



# Влияние дапаглифлозина на жировой и углеводный обмен у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

С.П. Гоголева<sup>1</sup> ✉, А.С. Аметов<sup>1</sup>, А.А. Шабалина<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

<sup>2</sup> ФГБНУ «Научный центр неврологии»; Россия, г. Москва

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** оценка эффективности дапаглифлозина в коррекции нарушений углеводного обмена и метаболизма жира при сахарном диабете 2 типа (СД2).

**Дизайн:** открытое когортное контролируемое проспективное исследование.

**Материалы и методы.** Обследованы 60 человек с СД2 и ожирением. К метформину им добавили дапаглифлозин в дозе 10 мг. В течение 6 месяцев оценивались параметры углеводного обмена, жировой обмен: проводились антропометрия, биоимпедансное сканирование состава тела, исследование уровней адипокинов (адипонектина, лептина, иризина, интерлейкина (ИЛ) 6) и липидограммы в динамике.

**Результаты.** На фоне приема дапаглифлозина выявлена, наряду со снижением уровня гликированного гемоглобина в среднем на 0,6% ( $p = 0,093$ ), значимая положительная динамика показателей жирового обмена. Масса тела пациентов в среднем снизилась на 3,3 кг ( $p < 0,05$ ). Отмечалось статистически значимое уменьшение жировой массы на 3 кг ( $p = 0,001$ ) и увеличение скелетно-мышечной массы, по данным биоимпедансного сканирования состава тела, что коррелировало с понижением уровня лептина ( $p = 0,073$ ) и возрастанием уровней адипонектина и иризина ( $p < 0,05$ ). Обнаружено и статистически значимое снижение концентраций общего холестерина, триглицеридов и липопротеинов низкой плотности ( $p = 0,001$ ).

**Заключение.** Уменьшение уровней лептина и ИЛ-6 в сочетании с увеличением содержания иризина и адипонектина при приеме дапаглифлозина коррелируют со снижением жировой массы и увеличением скелетно-мышечной массы, что предполагает возможность перехода из метаболически нездорового в метаболически здоровое ожирение. Коррекция дисфункции жировой ткани в качестве фокуса лечения может обеспечить не только контроль СД2, но и снижение кардиометаболических рисков у таких пациентов.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, дапаглифлозин, адипонектин, лептин, иризин, интерлейкин 6, липидограмма, жировой обмен.

**Для цитирования:** Гоголева С.П., Аметов А.С., Шабалина А.А. Влияние дапаглифлозина на жировой и углеводный обмен у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Доктор.Ру. 2023;22(4):40–46. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-4-40-46



# Effect of Dapagliflozin on Fat and Carbohydrate Metabolism in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

S.P. Gogoleva<sup>1</sup> ✉, A.S. Ametov<sup>1</sup>, A.A. Shabalina<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1 Barrikadnaya Str., build. 1, Moscow, Russian Federation 125993

<sup>2</sup> Research Center of Neurology; 80 Volokolamskoye Highway, build 1, Moscow, Russian Federation 125367

## ABSTRACT

**Aim:** To determine the effects of dapagliflozin in impