жировой ткани сверх индивидуального референсного диапазона, у 100% пациентов в обеих группах. При этом в группе № 1 исходно избыток тощей массы выявлен у 33 (94,3 %) пациентов, в группе № 2 исходно избыток тощей массы выявлен у 11 (31,4 %) пациентов.

Данных за недостаточность тощей массы по группам не получено. Избыточное содержание общей жидкости в группе № 1 зарегистрировано у 17 (48,6 %) человек, в группе № 2 у 11 (31,4 %) человек.

Следует отметить, что при анализе исходного количества массы скелетно – мышечной ткани в группе № 1 у 8 (22,9 %) человек отмечено превышение верхней границы нормы, в группе № 2 избыточного содержания массы мышечной ткани получено не было. В обеих группах выявлено по 1 человеку с недостаточным содержанием мышечной массы на 0,4 кг в группе № 1 и на 0,5 кг в группе № 2, что не принято рассматривать, как значимое отклонение от референсного интервала.

При изучении динамики биоимпедансного анализа, приведенных в Таблице 11, в группе комбинированной терапии эмпаглифлозин + метформин выявлено статистически значимое уменьшение массы жировой ткани (через 3 месяца наблюдения на 1,2 кг ($p < 0,001$), через 6 месяцев на 2,5 кг ($p < 0,001$)); тощей массы тела (через 3 месяца наблюдения на 0,9 кг ($p = 0,029$), через 6 месяцев на 0,8 кг ($p = 0,012$)); общей жидкости организма (через 3 месяца наблюдения на 0,9 кг ($p = 0,008$), через 6 месяцев на 2,4 кг ($p = 0,030$)); а также внеклеточной жидкости (через 3 месяца наблюдения на 0,5 кг ($p = 0,002$), через 6 месяцев на 0,7 кг ($p = 0,018$)) от исходных величин. Важно, что положительная динамика выше описанных показателей сопровождалась увеличением массы скелетно-мышечной ткани на 1,0 кг ($p = 0,034$) и на 1,1 кг ($p = 0,046$) через 3 и 6 месяцев соответственно после назначения эмпаглифлозина.

Также положительная динамика изменения состава тела ассоциирована со статистически значимым уменьшением количества основного обмена,

отражающего суточную калорийную потребность, в группе № 1 на фоне применения эмпаглифлозина в комбинации с метформином: исходно 1567 ккал, через 3 месяца – 1532 ккал, $p = 0,018$, через 6 месяцев – 1523 ккал, $p = 0,049$. При этом статистически значимые изменения по удельному основному обмену выявлено только через 6 месяцев (исходно 783 ккал, через 3 месяца – 790 ккал, $p = 0,062$, через 6 месяцев – 796 ккал, $p = 0,017$).

Таблица 11 – Динамика состава тела по результатам биоимпедансометрии в группе № 1, получающей комбинированную терапию эмпаглифлозин + метформин

Показатель	Исходно (n = 35), Me, IQR	Через 3 мес (n = 21), Me, IQR, p	Через 6 мес (n = 19), Me, IQR, p
Основной обмен, ккал	1567 [1448; 1778]	1532 [1443; 1698] 0,018 *	1523 [1353; 1709] 0,049 *
Тощая (безжировая) масса тела, кг	52,6 [49,5; 60,5]	51,7 [48,8; 53,0] 0,029 *	51,8 [48,8; 53,8] 0,012 *
Масса жировой ткани, кг	37,7 [32,2; 46,9]	36,5 [32,5; 44,7] <0,001 *	35,2 [32,7; 37,8] <0,001 *
Масса скелетно – мышечной ткани, кг	21,9 [19,9; 30,8]	22,9 [20,8; 32,5] 0,034 *	23,0 [20,9; 31,4] 0,046 *
Общая жидкость организма, кг	38,9 [36,6; 49,4]	38,0 [36,1; 45,4] 0,008 *	36,5 [35,3; 42,0] 0,030 *
Внеклеточная жидкость, кг	16,6 [15,2; 18,6]	16,1 [14,7; 18,0] 0,002 *	15,9 [15,1; 17,4] 0,018 *
Удельный основной обмен, ккал/м ²	783 [750; 808]	790 [781; 819] 0,062	796 [780; 824] 0,017*

Примечание. Обозначения в таблице: Me – медиана, IQR – интерквартильное расстояние с указанием 25 и 75 перцентилей. Достоверность отличий внутри группы оценивалась с помощью непараметрического статистического Т-критерия Вилкоксона. Знаком «*» обозначен статистически значимая разница при $p < 0,05$.

При сравнении в группе № 2 на фоне монотерапии метформином статистически значимых изменений не выявлено (Таблица 12): динамика массы жировой ткани составила минус 0,7 кг ($p = 0,242$) через 3 месяца, и 1,4 кг ($p = 0,175$) через 6 месяцев; тощей массы плюс 2,1 кг ($p = 0,663$) через 3 месяца, и 4,4 кг ($p = 0,896$) через 6 месяцев; массы скелетно – мышечной ткани – плюс 0,1 кг ($p = 0,610$) и 0,4 кг ($p = 0,693$) соответственно. Количество общей жидкости и внеклеточной жидкости без значимой тенденции к уменьшению. Также в группе № 2 статистически значимого снижения основного обмена получено не было: исходно 1467 ккал, через 3 месяца – 1480 ккал, $p = 0,861$, через 6 месяцев – 1489 ккал, $p = 0,612$.

Таблица 12 – Динамика состава тела по результатам биоимпедансометрии в группе № 2 на монотерапии метформином

Показатель	Исходно (n = 35), Me, IQR	Через 3 мес (n = 21), Me, IQR, p	Через 6 мес (n = 19), Me, IQR, p
Основной обмен, ккал	1447 [1397; 1485]	1458 [1426; 1509] 0,967	1435 [1390; 1525] 0,535
Тошная (безжировая) масса тела, кг	50,3 [47,8; 53,3]	51,0 [47,6; 54,0] 0,548	50,5 [47,3; 53,6] 0,445
Масса жировой ткани, кг	39,3 [34,5; 45,5]	41,5 [33,6; 44,4] 0,187	38,7 [33,2; 45,1] 0,171
Масса скелетно – мышечной ткани, кг	21,1 [18,6; 21,9]	20,5 [18,4; 23,2] 0,404	21,1 [18,6; 23,4] 0,320
Общая жидкость организма, кг	36,6 [35,2; 39,0]	36,7 [34,7; 39,3] 0,642	37,0 [35,3; 39,3] 0,470
Внеклеточная жидкость, кг	15,7 [15,1; 16,7]	16,0 [15,0; 17,1] 0,514	15,9 [14,7; 16,8] 0,336
Удельный основной обмен, ккал/м ²	753 [725; 806]	770 [739; 795] 0,968	763 [728; 797] 0,678

Примечание. Обозначения в таблице: Me – медиана, IQR – интерквартильное расстояние с указанием 25 и 75 перцентилей. Достоверность отличий внутри группы оценивалась с помощью непараметрического статистического Т-критерия Вилкоксона.

Согласно полученным результатам, мы предполагаем положительное влияние комбинированной терапии эмпаглифлозин + метформин на

ремоделирование состава тела, главным образом, за счет уменьшения массы жировой и увеличения скелетно – мышечной тканей.

3.6 Корреляционный анализ между изучаемыми параметрами

3.6.1 Результаты изучения корреляционных взаимосвязей между лептином и показателями метаболического здоровья

Согласно полученным результатам комбинированная терапия эмпаглифлозин + метформин в группе № 1 способствует не только положительной динамике антропометрических показателей, но и улучшению параметров метаболического здоровья. В связи с этим, мы решили изучить корреляционную взаимосвязь между лептином и такими показателями, как масса тела, масса жировой ткани, индекс НОМА – IR, адипонектин и ИЛ - 6 в группах сравнения.

Данные корреляционного анализа в группе № 1 (Рисунок 21) показали наличие положительной сильной статистически значимой корреляционной взаимосвязи между уровнем лептина сыворотки крови, нг/мл и ИЛ – 6, пг/мл ($p = 0,017$); положительной взаимосвязи средней силы между: уровнем лептина сыворотки крови, нг/мл и индексом НОМА – IR ($p = 0,012$), уровнем лептина сыворотки крови, нг/мл и массой тела, кг ($p = 0,039$); уровнем лептина сыворотки крови, нг/мл и массой жировой ткани, кг ($p = 0,015$) через 3 месяца наблюдения на фоне терапии эмпаглифлозином в сочетании с метформином.

Следует обратить особое внимание на выявление отрицательной взаимосвязи средней силы между уровнем лептина сыворотки крови, нг/мл и адипонектина сыворотки крови, мкг/мл ($p = 0,032$), так как эти результаты подтверждают значимое положительное влияние комбинированной терапии эмпаглифлозин + метформин на ключевые метаболические параметры.

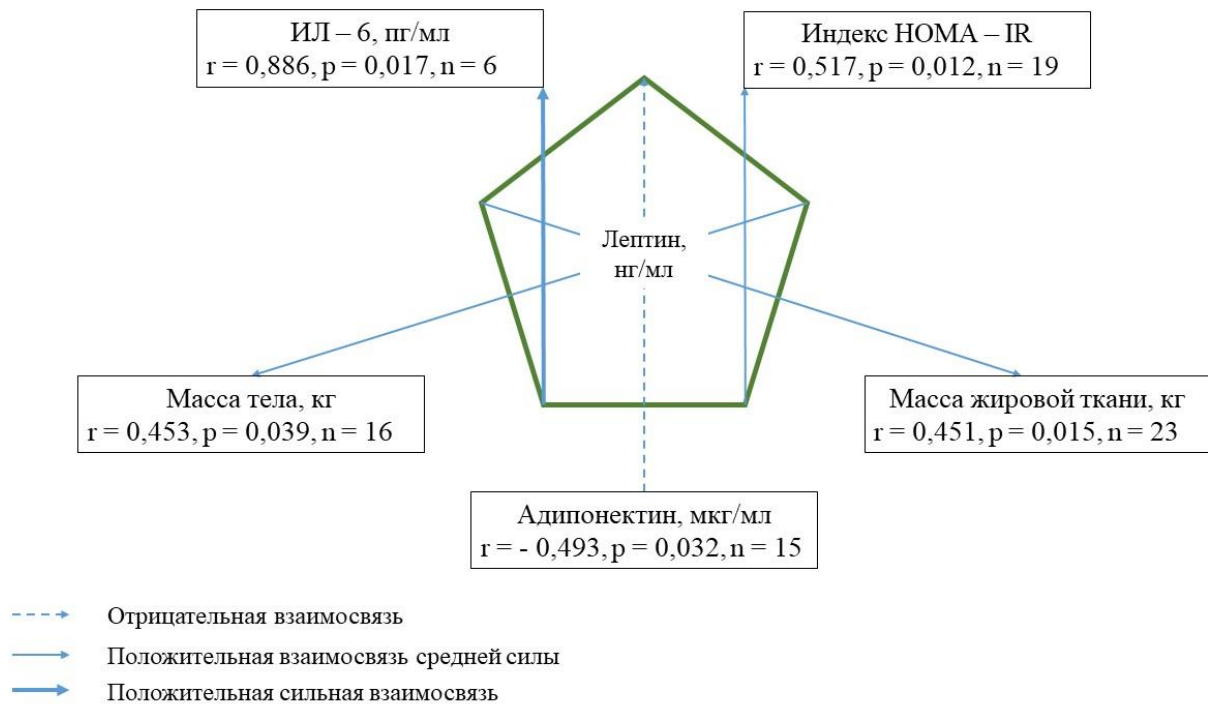


Рисунок 21 – Корреляционный анализ между уровнем лептина сыворотки крови и другими показателями жирового обмена в группе № 1, получающей эмпаглифлозин в сочетании с метформином

Примечание. Корреляционный анализ выполнен с помощью непараметрического коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

В группе № 2 на фоне монотерапии метформином статистически значимых корреляционных взаимосвязей получено не было: уровень лептина, нг/мл и ИЛ – 6, пг/мл ($p = 0,792$); уровень лептина, нг/мл и индекс НОМА – IR ($p = 0,448$), уровень лептина, нг/мл и масса тела, кг ($p = 0,539$); уровень лептина, нг/мл и масса жировой ткани, кг ($p = 0,134$); уровень лептина, нг/мл и высокомолекулярный адипонектин, мкг/мл ($p = 0,939$) через 3 месяца наблюдения.

3.6.2 Взаимосвязи адипонектина с параметрами жирового обмена

С учетом имеющихся данных о влиянии адипонектина на показатели липидного профиля, выраженность ИР мы провели корреляционный анализ. В группе № 1 на терапии эмпаглифлозин в комбинации с метформином результаты нашего исследования показали наличие отрицательной взаимосвязи средней силы между уровнем адипонектина и массой тела; между уровнем адипонектина и индексом НОМА-IR и между уровнем адипонектина и ТГ, а также сильную положительную взаимосвязь между уровнем адипонектина и уровнем ХС – ЛВП через 3 месяца (Рисунок 22).

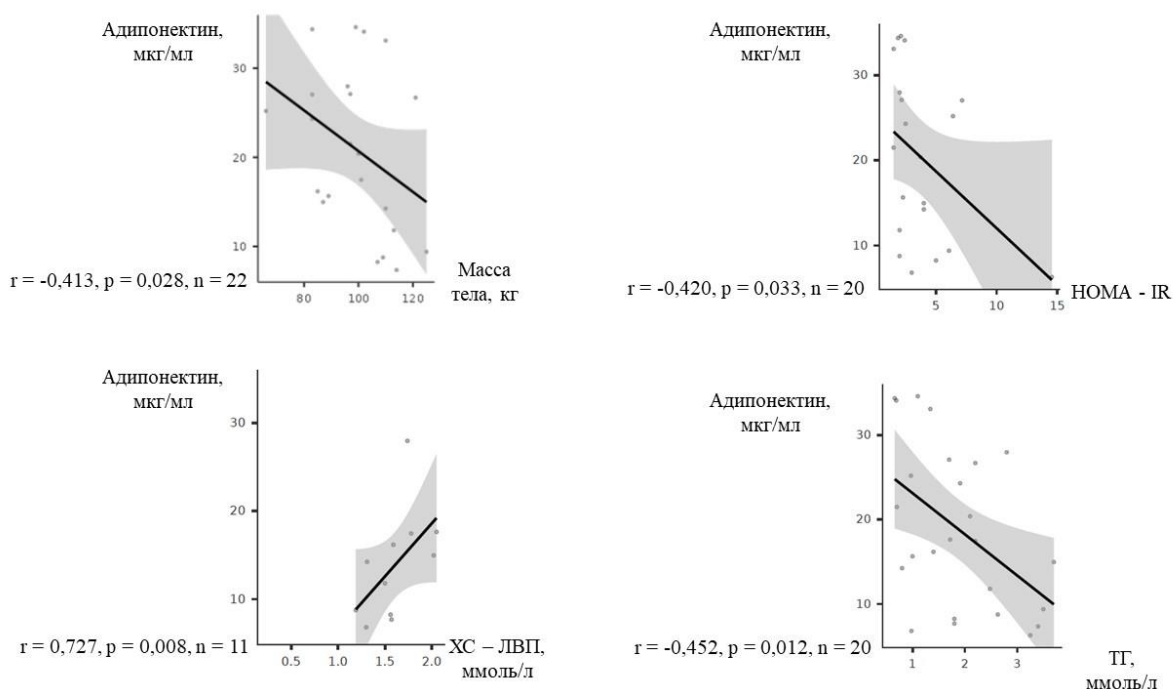


Рисунок 22 – Корреляционный анализ между уровнем адипонектина сыворотки крови и другими показателями жирового обмена на фоне комбинированной терапии эмпаглифлозин + метформин.

Примечание. Корреляционный анализ выполнен с помощью непараметрического коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Положительная взаимосвязь между концентрациями адипонектина и ХС – ЛВП может быть обусловлена снижением плазменного уровня ТГ и, как следствие, — замедлением катаболизма ХС – ЛВП, однако, механизмы патогенеза данной ассоциации изучены недостаточно [180]. С учетом полученных данных, вероятнее всего, эмпаглифлозин потенцирует действие метформина.

Таким образом, по результатам корреляционного анализа мы можем предполагать, что добавление эмпаглифлозина к терапии метформином способствует активации плеiotропных эффектов ключевого маркера метаболического здоровья – адипонектина.

3.6.3 Корреляционный анализ миокина – ирисина с показателями метаболического здоровья

Согласно данным литературы, в настоящее время все чаще говорят о наличии взаимосвязи между СД 2, ассоциированного с ожирением, и пониженным уровнем ирисина, как маркера трансформации жировой ткани из белой в бурую [183 – 185]. С учетом ранее полученных нами результатов мы решили оценить корреляционные взаимосвязи между ирисинем и такими метаболическими показателями, как масса тела, ИМТ, ОТ и ОБ, масса жировой и мышечной тканей, уровень высокомолекулярного адипонектина и ИЛ – 6 сыворотки крови.

Важное значение имеет тот факт, что в группе № 1 на фоне комбинированной терапии эмпаглифлозин + метформин мы установили наличие положительной взаимосвязи средней силы между уровнем ирисина, нг/мл, и уровнем адипонектина, мкг/мл ($p = 0,017$), тем самым предполагая положительное влияние адипонектина на изменение состава тела. Кроме того, на фоне лечения эмпаглифлозином в комбинации с метформином получена отрицательная статистически значимая взаимосвязь средней силы между уровнем ирисина, нг/мл, и массой тела, кг ($p = 0,044$); уровнем ирисина, нг/мл, и ОТ, см ($p = 0,046$); уровнем

ирисина, нг/мл, и ОБ, см ($p = 0,042$); и уровнем ирисина, нг/мл, и массой жировой ткани, кг ($p = 0,041$), а также положительная сильная взаимосвязь между уровнем ирисина, нг/мл, и массой мышечной ткани, кг ($p = 0,044$) (Таблица 13). Значимой корреляционной взаимосвязи между уровнем ирисина и ИМТ, ИЛ – 6 в группе № 1 не получено.

Таблица 13 – Корреляционный анализ с уровнем ирисина в группе № 1 после назначения эмпаглифлозина в комбинации с метформином

Показатели	r	p	N
Масса тела, кг Ирисин, нг/мл	-0,535	0,044 *	21
ИМТ, кг/м ² Ирисин, нг/мл	-0,222	0,222	14
ОТ, см Ирисин, нг/мл	-0,467	0,046 *	14
ОБ, см Ирисин, нг/мл	-0,496	0,042 *	13
Жировая ткань, кг Ирисин, нг/мл	-0,555	0,041 *	11
Мышечная ткань, кг Ирисин, нг/мл	0,714	0,044 *	7
Адипонектин, мкг/мл Ирисин, нг/мл	0,642	0,017 *	11
ИЛ – 6, пг/мл Ирисин, нг/мл	-0,725	0,052	6

Примечание. Знаком «*» обозначен статистически значимая разница при $p < 0,05$. Корреляционный анализ выполнен с помощью непараметрического коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

В группе № 2 статистически значимых корреляционных взаимосвязей между уровнем ирисина и исследуемыми параметрами получено не было (Таблица 14).

Таблица 14 – Корреляционный анализ с уровнем ирисина в группе № 2 на монотерапии метформином

Показатели	r	p	N
Масса тела, кг Ирисин, нг/мл	0,024	0,478	8
ИМТ, кг/м ² Ирисин, нг/мл	0,119	0,397	8
ОТ, см Ирисин, нг/мл	-0,268	0,260	8
ОБ, см Ирисин, нг/мл	0,0000	0,512	8
Жировая ткань, кг Ирисин, нг/мл	0,286	0,751	7
Мышечная ткань, кг Ирисин, нг/мл	-0,250	0,722	7
Адипонектин, мкг/мл Ирисин, нг/мл	-0,595	0,943	8
ИЛ – 6, пг/мл Ирисин, нг/мл	0,292	0,778	9

Примечание. Корреляционный анализ выполнен с помощью непараметрического коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Таким образом, результаты корреляционного анализа позволяют предположить, что комбинированная терапия эмпаглифлозин + метформин посредством увеличения уровня адипонектина сыворотки крови может способствовать увеличению концентрации ирисина, участвующего в активации процесса «коричневения» жировой ткани, что ассоциировано с трансформацией ее

депо, за счет снижения массы тела, массы жировой ткани, уменьшения ОТ, ОБ и увеличения массы скелетно – мышечной ткани.

Глава 4 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Этиопатогенез развития СД 2 типа и ожирения сложен за счет множественных нарушений ряда метаболических процессов, главным образом, влияющих на сердечно – сосудистую систему, что способствует значительному снижению качества и сокращению продолжительности жизни больных. Именно поэтому современные сахароснижающие препараты отличаются не только кардиобезопасностью, но и протективными свойствами в отношении сердечно – сосудистых рисков, а также положительным влиянием на такие составляющие метаболического здоровья, как липидный профиль, секреторную способность жировой ткани, ИР, МАЖБП и др. Одним из представителей современной антигипергликемической терапии является группа глифлозинов, в частности, эмпаглифлозин. Данный препарат помимо улучшения гликемии доказал 38% – процентное снижение смертности по причине сердечно – сосудистых заболеваний по сравнению с плацебо [6, 169]. В настоящее время продолжаются работы, так как механизм такого революционного открытия остается недостаточно изученным [186 – 190]. Кроме этого, ведутся исследования, результаты которых подтверждают дополнительные позитивные эффекты эмпаглифлозина в отношении различных метаболических нарушений – снижение массы тела, улучшение показателей липидного профиля, печеночных трансаминаз и т.д. [191 – 196].

В нашем исследовании мы решили изучить комплексное влияние эмпаглифлозина в комбинации с метформином на показатели метаболизма жировой ткани, углеводный и липидный обмены и состав тела у пациентов с СД 2 и ожирением.

Результаты проведенного нами анализа показали, что включенные в исследование пациенты преимущественно женщины (в группе № 1 – 71,4%; в группе № 2 – 77%) от 41 года до 72 лет, с длительностью СД 2 от 1 до 5 лет и с исходно удовлетворительными показателями углеводного обмена.

Через 3 и 6 месяцев наблюдения в группе № 1, получающей комбинированную терапию эмпаглифлозин + метформин, мы выявили статистически значимое снижение как уровня глюкозы венозной плазмы натощак (на 1 ммоль/л и на 0,8 ммоль/л соответственно), так и уровня HbA1c (на 0,38 % и на 0,45 % соответственно), что согласуется с ранее проведенными исследованиями [5]. При сравнении в группе № 2 на монотерапии метформином статистически значимых улучшений гликемии не отмечено.

У всех включенных в исследование пациентов диагностировано ожирение. При этом у 57,2 % пациентов значение ИМТ соответствовало ожирению 1 степени, 32,8 % - 2 степени и 10,0 % - 3 степени. После назначения эмпаглифлозина в группе № 1 наблюдалась положительная динамика снижения массы тела. В той же группе через 6 месяцев у 10 % пациентов значение ИМТ стало соответствовать избыточной массе тела согласно классификации ВОЗ, 1997 год, а также отмечено уменьшение количества пациентов с ожирением 1 степени, на 4,5 % и 2 степени на 6,4 %. В группе контроля № 2 на монотерапии метформином через 6 месяцев также выявлено 10 % пациентов с избыточной массой тела, количество пациентов с ожирением 1 степени снизилось на 14,5 %, а количество пациентов с ожирением 2 степени увеличилось на 10 %.

На фоне положительной статистически значимой динамики снижения массы тела в группе № 1 терапия эмпаглифлозином в сочетании с метформином способствовала уменьшению ОТ и ОБ. В группе № 2 на монотерапии метформином статистически значимых изменений антропометрических параметров не получено.

Мы также проанализировали динамику маркеров жирового обмена. Результаты показали наличие гиперлептинемии у большинства пациентов в обеих группах: № 1 у 71,4 % женщин и у 25,7% мужчин; № 2 у 77,8 % женщин и 37,5 % мужчин. После коррекции терапии в группе № 1 мы получили статистически значимое снижение уровня лептина, как через 3, так и через 6 месяцев наблюдения. В то время как в группе № 2 не установлено достоверных изменений уровня лептина от исходных величин. В исследовании, опубликованном в 2023 году, также

отмечалось положительное влияние терапии эмпаглифлозином на значительное снижение уровня лептина у пациентов с СД 2, что рассматривается как важный протективный эффект при лечении ССЗ и дислипидемии [197].

Далее мы оценивали динамику такого важного показателя метаболического здоровья, как адипонектин сыворотки крови. В ранее проведенных исследованиях установлена ассоциация между сниженным уровнем адипонектина и наличием СД 2, ожирением, АГ [108, 113, 128, 132]. В нашем исследовании исходно гипoadипонектинемии в группах наблюдения выявлено не было. Важно, что в динамике нами получено статистически значимое повышение уровня адипонектина через 3 ($p = 0,007$) и 6 ($p = 0,031$) месяцев в группе № 1 после назначения эмпаглифлозина в сочетании с метформином. В группе № 2, несмотря на отсутствие статистически значимой разницы, отмечена тенденция к увеличению уровня адипонектина. Вероятнее всего, эмпаглифлозин обладает потенцирующим действием, что способствует улучшению показателей метаболического здоровья.

С учетом положительной динамики снижения уровня лептина и повышения уровня адипонектина мы оценивали выраженность ИР по индексу НОМА – IR. Исходно признаки ИР выявлены у 65,7 % пациентов в группе № 1 и у 28,6 % в группе № 2. После вмешательства в группе № 1 на комбинированной терапии эмпаглифлозин + метформин установлено статистически значимое снижение индекса НОМА – IR на 2,0 через 3 месяца и на 1,55 через 6 месяцев наблюдения. В сравнении в группе № 2, получающей метформин, статистически значимой динамики индекса НОМА – IR не выявлено. Таким образом, мы также подтвердили улучшение чувствительности к инсулину на фоне комбинированной терапии эмпаглифлозин + метформин.

Согласно литературным данным, изменение секреции адипонектина может влиять на дифференцировку адипоцитов [124, 130]. Ранее опубликованные исследования показали возможное влияния эмпаглифлозина на «браунинг» жировой ткани [153]. Исходя из полученных нами результатов, мы оценили динамику миокина – ирисина, отражающего процесс «коричневения» жировой

ткани, на фоне коррекции сахароснижающей терапии. Через 3 месяца в группе № 1, получающей комбинированную терапию эмпаглифлозин + метформин, установлено статистически значимое повышение уровня ирисина сыворотки крови ($p = 0,016$), по сравнению с группой № 2, получающей монотерапию метформин ($p = 0,125$).

Кроме этого, при анализе провоспалительного цитокина ИЛ – 6 исходный уровень в обеих группах соответствовал референсному диапазону. В динамике отмечено статистически значимое снижение уровня ИЛ – 6 в группе комбинированной терапии эмпаглифлозином в сочетании с метформином, по сравнению с монотерапией метформином, где достоверной разницы не получено. Согласно литературным данным, повышение уровня ИЛ – 6 у лиц, страдающих ожирением связано с инфильтрацией жировой ткани макрофагами М1-типа [71]. Показано, что применение эмпаглифлозина опосредованно через на макрофаги М2-типа подавляет выраженность воспаления, в том числе снижая уровень ИЛ - 6 [153].

Таким образом, комбинированная терапия эмпаглифлозин + метформин способствует снижению массы тела, которое ассоциировано с улучшением показателей метаболического здоровья (повышение уровня адипонектина, снижение уровня лептина и индекса НОМА – IR), а также с перераспределением жировой ткани и уменьшением выраженности хронического подострого воспаления.

Известно, что дислипидемия и гиперинсулинемия, являясь важными компонентами метаболического нездоровья, напрямую ассоциированы с развитием СД 2 и ожирения [180, 181]. При изучении исходных параметров липидного обмена в группах нашего исследования установлено наличие гиперхолестеринемии за счет повышения уровня общего холестерина и ХС – ЛНП. Такие показатели, как ХС – ЛВП и ТГ исходно не превышали референсного диапазона. После назначения эмпаглифлозина в группе № 1 нами получено статистически значимое снижение уровня общего ХС, ТГ и повышение ХС – ЛВП через 3 месяца наблюдения. В группе № 2 достоверных изменений не выявлено.

Существуют данные, описывающие уменьшение синтеза и секреции ТГ печенью, ассоциированное с увеличением продукция ХС – ЛВП под влиянием адипонектина, что объясняет полученные нами результаты [198]. Несмотря на отсутствие достоверности, уровень ХС – ЛНП в группе №1 снизился. Влияние глифлозинов на параметры липидного обмена все еще обсуждаются, т.к. ряд исследований показали повышение уровня ХС – ЛНП [6, 199, 200]. Вероятнее всего повышение уровня ХС – ЛНП происходит за счет увеличения менее атерогенной фракции ХС – ЛНП 16 [201]. В настоящее время недостаточно данных, описывающих патогенез влияния глифлозинов на дислипидемию, поэтому исследования продолжаются [202, 203].

При анализе исходного состава тела с помощью биоимпедансометрии помимо избыточного содержания массы жировой ткани в 100 % случаев выявлено превышение верхней границы нормы тощей массы у 42 % пациентов в группе № 1 и у 11 % пациентов в группе № 2, а также общей жидкости у 44,7 % и у 44 % человек в группе № 1 и № 2 соответственно. Содержание массы скелетно – мышечной ткани выше индивидуального референсного диапазона выявлено у 21 % пациентов в группе № 1, в группе № 2 данных за избыточное содержание массы скелетно – мышечной ткани не получено. Анализ динамики данных биоимпедансометрии показал статистически значимое снижения массы жировой ткани, безжировой массы, общей и внеклеточной жидкости, а также основного обмена в группе № 1 после назначения эмпаглифлозина. Полученные результаты ассоциированы со статистически значимым увеличением массы скелетно – мышечной ткани в группе № 1. При сравнении в группе № 2, получающей монотерапию метформином, статистически значимой динамики по результатам биоимпедансометрии не выявлено.

Необходимо обратить особое внимание, что полученные нами результаты подтверждены корреляционным анализом. В группе № 1 на терапии эмпаглифлозином в сочетании с метформином выявлена взаимосвязь между уровнем лептина и уровнем адипонектина. В настоящее время активно ведутся

работы, изучающие взаимодействие двух важным метаболических маркера в качестве предикторов неблагоприятных сердечно – сосудистых событий [203]. Кроме того, анализ показал статистически значимую взаимосвязь между уровнем лептина и массой тела, выраженностью ИР, а также уровнем ИЛ – 6.

Следует отметить, что при корреляционном анализе выявлена взаимосвязь между уровнем адипонектина и массой тела, показателями липидного профиля (ХС – ЛВП и ТГ) и индексом НОМА – IR, тем самым подтверждая наличие ассоциации сниженного уровня адипонектина с ухудшением метаболического здоровья у пациентов с СД 2 и ожирением [108, 113, 122].

Результаты нашего исследования также показали, что повышение уровня ирисина отрицательно коррелирует с антропометрическими показателями, массой жировой ткани и провоспалительным цитокином ИЛ – 6, и обратно коррелирует с массой скелетно – мышечной ткани и уровнем адипонектина.

Таким образом, комплексная оценка параметров метаболического здоровья с маркерами «коричневения» жировой ткани и анализом биоимпедансного состава тела позволяет предположить положительное влияние комбинированной терапии эмпаглифлозин + метформин на изучаемые показатели. Безусловно, в нашем исследовании были ограничения такие, как относительно небольшая выборка пациентов, длительность исследования. Тем не менее, полученных данных достаточно для проведения качественного анализа и получения выводов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенной нами научной работы выполнена комплексная оценка влияния комбинированной терапии эмпаглифлозин + метформин на показатели метаболизма жира и трансформацию состава тела у пациентов с СД2 и ожирением, наблюдаемых на протяжении 6 месяцев. При этом, в группе, получающей эмпаглифлозин в сочетании с метформином, установлены наиболее значимые изменения по сравнению с группой на монотерапии метформином. В группе № 1 после назначения эмпаглифлозина, наряду с улучшением гликемического контроля, установлена положительная динамика снижения массы тела.

Следует обратить особое внимание, что в группе комбинированной терапии эмпаглифлозин + метформин получено повышение уровня адипонектина сыворотки крови – важнейшего интегратора метаболического здоровья. Параллельно с этим выявлено уменьшение массы жировой ткани, увеличение массы мышечной ткани и снижение уровня лептина в группе, получающей эмпаглифлозин в комбинации с метформином, что свидетельствует об улучшении состояния метаболического здоровья.

Нами отмечено, что динамика адипонектина ассоциирована со статистически значимым повышением уровня ирисина сыворотки крови, отражающего процесс ремоделирования жировой ткани, у пациентов на фоне терапии эмпаглифлозином в сочетании с метформином.

По результатам корреляционного анализа показано, что назначение эмпаглифлозина способствует улучшению показателей липидного профиля, снижению выраженности ИР, уровня ИЛ – 6 и, как следствие, активности хронического подострого воспаления. Согласно полученным результатам, мы допускаем, что один из возможных механизмов, оказывающих влияние на снижение инсулинорезистентности и улучшение показателей липидного профиля,

реализуется именно посредством повышения уровня адипонектина после назначения эмпаглифлозина.

Таким образом, полученные результаты показывают, что терапия эмпаглифлозином способствует трансформации от метаболического нездоровья к метаболическому здоровью за счет многофакторного воздействия на процессы, связанные с нарушением жирового обмена, у пациентов с СД2 и ожирением.

ВЫВОДЫ

1. Ранняя интенсификация антигипергликемической терапии эмпаглифлозином способствует изменению состава тела – уменьшение массы жировой ($p = 0,026$) и увеличение скелетно-мышечной тканей ($p = 0,022$) на фоне снижения общей массы ($p = 0,028$) у пациентов с СД 2 и ожирением при исходно удовлетворительном контроле гликемии.

2. Выявлена положительная корреляционная взаимосвязь между уменьшением массы тела и снижением уровня лептина ($p = 0,039$) и отрицательная корреляционная взаимосвязь между уменьшением массы тела и повышением уровня адипонектина ($p = 0,028$) у пациентов с СД 2 и ожирением после назначения эмпаглифлозина, что свидетельствует об улучшении метаболического здоровья.

3. Показано, что динамика адипонектина положительно коррелирует со статистически значимым повышением уровня ирисина сыворотки крови ($p = 0,016$), отражающего процесс ремоделирования состава тела, преимущественно, за счет увеличения массы скелетно – мышечной ткани в группе пациентов, получающих комбинированную терапию эмпаглифлозин + метформин.

4. Терапия эмпаглифлозином в сочетании с метформином способствует улучшению показателей липидного обмена (снижение уровня холестерина ($p = 0,030$), ТГ ($p = 0,003$) и увеличение ХС-ЛВП ($p = 0,012$)), тем самым, предотвращает прогрессирование дислипидемии у пациентов с СД 2 и ожирением.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с СД 2 и ожирением для потенциального влияния на состав тела за счет трансформации жировых депо рекомендуется ранняя интенсификация антигипергликемической терапии эмпаглифлозином при исходно удовлетворительном гликемическом контроле.

2. Назначение ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2 типа – эмпаглифлозина рекомендовано пациентам с СД 2 и ожирением для комплексного воздействия на процессы, связанные с нарушением жирового обмена, и трансформации к метаболическому здоровью.

3. Определение уровня адипонектина сыворотки крови рекомендуется использовать в качестве основного маркера метаболического здоровья у пациентов с СД 2 и ожирением.

4. В качестве маркера ремоделирования жировой ткани рекомендуется определение уровня миокина – ирисина в сыворотке крови в комбинации с биоимпедансным анализом состава тела у пациентов с СД 2 и ожирением.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД – артериальное давление

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартаминотрансфераза

АМРК – АМФ – активируемая протеинкиназа

АМФ – аденозинмонофосфат

АпоА1 – аполипопротеин А 1

АССЗ – атеросклеротические сердечно – сосудистые заболевания

АТМ – серин/треониновая протеинкиназа

БЖТ – белая жировая ткань

ВЖТ – висцеральная жировая ткань

ВКЖ – внеклеточная жидкость

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ГГТ – гамма – глутамилтранспептидаза

ЖТ – жировая ткань

ЗПА – заболевания периферических артерий

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИЛ – интерлейкин

ИМТ – индекс массы тела

иНГЛТ2 – ингибитор натрий – глюкозного котранспортера 2 типа

ИР – инсулинорезистентность

ИРИ – иммунореактивный инсулин

КЖТ – коричневая жировая ткань

МАЗБП – метаболически ассоциированная жировая болезнь печени

МЖТ – масса жировой ткани

мРНК – матричная рибонуклеиновая кислота

МСМТ – масса скелетно – мышечной ткани

НТГ – нарушенная толерантность к глюкозе

ОБ – окружность бедер

ОЖ – общая жидкость

ООН – Организации Объединенных Наций

ОТ – окружность талии

ПЖТ – подкожная жировая ткань

СД – сахарный диабет

СЖК – свободные жирные кислоты

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

ССЗ – сердечно – сосудистые заболевания

ССТ – сахароснижающая терапия

ТГ – триглицериды

ТМТ – тощая (безжировая) масса тела

ХС – холестерин

ХС – ЛВП – липопротеиды высокой плотности

ХС – ЛНП – липопротеиды низкой плотности

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЦНС – центральная нервная система

ЭДТА – этилендиаминтетрауксусной кислотой

АКТ – протеинкиназа В

APPL – адаптерный белок

CRH – кортиколиберин

eNOS – эндотелиальная синтаза оксида азота

FGF – 21 – фактор роста фибробластов 21

FNDC5 – фибронектин тип III домен-содержащего протеина

GCP – Качественная клиническая практика

GLUT4 – переносчик глюкозы

HbA1c – гликированный гемоглобин

JNK – C-Jun N-концевая киназа

HOMA – IR – индекс инсулинорезистентности

IDMPS – исследование международной практики лечения диабета

IDF – международная диабетическая федерация

IκKβ – ингибитор каппа-киназы-бета

IRS – субстратов рецепторов инсулина

MAPK - p38 митоген - активируемую протеинкиназу

MACE – основные неблагоприятные сердечно – сосудистые события

MPC – 1 – переносчик митохондриального пирувата

NFκB – ядерный фактор каппа-усилитель легкой цепи активированных В-клеток

NPY – нейропептид Y

PAI-1 – ингибитор активации плазминогена

PDK – протеинкиназа

PI3K – фосфоинозитид – 3 – киназа

PGC1 α — ко-активатор рецепторов, активируемых пероксисомными пролифераторами-гамма 1-альфа

PTEN – фосфатаза с двойной субстратной специфичностью.

POMC – проопиомеланокортин

PPARs – рецепторы, активирующие пролифератор пероксисом

TNF α – фактор некроза опухоли альфа

UKPDS – перспективное исследование диабета в Соединенном Королевстве

UPC1 – разобщающий белок 1

VERIFY – эффективность вилдаглиптина в комбинации с метформином для раннего лечения сахарного диабета 2 типа

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Драпкина, О.М. Ожирение: оценка и тактика ведения пациентов. Коллективная монография / О.М. Драпкина., И.В. Самородская, М.А. Старинская, О.Т. Ким, А.Е. Неймак // – Москва: ФГБУ “НМИЦ ТПМ” Минздрава России, 2021. — 174 с.
2. Аметов, А.С. Ожирение как неинфекционная эпидемия XXI века. Современные представления о патогенезе, рисках и подходах к фармакотерапии / А.С. Аметов, Е.Ю. Пашкова, З.Д. Рамазанова, М.Н. Дарсигова // Эндокринология: новости, мнения, обучение. – 2019. – Том 8. – № 2. – С. 57–66.
3. World Health Statistics 2016. Geneva, World Health Organization, 2016. Link: <https://www.who.int/docs/default-source/gho-documents/world-health-statistic-reports/world-health-statistics-2016.pdf>.
4. International Diabetes Federation: Diabetes Atlas, 10th ed, 2021. Brussels, International Diabetes Federation, 2021. Link: [https:// IDF_Atlas_10th_Edition_2021](https://idf.org/atlas-10th-edition-2021)
5. Резолюция промежуточного совещания экспертного совета по результатам исследования EMPA-REG outcome // Сахарный диабет. – 2016. Т. – 19. №2. – С. – 181-184.
6. Zinman, B. EMPA-REG OUTCOME Investigators (2015). Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes / B. Zinman, C. Wanner, J.M. Lachin [et al.] // The New England journal of medicine. – 2015. – Vol. 373. – No 22. – P.2117–2128.
7. Neal, B. CANVAS Programme Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes / B. Neal, V. Perkovic, K.W. Mahaffey [et al.] // The New England journal of medicine. – 2017. – Vol. 377. – No 7. – P.644–657.
8. Шестакова, М.В. Исследование DECLARE-TIMI 58 в контексте EMPA-REG OUTCOME и ANVAS / М.В. Шестакова // Сахарный диабет. – 2019. – Т. 22. – №6. – С.592-601.

9. Wiviott, S.D. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes / S. D. Wiviott, I. Raz, M. P. Bonaca [et al.] // The New England journal of medicine. – 2019. – Vol. 380. – No 4. – P.347–357.
10. Furtado, R.H. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and previous myocardial infarction / R. H. Furtado, M. P. Bonaca, I. Raz [et al.] // Circulation. – 2019. – Vol. 139. – No 22. – P.2516–2527.
11. Аметов, А.С. Влияние ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа в комбинации с метформином на различные параметры метаболического здоровья пациентов с сахарным диабетом 2 типа и висцеральным ожирением / А.С. Аметов, А. В. Жигарева, Е. Ю. Пашкова, Х. Х. Шарафетдинов // Эндокринология: новости, мнения, обучение. – 2020. – Т. 9. – № 3. – С. 14–20.
12. Masuda, D. Postprandial Glucose and Triglyceride Increases Along with the Endothelial Malfunction were Attenuated by the Administration of SGLT2 Inhibitor, Empagliflozin / D. Masuda, S. Yamashita // Journal of atherosclerosis and thrombosis. – 2020. – Vol. 27. – No 7. – P.637–638.
13. Liping, Q. Adiponectin Reduces Plasma Triglyceride by Increasing VLDL Triglyceride Catabolism / Q. Liping, Z. Chenhui, R. Deneys [et al.] // Diabetes. – 2008. – Vol. 57. – No 7. – P.1824–1833.
14. Глобальный доклад по диабету. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2018. Лицензия: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
15. Finer, S. Top ten research priorities for type 2 diabetes: results from the Diabetes UK-James Lind Alliance Priority Setting Partnership / S. Finer, P. Robb, K. Cowan, A. Daly [et al.] // The lancet. Diabetes & endocrinology. – 2017. – Vol. 5. – No 12. – P.935–936.
16. Saeedi, P. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition / P. Saeedi, I. Petersohn, P. Salpea, B. Malanda [et al.] // Diabetes Research and Clinical Practice. – 2019. – Vol. 157. - P.107843.
17. Дедов, И.И. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного

диабета за период 2010–2022 гг. / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, О. К. Викулова, А. В. Железнякова [и др.] // Сахарный диабет. — 2023. — Т. 26. — №2. — С. 104-123.

18. 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. — Т. 21. — №3. — С. 144-159.

19. Дедов, И.И. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, О.К. Викулова [и др.] // Сахарный диабет. — 2017. — Т. 20. — №1. — С. 13-41.

20. Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013-2020. Geneva, World Health Organization; 2013. Link: <https://www.who.int/southeastasia/publications-detail/9789241506236>

21. Sarwar, N. Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies / N. Sarwar, P. Gao, S.R. Seshasai, R. Gobin [et al.] // Lancet (London, England). — 2010. — Vol. 375. — No 9733. — P.2215–2222.

22. Singh, GM. The age-specific quantitative effects of metabolic risk factors on cardiovascular diseases and diabetes: a pooled analysis / G.M. Singh, G. Danaei, F. Farzadfar, G.A. Stevens [et al.] // PloS one. — 2013. — Vol. 8. — No 7. — P.e65174.

23. Danaei, G. Global and regional mortality from ischaemic heart disease and stroke attributable to higher-than-optimum blood glucose concentration: comparative risk assessment / G. Danaei, C.M. Lawes, H.S. Vander, C.J. Murray [et al.] // Lancet. — 2006. — Vol. 368. — No 9548. — P.1651–1659.

24. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 populationbased studies with 4*4 million participants. Lancet (London, England). — 2016. — Vol. 387. — No 10027. — P.1513–1530.

25. Seuring, T. The economic costs of type 2 diabetes: A global systematic review / Y. Seuring, O. Archangelidi, M. Suhrcke // *PharmacoEconomics*. – 2015. – Vol. 33. – No 8. – P.811–31.
26. Дедов, И.И. Сахарный диабет как экономическая проблема в Российской Федерации / И.И. Дедов, В.В. Омеляновский, М.В. Шестакова, М.В. Авксентьева [и др.] // *Сахарный диабет*. – 2016. – Т.19ю - №1. – С.30-43.
27. Atanasov, PK. International Diabetes Management Practice Study (Idmps): Resource Use Associated With Type 2 Diabetes In Africa, Middle East, South Asia, Eurasia and Turkey / P.K. Atanasov, J.C. Chan, J.J. Gagliardino [et al.] // *Value Health*. – 2015. – Vol. 18. – No 7. – P.A619.
28. Noncommunicable diseases progress monitor, 2015. World Health Organization; 2015. Link: <https://www.who.int/publications/i/item/noncommunicable-diseases-progress-monitor-2015>
29. World Obesity Atlas, 2022. London, World Obesity Federation; 2022. Link: https://s3-eu-west-1.amazonaws.com/wof-files/World_Obesity_Atlas_2022.pdf
30. Oldridge, N. B. Prevalence and outcomes of comorbid metabolic and cardiovascular conditions in middle- and older-age adults / N.B. Oldridge, T.E. Stump, F. K. Nothwehr, D. O. Clark // *J Clin Epidemiol*. – 2001. – Vol. 54. – No 9. – P.928–934.
31. Leitner, D.R. Obesity and type 2 diabetes: two diseases with a need for combined treatment strategies—EASO can lead the way / D.R. Leitner, G. Frühbeck, V. Yumuk [et al.] // *Obesity Facts*. – 2017. – Vol. 10. – No 5. – P.483–92.
32. Boye, K.S. Healthcare outcomes for patients with type 2 diabetes with and without comorbid obesity / K.S. Boye, M.J. Lage, K. Terrell // *J Diabetes Complications*. – 2020. – Vol. 34. – No 12. – P.107730.
33. Пьяных, О.П. Нарушения сна у пациентов с ожирением / О.П. Пьяных, Д.Д. Лебедева, Р.А. Карамуллиная // *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. – 2023. - Т. 12. - №2. - С. 63–68.
34. Barazzoni, R. Insulin resistance in obesity: an overview of fundamental alterations / R. Barazzoni, G. Gortan Cappellari, M. Ragni, E. Nisoli // *Eat Weight Disord*. – 2018. – Vol. 23. – No 2. – P.149-157.

35. Аметов, А.С. и др. Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения. Учебное пособие / А.С. Аметов [и др.]. – М.: ГОЭТАР-Медиа, 2018. – Т. 9. – 320 с.
36. Маркова, Т.Н. и др. Оценка объема жировой ткани антропометрическими и лучевыми методами и его связь с компонентами метаболического синдрома / Т.Н. Маркова, В.А. Кичигин, В.Н. Диомидова и др // Ожирение и метаболизм. – 2013. – Т. 23. – № 2. – С. 7.
37. Блинова, Н.В. и др. Эпикардальная жировая ткань как маркер висцерального ожирения и ее связь с метаболическими параметрами и ремоделированием левых отделов сердца у лиц молодого возраста с абдоминальным ожирением / Н.В. Блинова, М.О. Азимова, Ю.В. Жернакова и др // Терапевтический архив. – 2019. – Т. 91. - № 9. – С. 68–76.
38. Лясникова, М.Б. и др. Риски развития метаболического нездоровья при алиментарно-конституциональном ожирении / М.Б. Лясникова, Н.А. Белякова, И.Г. Цветкова, А.А. Родионов, Н.О. Милая // Ожирение и метаболизм. — 2021. — Т. 18. — No4. — С. 406-416.
39. Schwartz, S.S. A Unified Pathophysiological Construct of Diabetes and its Complications / S.S. Schwartz, S. Epstein, B.E. Corkey, S.F.A. Grant [et al.] // Trends Endocrinol Metab. – 2017. – Vol. 28. – No 9. – P.645-655.
40. Ferrannini, E. Is insulin resistance the cause of the metabolic syndrome? / E. Ferrannini // Annals of medicine. – 2006. – Vol. 38. – No 1. – P.42–51.
41. Mirzaalian, Y. The association of quantitative insulin sensitivity indices (HOMA-IR and QUICKI) with anthropometric and cardiometabolic indicators in adolescents / Y. Mirzaalian, M. Nourian, M. Gholamalizadeh [et al.] // Archives of medical sciences. Atherosclerotic diseases. – 2019. – Vol. 4. – P.32–37.
42. Papaetis, G.S. Central obesity, type 2 diabetes and insulin: exploring a pathway full of thorns / G. S. Papaetis, P. Papakyriakou, T.N. Panagiotou // Archives of medical sciences. Atherosclerotic diseases. – 2015. – Vol. 11. – No 3. – P.463–82.
43. Butler, A.E. Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes / A.E. Butler, J. Janson, S. Bonner-Weir, R. Ritzel [et al.] // Diabetes. – 2003. – Vol. 52. – No 1. – P.102–110.

44. Hanley, A.J. Homeostasis model assessment of insulin resistance in relation to the incidence of cardiovascular disease: The San Antonio Heart Study / A.J. Hanley, K. Williams, M.P. Stern, S.M. Haffner // *Diabetes care*. – 2002. – Vol. 25. – No 7. – P.1177–1184.
45. Ergul, A. Cerebrovascular complications of diabetes: focus on stroke / A. Ergul, A. Kelly-Cobbs, M. Abdalla, S.C. Fagan // *Endocrine, metabolic & immune disorders drug targets*. – 2012. Vol. 12. – No 2. – P.148–58.
46. Schaper, N.C. Peripheral vascular disease and type 2 diabetes mellitus / N.C. Schaper, M.N. Nabuurs-Franssen, M.S. Huijberts // *Diabetes Metabolism Research and Reviews*. – 2000. – Vol. 16. – No 1. – P.11–15.
47. Schwartz, S.S. The Time Is Right for a New Classification System for Diabetes: Rationale and Implications of the β -Cell-Centric Classification Schema / S.S. Schwartz, S. Epstein, B.E. Corkey, S.F. Grant [et al.] // *Diabetes Care*. – 2016. – Vol. 39. – No 2. – P.179-86.
48. Kennedy, G.C. The role of depot fat in the hypothalamic control of food intake in the rat / G.C. Kennedy // *Proceedings of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*. – 1953. – Vol. 140. – No 901. - P.578-96.
49. James Stubbs, R. Diet composition and energy intake in humans / R. James Stubbs, G. Horgan, E. Robinson, M. Hopkins [et al.] // *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*. – 2023. – Vol. 378. – No 1888. – P.20220449.
50. Maliszewska, K. Brown Adipose Tissue and Its Role in Insulin and Glucose Homeostasis / K. Maliszewska, A. Kretowski // *International journal of molecular sciences*. – 2021. – Vol. 22. – No 4. P.1530.
51. Hachemi, I. Brown Adipose Tissue: Activation and Metabolism in Humans / I. Hachemi, M. U-Din // *Endocrinol Metab (Seoul)*. – 2023. – Vol. 38. – No 2. – P.214-222.
52. Chait, A. Adipose Tissue Distribution, Inflammation and Its Metabolic Consequences, Including Diabetes and Cardiovascular Disease / A. Chait, L.J. den Hartigh // *Frontiers in cardiovascular medicine*. – 2020. – Vol. 7. – No 22.

53. Ahuja, A. Antidiabetic features of AdipoAI, a novel AdipoR agonist / A. Ahuja, E. Zboinski, S. Das S, X. Zhu, Q. Ma [et al.] // Cell biochemistry and function. – 2024. – Vol. 42. – No 1. – P.3910.
54. Chechi, K. Brown and beige adipose tissues: phenotype and metabolic potential in mice and men / K. Chechi, W. van Marken Lichtenbelt, D. Richard // Journal of applied physiology. – 2018. – Vol. 124. – No 2. – P.482-96.
55. Wang, W. Control of brown and beige fat development / W. Wang, P. Seale // Nature reviews. Molecular cell biology. – 2016. – Vol. 17. – No 11. – P.691-702.
56. Chondronikola, M. Brown Adipose Tissue Activation Is Linked to Distinct Systemic Effects on Lipid Metabolism in Humans / V. Chondronikola, E. Volpi, E. Borsheim [et al.] // Cell Metabolism. – 2016. – Vol. 23. – No 6. – P.1200-6.
57. Moonen, M.P.B. Human brown adipose tissue: Underestimated target in metabolic disease? / M.P.B. Moonen, E.B.M. Nascimento, W.D. van Marken Lichtenbelt // Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids. – 2019. – Vol. 1864. – No 1. – P.104-12.
58. Zoico, E. Brown and Beige Adipose Tissue and Aging / E. Zoico, S. Rubele, A. De Caro [et al.] // Frontiers in endocrinology. – 2019. – Vol. 10. – P.368. doi:10.3389/fendo.2019.00368
59. Virtanen, K.A. Functional brown adipose tissue in healthy adults / K. A. Virtanen, M.E. Lidell, J. Orava, M. Heglind [et al.] // The New England journal of medicine. -2009. – Vol.360. – P.1518–1525.
60. Yoneshiro, T. Recruited brown adipose tissue as an antiobesity agent in humans / T. Yoneshiro, S. Aita, M. Matsushita, T. Kayahara [et al.] // The Journal of clinical investigation. – 2013. – Vol. 123. – No 8. – P.3404–3408.
61. Oiwa, Y. Characterization of brown adipose tissue thermogenesis in the naked mole-rat (*Heterocephalus glaber*), a heterothermic mammal / Y. Oiwa, K. Oka, H. Yasui [et al.] // Scientific reports, - 2020. – Vol. 10. – No 1. – P.19488.
62. Ikeda, S.I. Exercise-induced increase in IL-6 level enhances GLUT4 expression and insulin sensitivity in mouse skeletal muscle / S.I. Ikeda, Y. Tamura, S. Takehi, H. Sanada [et al.] // Biochemical and biophysical research communications. – 2016. – Vol. -473. – No 4. – P.947–952.

63. Roman, S. Brown adipose tissue and novel therapeutic approaches to treat metabolic disorders / S. Roman, A. Agil, M. Peran, E. Alvaro-Galue [et al.] // *Translational research: the journal of laboratory and clinical medicine*. - 2015. – Vol. 165. – No 4. – P.464–479.
64. Loh, R.K.C. Human brown adipose tissue as a target for obesity management; beyond cold-induced thermogenesis / R.K.C. Loh, B.A. Kingwell, A.L. Carey // *Obesity reviews: an official journal of the International Association for the Study of Obesity*. – 2017. – Vol. 18. – No 11. – P.1227–1242.
65. Abdullahi, A. White Adipose Tissue Browning: A Doubleedged Sword / A. Abdullahi, M.G. Jeschke // *Trends in Endocrinology & Metabolism*. - 2016. – Vol. 27. – No 8. – P.542-552.
66. O'Mara, A.E. Chronic mirabegron treatment increases human brown fat, HDL cholesterol, and insulin sensitivity / A.E. O'Mara, J.W. Johnson, J.D. Linderman, R.J. Brychta [et al.] // *The Journal of clinical investigation*. – 2020. – Vol. 130. – No 5. – P.2209–2219.
67. Chang, J.S. A truncated PPAR gamma 2 localizes to mitochondria and regulates mitochondrial respiration in brown adipocytes / J.S. Chang, K. Ha // *PloS one*. – 2018. – Vol.13. – No 3. – P.e0195007.
68. Higham, S.M. Effects of concurrent exercise training on body composition, systemic inflammation, and components of metabolic syndrome in inactive academics: a randomised controlled trial / S.M. Higham, A.E. Mendham, S. Rosenbaum, N.G. Allen [et al.] // *European journal of applied physiology*. – 2023. – Vol. 123. – No 4. – P.809-820.
69. Kristóf, E. Interleukin-6 released from differentiating human beige adipocytes improves browning / E. Kristóf, A. Klusóczyki, R. Veress, A. Shaw [et al.] // *Experimental cell research*. – 2019. – Vol. 377. – No 1-2. – P.47–55.
70. Boström, P. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis / P. Boström, J. Wu, M.P. Jedrychowski [et al.] // *Nature*. – 2012. – Vol. 481. – No 7382. – P. 463-468.

71. Jin, X. Pathophysiology of obesity and its associated diseases / X. Jin, T. Qiu, L. Li, R. Yu [et al.] // *Acta pharmaceutica Sinica*. -2023. – Vol. 13. – No 6. – P.2403-2424.
72. Maak, S. Progress and Challenges in the Biology of FNDC5 and Irisin / S. Maak, F. Norheim, C.A. Drevon, H.P. Erickson // *Endocr Rev*. – 2021. – Vol. 42. – No 4. –P.436-456.
73. Roca-Rivada, A. FNDC5/irisin is not only a myokine but also an adipokine / A. Roca-Rivada, C. Castelao, L.L. Senin [et al.] // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8. – No 4. – P.e60563.
74. Tsuchiya, Y. Resistance exercise induces a greater irisin response than endurance exercise / Y. Tsuchiya, D. Ando, K. Takamatsu, K. Goto // *Metabolism*. – 2015. – Vol. 64. – No 9. – P.1042-1050.
75. Huh, J.Y. FNDC5 and irisin in humans: I. Predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and circulating concentrations in response to weight loss and exercise / J.Y. Huh, G. Panagiotou, V. Mougios, M. Brinkoetter [et al.] // *Metabolism: clinical and experimental*. – 2012. – Vol. 61. – No 12. – P.1725–1738.
76. Kraemer, R.R. A transient elevated irisin blood concentration in response to prolonged, moderate aerobic exercise in young men and women / R.R. Kraemer, P. Shockett, N.D. Webb, U. Shah [et al.] // *Horm. Metab. Res*. – 2014. – Vol. 46. – P.150–154.
77. Norheim, F. The effects of acute and chronic exercise on PGC-1 α , irisin and browning of subcutaneous adipose tissue in humans / F. Norheim, T.M. Langleite, M. Hjorth, T. Holen [et al.] // *FEBS J*. – 2014. – Vol. 281. P.739–749.
78. Elsen, M. Browning of white fat: does irisin play a role in humans? / M. Elsen, S. Raschke, J. Eckel // *J Endocrinology*. – 2014. – Vol. 222. – No 1. – P.25-38.
79. Ma, C. Irisin: A New Code Uncover the Relationship of Skeletal Muscle and Cardiovascular Health During Exercise / C. Ma, H. Ding, Y. Deng, H. Liu [et al.] // *Front Physiol*. – 2021. – Vol. 12. – P.620608.

80. Радугин, Ф.М. Метаболические свойства ирисина в норме и при сахарном диабете / Ф.М. Радугин, Н.В. Тимкина, Т.Л. Каронова // Ожирение и метаболизм. — 2022. — Т. 19. — №3. — С. 332-339.
81. Du, X.L. Lower Circulating Irisin Level in Patients with Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis / X.L. Du, W.X. Jiang, Z.T. Lv // Horm Metab Res. — 2016. — Vol. 48. — No 10. — P.644-652.
82. Ma, C. Irisin: A New Code Uncover the Relationship of Skeletal Muscle and Cardiovascular Health During Exercise / C. Ma, H. Ding, Y. Deng, H. Liu [et al.] // Front Physiol. — 2021. — Vol. 12. — P.620608.
83. Maliszewska, K. The interplay between muscle mass decline, obesity, and type 2 diabetes / K. Maliszewska, E. Adamska-Patrano, A. Krętowski // Pol Arch Intern Med. — 2019. — Vol. 129. — No 11. — P.809-816.
84. Kurdiova, T. Effects of obesity, diabetes and exercise on Fndc5 gene expression and irisin release in human skeletal muscle and adipose tissue: in vivo and in vitro studies / T. Kurdiova, M. Balaz, M. Vician [et al.] // J Physiol. — 2014. — Vol. 592. — No 5. — P.1091-1107.
85. Moreno-Navarrete, J.M. Irisin is expressed and produced by human muscle and adipose tissue in association with obesity and insulin resistance / J.M. Moreno-Navarrete, F. Ortega, M. Serrano [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. — 2013. — Vol. 98. — No 4. — P.769-778.
86. Li, H. The Effect of Irisin as a Metabolic Regulator and Its Therapeutic Potential for Obesity / H. Li, F. Wang, M. Yang [et al.] // Int J Endocrinol. — 2021. — Vol. 2021. — No 1. — P.1-12.
87. Zhang, C. Lower irisin level in patients with type 2 diabetes mellitus: A case-control study and meta-analysis / C. Zhang, Z. Ding, G. Lv [et al.] // J Diabetes. — 2016. — Vol. 8. — No 1. — P.56-62.
88. Lee, P. Irisin and FGF21 are cold-induced endocrine activators of brown fat function in humans / P. Lee, J.D. Linderman, S. Smith, R.J. Brychta [et al.] // Cell Metab. — 2014. — Vol. 19. — P.302-309.

89. Malaguarnera, M. Lipoprotein(a) in Cardiovascular Diseases / M. Malaguarnera, M. Vacante, C. Russo, G. Malaguarnera [et al.] // *BioMed Res. Int.* – 2013. – P.650989.
90. Zorena K, Jachimowicz-Duda O, Ślęzak D, Robakowska M, Mrugacz M. Adipokines and Obesity. Potential Link to Metabolic Disorders and Chronic Complications. *Int J Mol Sci.* 2020 May 18;21(10):3570. doi: 10.3390/ijms21103570.
91. Zorena, K. The cut-off value for interleukin 34 as an additional potential inflammatory biomarker for the prediction of the risk of diabetic complications / K. Zorena, O. Jachimowicz-Duda, P. Wąż // *Biomarkers.* – 2016. – Vol. 21. – P.1–7.
92. Malin, S.K. Pancreatic β -cell dysfunction in polycystic ovary syndrome: Role of hyperglycemia-induced nuclear factor- κ B activation and systemic inflammation/ S.K. Malin, J.P. Kirwan, C.L. Sia, F. González // *Am. J. Physiol. Metab.* – 2015. – Vol. – P.308:770–777.
93. Grewal, T. Annexins in Adipose Tissue: Novel Players in Obesity / T. Grewal, C. Enrich, C. Rentero, C. Buechler // *Int. J. Mol. Sci.* – 2019. – Vol. 20. – P.3449.
94. Buechler, C. Chemerin Isoforms and Activity in Obesity / C. Buechler, S. Feder, E. Haberl, C. Aslanidis // *Int. J. Mol. Sci.* – 2019. – Vol. 20. – P.1128.
95. Lima, L.C.F. Adipokines, diabetes and atherosclerosis: An inflammatory association / L.C.F. Lima, V.D.A. Braga, S.D.F. Silva, J.D.C. Cruz [et al.] // *Front. Physiol.* – 2015. – Vol. 6. – No 1.
96. Okla, M. Inhibitory Effects of Toll-Like Receptor 4, NLRP3 Inflammasome, and Interleukin-1 β on White Adipocyte Browning / M. Okla, W. Zaher, M. Alfayez, S. Chung // *Inflammation.* – 2018. – Vol. 41. – P.626–642.
97. Boye, K.S. The Association Between Obesity and the 5-Year Prevalence of Morbidity and Mortality Among Adults with Type 2 Diabetes / K.S. Boye, J.H. Ford, V.T. Thieu, M.J. Lage [et al.] // *Diabetes Ther.* – 2023. – Vol. 14. – No 4. – P.709-721.
98. Arner, P. Fatty Acids, Obesity and Insulin Resistance / P. Arner, M. Rydén // *Obes Facts.* – 2015. – Vol. 8. – No 2. – P.147-55.

99. Lugner, M. Identifying top ten predictors of type 2 diabetes through machine learning analysis of UK Biobank data / M. Lugner, A. Rawshani, E. Helleryd, B. Eliasson // *Sci Rep.* – 2024. – Vol. 14. – No 1. – P.2102.
100. Tomić, M. Inflammation, Haemostatic Disturbance, and Obesity: Possible Link to Pathogenesis of Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes / M. Tomić, S. Ljubić, S. Kaštelan, A.G. Antunica [et al.] // *Mediat. Inflamm.* – 2013. – P.818671.
101. Richardson, V.R. Adipose tissue inflammation: Feeding the development of type 2 diabetes mellitus / V.R. Richardson, K. Smith, A.M. Carter // *Immunobiology.* – 2013. – Vol. 218. – P.1497–1504.
102. Pal, G.K. Sympathovagal Imbalance Contributes to Prehypertension Status and Cardiovascular Risks Attributed by Insulin Resistance, Inflammation, Dyslipidemia and Oxidative Stress in First Degree Relatives of Type 2 Diabetics / G.K. Pal, C. Adithan, P.H. Ananthanarayanan, P. Pal [et al.] // *PLoS ONE.* – 2013. – Vol. 8. – No 11. – P.e78072.
103. Liu, W. Serum leptin, resistin, and adiponectin levels in obese and non-obese patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus: A population-based study / W. Liu, X. Zhou, Y. Li, S. Zhang [et al.] // *Medicine (Baltimore).* – 2020. – Vol. 99. – No 6. – P.19052.
104. Hsu, P. S. Leptin Promotes cPLA2 Gene Expression through Activation of the MAPK/NF- κ B/p300 Cascade / P.S. Hsu, C.S. Wu, J.F. Chang, W.N. Lin // *Int. J. Mol. Sci.* – 2015. – Vol. 16. – P.27640–27658.
105. Guan, X.M. Evidence of altered hypothalamic pro-opiomelanocortin/neuropeptide Y mRNA expression in tubby mice / X.M. Guan, H. Yu, L.H. Van Der Ploeg // *Mol. Brain Res.* – 1998. – Vol. 59. – P.273–279.
106. Ge, T.T. Role of leptin in the regulation of food intake in fasted mice / T.T. Ge, X.X. Yao, F.L. Zhao, X.H. Zou [et al.] // *J. Cell. Mol. Med.* – 2020. – Vol. 24. – P.4524–4532.
107. Chandra, A. The Relationship of Body Mass and Fat Distribution With Incident Hypertension / A. Chandra, I.J. Neeland, J.D. Berry, C.R. Ayers [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2014. – Vol. 64. – P.997–1002.

108. Flehmig, G. Identification of Adipokine Clusters Related to Parameters of Fat Mass, Insulin Sensitivity and Inflammation / G. Flehmig, M. Scholz, N. Klöting, M. Fasshauer [et al.] // PLoS ONE. – 2014. – Vol 9. – P.e99785.
109. Pérez, A.P. Role of leptin as a link between metabolism and the immune system / A.P. Pérez, T. Vilariño-García, P. Fernandez-Riejos, J. Martín-González [et al.] // Cytokine Growth Factor Rev. – 2017. – Vol. 35. – P.71–84.
110. Csongrádi, É. Adipokines as atherothrombotic risk factors in obese subjects: Associations with haemostatic markers and common carotid wall thickness / E. Csongrádi, M. Káplár, B. Nagy, C. Koch [et al.] // Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. – 2017. – Vol. 27. – P.571–580.
111. Morioka, T. Leptin is associated with vascular endothelial function in overweight patients with type 2 diabetes / T. Morioka, M. Emoto, Y. Yamazaki, N. Kawano [et al.] // Cardiovasc. Diabetol. – 2014. – Vol. 13. – P.10.
112. Jung, C.H. Association between serum adipocytokine levels and microangiopathies in patients with type 2 diabetes mellitus / C.H. Jung, B. Y. Kim, J.O. Mok [et al.] // J. Diabetes Investig. – 2013. – Vol. 5. – P.333–339.
113. Myers, MG. The geometry of leptin action in the brain: more complicated than a simple ARC / M.G. Jr Myers, H. Münzberg, G.M. Leininger, R.L. Leshan // Cell Metab. – 2009. – Vol. 9. – No 2. – P.117-23.
114. Al-Amodi, H. S. The effect of obesity and components of metabolic syndrome on leptin levels in Saudi women / H.S. Al-Amodi, N.A. Abdelbasit, S.H. Fatani, A.T. Babakr [et al.] // Diabetes Metab Syndr. – 2018. – Vol. 12. – No 3. – P. 357-364.
115. Levin, B.E. Obesity-prone rats have normal blood-brain barrier transport but defective central leptin signaling before obesity onset / B.E. Levin, A.A. Dunn-Meynell, W.A. Banks // Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. – 2004. – Vol. 286. – No 1. – P. 143-50.
116. Аметов, А.С. и др. Ожирение. Современный взгляд на патогенез и терапию. Учебное пособие / А.С. Аметов [и др.]. – М.: ГОЭТАР-Медиа, 2019. – Т. I. – 345 с.

117. Kim, J. The Interplay of Adipokines and Pancreatic Beta Cells in Metabolic Regulation and Diabetes / J. Kim, C.M. Oh, H. Kim // *Biomedicines*. – 2023. – Vol. 11. – No. 9. – P. 2589.

118. Yang, X. Comparison of changes in adipokine and inflammatory cytokine levels in patients with newly diagnosed type 2 diabetes treated with exenatide, insulin, or pioglitazone: A post-hoc study of the CONFIDENCE trial / X. Yang, H. Deng, J. Lv, X. Chen [et al.] // *Heliyon*. – 2023. – Vol. 10. – No 1. – P.23309.

119. Moon, H.S. Efficacy of metreleptin in obese patients with type 2 diabetes: cellular and molecular pathways underlying leptin tolerance / H.S. Moon, G. Matarese, A.M. Brennan, J.P. Chamberland [et. Al.] // *Diabetes*. – 2011. – Vol. 60. – No 6. – P.1647-56.

120. Recinella, L. Adipokines: New Potential Therapeutic Target for Obesity and Metabolic, Rheumatic, and Cardiovascular Diseases / L. Recinella, G. Orlando, C. Ferrante, A. Chiavaroli [et al.] // *Front Physiol*. – 2020. – Vol. 30. – No 11. – P.578966.

121. Mihalopoulos, N.L. Cold-Activated Brown Adipose Tissue is Associated with Less Cardiometabolic Dysfunction in Young Adults with Obesity / N.L. Mihalopoulos, J.T. Yap, B. Beardmore, R. Holubkov [et al.] // *Obesity*. – 2020. – Vol. 28. – P.916–923.

122. Moradi, N. Evaluation of changing the pattern of CTRP5 and inflammatory markers levels in patients with coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus / N. Moradi, R. Fadaei, E. Rashidbeygi, F.B. Kargasheh [et al.] // *Archives of physiology and biochemistry*. – 2022. – Vol. 128. – No 4. – P.964–969.

123. Achari, A.E. Adiponectin, a Therapeutic Target for Obesity, Diabetes, and Endothelial Dysfunction / A.E. Achari, S.K. Jain // *Int J Mol Sci*. – 2017. – 21. – No 18. P.1321.

124. Mohammadi, S. Adiponectin as a potential biomarker of vascular disease / S. Mohammadi, S.R. Arefhosseini, M. Ebrahimi-Mamaeghani, P. Fallah // *Vasc. Health Risk Manag*. – 2015. – Vol. 11. – P.55–70.

125. Stepan, C.M. The current biology of resistin / C.M. Stepan, M.A. Lazar // *J. Intern. Med*. – 2004. – Vol. 255. – P.439–447.

126. Zha⁶ N. Adiponectin and Its Receptors in Diabetic Kidney Disease: Molecular Mechanisms and Clinical Potential / N. Zha, X. Wu, P. Gao // *Endocrinology*. – 2017. – Vol. 158. – P.2022–2034.
127. Alnaggar, A.R.L. Evaluation of serum adiponectin levels in diabetic nephropathy / A.R.L. Alnaggar, M. Sayed, K.E. El-Deena, M. Gomaa [et al.] // *Diabetes Metab. Syndr. Clin. Res. Rev.* – 2019. – Vol. 13. – P.128–131.
128. Monda, V. Short-Term Physiological Effects of a Very Low-Calorie Ketogenic Diet: Effects on Adiponectin Levels and Inflammatory States / V. Monda, R. Polito, A. Lovino, A. Finaldi [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – Vol. 21. – P.3228.
129. Astapova, O. Adiponectin and PPAR γ : cooperative and interdependent actions of two key regulators of metabolism / O. Astapova, T. Leff // *Vitam Horm.* – 2012. – Vol. 90. – P.143-62.
130. Mester, P. Exploring the Relationship between Plasma Adiponectin, Gender, and Underlying Diseases in Severe Illness / P. Mester, U. Räth, S. Schmid, M. Müller [et al.] // *Biomedicines*. – 2023. – Vol. 11. – No 12. – P.3287.
131. Cebeci, E. The Main Determinants of Serum Resistin Level in Type 2 Diabetic Patients are Renal Function and Inflammation not Presence of Microvascular Complication, Obesity and Insulin Resistance / E. Cebeci, C. Çakan, M. Gursu, S. Uzun [et al.] // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. – 2018. – Vol. 127. – P.189–194.
132. Berg, A.H. The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action / A.H. Berg, T.P. Combs, X. Du, M. Brownlee [et al.] // *Nat Med*. – 2001. – Vol. 7. – No 8. – P.947-53.
133. Fruebis, J. Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice / J. Fruebis, T.S. Tsao, S. Javorschi [et al.] // *Proc Natl Acad Sci U S A*. – 2001. – Vol. 13. – No 98. – P.2005-10.
134. Piché, M.E. Obesity Phenotypes, Diabetes, and Cardiovascular Diseases / M.E. Piché, A. Tchernof, J.P. Després // *Circ Res*. 2020 – Vol. 126. – No 11. – P.1477-1500.

135. Low Wang, C.C. Clinical Update: Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus: Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus - Mechanisms, Management, and Clinical Considerations / C.C. Low Wang, C.N. Hess, Hiatt WR, A.B. Goldfine // *Circulation*. – 2016. – Vol. 14. – No 24. – P. 2459-502.

136. Schmidt, A.M. Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease / A.M. Schmidt // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. – 2019. – Vol. 39. – No 4. – P.558-568.

137. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive bloodglucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. – 1998. – Vol. 352. – P.837–853.

138. Holman, R.R. 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes / R.R. Holman, S.K. Paul, M.A. Bethel [et al.] *N Engl J Med*. 2008 – Vol. 359. – No 15. – P.1577–1589.

139. Шестакова, М.В. Какие новые возможности для клинической практики открывает исследование VERIFY и какова его ценность для пациентов с впервые выявленным СД 2 типа? Совместное заключение по итогам экспертного совета. 6 ноября 2019 г. / М.В. Шестакова, М.Б. Анциферов, А.С. Аметов, Г.Р. Галстян [и др.] // *Сахарный диабет*. — 2020. — Т. 23. — №1. — С. 106-110.

140. Шестакова, М.В. Канаглифлозин: от гликемического контроля до улучшения сердечно-сосудистого и почечного прогноза у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Резолюция совета экспертов / М.В. Шестакова, А.С. Аметов, М.Б. Анциферов, Т.П. Бардымова [и др.] // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т. 24. — №5. — С. 479-486.

141. Cangoz, S. The kidney as a new target for antidiabetic drugs: SGLT2 inhibitors / S. Cangoz, Y.Y. Chang, S.J. Chempakaseril [et al.] // *J Clin Pharm Ther*. – 2013. – Vol. 38. – No 5. – P.350–9.

142. Santer, R. Familial renal glucosuria and SGLT2: from a mendelian trait to a therapeutic target / R. Santer, J. Calado // *Clin J Am Soc Nephrol*. – 2010. – Vol. 5. – No 1. – P.133–41.

143. Vallon, V. Knockout of Na-glucose transporter SGLT2 attenuates hyperglycemia and glomerular hyperfiltration but not kidney growth or injury in diabetes mellitus / V. Vallon, M. Rose, M. Gerasimova [et al.] // *Am J Physiol Renal Physiol.* – 2013. – Vol. 304. – No 2. – P.156–67.

144. Ferrannini, E. A Phase IIb, randomized, placebo-controlled study of the SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients with type 2 diabetes / E. Ferrannini, L. Seman, E. Seewaldt-Becker [et al.] // *Diabetes Obes Metab.* – 2013. – Vol. 15. – No 8. - P.721–8.

145. Rosenwasser, R.F. Tofogliflozin: a highly selective SGLT2 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes / R.F. Rosenwasser, L.N. Rosenwasser, D. Sutton [et al.] // *Drugs Today (Barc).* – 2014. – Vol. 50. – No 11. – P.739-45.

146. Polidori, D. Canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, improves model-based indices of beta cell function in patients with type 2 diabetes / D. Polidori, A. Mari, E. Ferrannini // *Diabetologia.* - 2014. – Vol. 57. – No 5. – P.891–901.

147. Nauck, M.A. Update on developments with SGLT2 inhibitors in the management of type 2 diabetes / M.A. Nauck // *Drug Des Devel Ther.* – 2014. – Vol. 8. – P.1335–80.

148. White, J.R. Empagliflozin, an SGLT2 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes mellitus: A review of the evidence / J.R. White // *The Annals of pharmacotherapy.* – 2015. – Vol. 49. – No 5. – P.582–598.

149. Kitade, H. CCR5 plays a critical role in obesity-induced adipose tissue inflammation and insulin resistance by regulating both macrophage recruitment and M1/M2 status / H. Kitade, K. Sawamoto, M. Nagashimada [et al.] // *Diabetes.* – 2012. – Vol. 61. – No 7. – P.1680–90.

150. Huh J.Y. Crosstalk between adipocytes and immune cells in adipose tissue inflammation and metabolic dysregulation in obesity / J.Y. Huh, Y.J. Park, M. Ham [et al.] // *Mol Cells.* – 2014. – Vol. 37. – No 5. – P.365–71.

151. Brown B.N. Macrophage polarization: an opportunity for improved outcomes in biomaterials and regenerative medicine / B.N. Brown, B.D. Ratner, S.B. Goodman et al.] // *Biomaterials.* – 2012. – Vol. 33. – No 15. - P.3792–802.

152. Xu, L. SGLT2 inhibition by empagliflozin promotes fat utilization and browning and attenuates inflammation and insulin resistance by polarizing M2 macrophages in diet-induced obese mice / L. Xu, N. Nagata, M. Nagashimada [et al.] // *EBioMedicine*. – 2017. – Vol. 20. – P.137–149.
153. Xu, L. Emerging roles of SGLT2 inhibitors in obesity and insulin resistance: Focus on fat browning and macrophage polarization / L. Xu, T. Ota // *Adipocyte*. – 2018. – Vol. 7. – No 2. – P.121-128.
154. Cohen, P. Ablation of PRDM16 and beige adipose causes metabolic dysfunction and a subcutaneous to visceral fat switch / P. Cohen, J.D. Levy, Y. Zhang [et al.] // *Cell*. – 2014. – Vol. 156. – No 1-2. – P.304–16.
155. Seale, P. PRDM16 controls a brown fat/skeletal muscle switch / P. Seale, B. Bjork, W. Yang [et al.] // *Nature*. – 2008. – Vol. 454. – No 7207. – P.961–7.
156. Hui, X. Adiponectin enhances cold-induced browning of subcutaneous adipose tissue via promoting M2 macrophage proliferation / X. Hui, P. Gu, J. Zhang [et al.] // *Cell Metab*. – 2015. – Vol. 22. – No 2. – P.279–90.
157. Zhao, Y. Sodium intake regulates glucose homeostasis through the PPARdelta/adiponectin-mediated SGLT2 pathway / Y. Zhao, P. Gao, F. Sun [et al.] // *Cell Metab*. – 2016. – Vol. 23. – No 4. – P.699–711.
158. Tanizawa, Y. Efficacy and safety of tofogliflozin administered for 52 weeks as monotherapy or combined with other oral hypoglycaemic agents in Japanese patients with type 2 diabetes / Y. Tanizawa, E. Araki, K. Tobe [et al.] // *Diabetologia*. – 2013. – Vol. 56. – P.82–83.
159. Younis, M. Combination of toprimate and empagliflozin is considered a good option for treatment of obesity / M. Younis // *J Transl Sci Res*. – 2019. - Vol. 1. – No 2. – P.38-46.
160. Inagaki, T. Endocrine regulation of the fasting response by PPARalpha-mediated induction of fibroblast growth factor 21 / T. Inagaki, P. Dutchak, G. Zhao [et al.] // *Cell Metab*. – 2007. – Vol. 5. – No 6. – P.415–25.
161. Badman, M.K. Hepatic fibroblast growth factor 21 is regulated by PPARalpha and is a key mediator of hepatic lipid metabolism in ketotic states / M.K.

Badman, P. Pissios, A.R. Kennedy [et al.] // Cell Metab. – 2007. – Vol. 5. – No 6. – P.426–37.

162. Дедов, И.И. «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова 9-й выпуск / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, А.Ю. Майоров, О.К. Викулова [и др.] // Сахарный диабет. – 2019. – Т.22. – С. 1-144.

163. American Diabetes Association; Standards of Medical Care in Diabetes—2020 Abridged for Primary Care Providers. Clin Diabetes. – 2020. – Vol. 38. – No 1. – P.10–38.

164. Клинические рекомендации «Ожирение», 2020г. Link: https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/ozhirenie_vzroslye.pdf

165. Obesity: preventing and managing the global epidemic. World Health Organization, 1997, Geneva: WHO.

166. Wallace, T.M. Use and abuse of HOMA modeling / T.M. Wallace, J.C. Levy, D.R. Matthews // Diabetes Care. – 2004. – Vol. 27. – No 6. – P.1487-95.

167. Tahrani, A.A. SGLT inhibitors in management of diabetes / A.A. Tahrani, A.H. Barnett, C.J. Bailey // Lancet Diabetes Endocrinol. – 2013. – Vol. 1. – No 2. – P.140-51.

168. Bello-Chavolla, O.Y. METS-IR, a novel score to evaluate insulin sensitivity, is predictive of visceral adiposity and incident type 2 diabetes / O.Y. Bello-Chavolla, P. Almeda-Valdes, D. Gomez-Velasco [et al.] // European Journal of Endocrinology. – 2018. – Vol. 178. – No 5. – P. 533-44.

169. Салухов, В.В. Эмпаглифлозин как новая стратегия управления исходами у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и высоким кардиоваскулярным риском / В.В. Салухов, Т.Ю. Демидова // Сахарный диабет. — 2016. — Т.19. — No 6. — С. 494-510.

170. Ridderstråle, M. EMPA-REG H2H-SU trial investigators. Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 104-week randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial / M. Ridderstråle,

K.R. Andersen, C. Zeller, G. Kim [et al.] // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2014. – Vol. 2. – No 9. – P.691-700.

171. Аметов, А. С. Гипоадипонектинемия – маркер глюкозо- и липотоксичности у пациентов с сахарным диабетом типа 2 и висцеральным ожирением / А.С. Аметов, Л.Л. Камынина, В.М. Литвиненко // *Эндокринология: Новости. Мнения. Обучение.* - 2018. - Т. 7. - № 2. - С. 35–45.

172. Лавренова, Е.А. Инсулинорезистентность при ожирении: причины и последствия / Е.А. Лавренова, О.М. Драпкина // *Ожирение и метаболизм.* – 2020. – Т. 17. – No 1. – С.48–55.

173. Маркова, Т.Н. Адипоцитокينات: современный взгляд на дефиницию, классификацию и роль в организме / Т.Н. Маркова, Н.К. Мищенко, Д.В. Петина // *Проблемы эндокринологии.* – 2022. – Т. 68. – No 1. – С.73–80.

174. Nguyen, T. Adiponectin: Role in Physiology and Pathophysiology / T. Nguyen // *Int J Prev Med.* – 2020. – Vol. 11. – P.136.

175. Khoramipour, K. Adiponectin: Structure, Physiological Functions, Role in Diseases, and Effects of Nutrition / K. Khoramipour, K. Chamari, A.A. Hekmatikar [et al.] // *Nutrients.* -2021. – Vol. 13. – No 4. – P.1180.

176. Cheng X. Adiponec-tin induces pro-inflammatory programs in human macrophages and CD4+ T cells / X. Cheng, E.J. Folco, K. Shimizu, P. Libby // *J Biol Chem.* – 2012. – Vol. 287. – No 44. – P.36896-904.

177. Montazerifar, F. The Relationship between Serum Levels of Irisin with Cardiometabolic Biomarkers in Patients with Type 2 Diabetes / F. Montazerifar, M. Karajibani, G. Sedaghat, S. Shourestani [et al.] // *JNFS.* – 2022. – Vol. 7. - No4. – P.445-451.

178. Piya, M.K. Adipokine inflammation and insulin resistance: the role of glucose, lipids and endotoxin / M.K. Piya, P.G. McTernan, S. Kumar // *J Endocrinol.* – 2013. – Vol. 216. – No 1. – P.1-15.

179. Zoghi, G. Prevalence of metabolically unhealthy obesity, overweight, and normal weight and the associated risk factors in a southern coastal region, Iran (the

PERSIAN cohort study): a cross-sectional study / G. Zoghi, R. Shahbazi, M. Mahmoodi, A. Nejatizadeh [et al.] // BMC Public Health. – 2021. – Vol. 5. – No 21. – P.2011.

180. Goday, A. 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 / A. Goday, E. Calvo, L.A. Vázquez, E. Caveda [et al.] // BMC Public Health. – 2016. – Vol. 16. – No 1. – P.248.

181. Yaribeygi, H. Mechanistic View on the Effects of SGLT2 Inhibitors on Lipid Metabolism in Diabetic Milieu / Yaribeygi H.; Maleki M.; Reiner Ž.; Jamialahmadi T [et al.] // J. Clin. Med. – 2022. – Vol. 11. – P.6544.

182. Löffler, D. Serum irisin levels are regulated by acute strenuous exercise / D. Löffler [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2015. - Vol. 100. – No 4. – P.1289-99.

183. Crujeiras, A. B. Longitudinal variation of circulating irisin after an energy restriction-induced weight loss and following weight regain in obese men and women / A.B. Crujeiras, M. Pardo, R.R. Arturo, S. Navas-Carretero [et al.] // Am. J. Hum. Biol. – 2014. – Vol. 26. – No 2. – P.198-207.

184. Qiu, S. Association between circulating irisin and insulin resistance in non-diabetic adults: A meta-analysis / S. Qiu, X. Cai, H. Yin, M. Zügel [et al.] // Metab. – 2016. – Vol. 65. – No 6. – P.825-34.

185. Thirumathyam, R. The role of empagliflozin-induced metabolic changes for cardiac function in patients with type 2 diabetes. A randomized cross-over magnetic resonance imaging study with insulin as comparator / R. Thirumathyam, E.A. Richte, G. van Hall [et al.] // Cardiovascular diabetology. – 2024. – Vol. 23. – No 1. – P. 13.

186. Zannad, F. Cardiac and Kidney Benefits of Empagliflozin in Heart Failure Across the Spectrum of Kidney Function: Insights From EMPEROR-Reduced / F. Zannad, J.P. Ferreira, S.J. Pocock, C. Zeller [et al.] // Circulation. – 2021. – Vol. 143. – No 4. – P.310–321.

187. Packer, M. Effect of Empagliflozin on the Clinical Stability of Patients with Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction: The EMPEROR-Reduced Trial / M. Packer, S.D. Anker, J. Butler, G. Filippatos [et al.] // Circulation. – 2021. – Vol. 143. – P.326–336.

188. Packer, M. Effect of Empagliflozin on Worsening Heart Failure Events in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: EMPEROR-Preserved Trial / M. Packer, J. Butler, F. Zannad, G. Filippatos [et al.] // *Circulation*. – 2021. – Vol. 144. – P.1284–1294.

189. Bauersachs, J. The year in cardiovascular medicine 2021: Heart failure and cardiomyopathies / J. Bauersachs, R.A. de Boer, J. Lindenfeld, B. Bozkurt // *Eur. Heart J.* – 2022. – Vol. 43. – P.367–376.

190. Kahl, S. Empagliflozin Effectively Lowers Liver Fat Content in Well-Controlled Type 2 Diabetes: A Randomized, Double-Blind, Phase 4, Placebo-Controlled Trial / S. Kahl, S. Gancheva, K. Straßburger, C. Herder [et al.] // *Diabetes Care*. – 2020. – Vol. 43. – No 2. – P.298-305.

191. Neeland, I.J. Empagliflozin reduces body weight and indices of adipose distribution in patients with type 2 diabetes mellitus/ I.J. Neeland, D.K. McGuire, R. Chilton [et al.] // *Diabetes and Vascular Disease Research*. – 2016. – Vol. 13. – No 2. – P.119-126.

192. Kovacs, C.S. Empagliflozin improves glycaemic and weight control as add-on therapy to pioglitazone or pioglitazone plus metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, placebo-controlled trial / C.S. Kovacs, V. Seshiah, R. Swallow [et al.] // *Diabetes, Obesity & Metabolism*. – 2014. – Vol. 16. – No 2. – P.147-158.

193. Madaan, T. Sodium glucose CoTransporter 2 (SGLT2) inhibitors: Current status and future perspective / T. Madaan, M. Akhtar, A.K. Najmi // *Eur J Pharm Sci*. – 2016. – Vol. 10. – No 93. – P.244-52.

194. Ferrannini, E. Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients / E. Ferrannini, E. Muscelli, S. Frascerra, S. Baldi [et al.] // *J Clin Invest*. – 2014. – Vol. 124. – No 2. – P.499-508.

195. Lee, M.H. A randomized clinical trial evaluating the effect of empagliflozin on triglycerides in obese adults: Role of visceral fat / M.H. Lee, I.J. Neeland, N. de Albuquerque Rocha, C. Hughes [et al.] // *Metabol Open*. – 2021. – Vol. 25. – No 13. – P.100161.

196. Szekeres, Z. Clinical Study of Metabolic Parameters, Leptin and the SGLT2 Inhibitor Empagliflozin among Patients with Obesity and Type 2 Diabetes / Z. Szekeres, B. Sandor, Z. Bognar, F.H.J. Ramadan [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2023. – Vol. 23. – No 5. – P.4405.
197. Schofield, J.D. Diabetes dyslipidemia / J.D. Schofield, Y. Liu, P. Rao-Balakrishna, R.A. Malik [et al.] // *Diabetes Ther.* – 2016. – Vol. 7. – P.203–219.
198. Танянский, Д.А. Влияние адипонектина на обмен углеводов, липидов и липопротеинов: анализ сигнальных механизмов / Д.А. Танянский, А.Д. Денисенко // *Ожирение и метаболизм.* – 2021. – Т. 18. - № 2. – С. 103-111.
199. Ptaszynska, A. Effects of dapagliflozin on cardiovascular risk factors / A. Ptaszynska, E. Hardy, E. Johnsson, S. Parikh S, J. List // *Postgrad Med.* – 2013. – No 9. – P. 125-181.
200. Hach, T. Empagliflozin improves glycemic parameters and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes: pooled data from four pivotal phase III trials / T. Hach, J. Gerich, A. Salsali, G. Kim [et al.] // *Diabetologie und Stoffwechsel.* – 2014. – No 9. – P. 142.
201. Hayashi, T. Dapagliflozin decreases small dense low-density lipoprotein-cholesterol and increases high-density lipoprotein 2-cholesterol in patients with type 2 diabetes: comparison with sitagliptin / Hayashi, T., Fukui, T., Nakanishi, N., Yamamoto, S., Tomoyasu, M. [et al.] // *Cardiovascular diabetology.* – 2017. – Vol. 1. - No 16. – P. 8.
202. Abd-Allha, E. Small dense low-density lipoprotein as a potential risk factor of nephropathy in type 2 diabetes mellitus / Abd-Allha E, Hassan B, Abduo M [et al.] // *Indian J Endocrinol Metab.* – 2014. – Vol. 18. – P.94–98.
203. Zhao, S. Adiponectin, Leptin and Cardiovascular Disorders / S. Zhao, C.M. Kusminski, P.E. Scherer // *Circ Res.* – 2021. – Vol. 128. – No 1. – P.136-149.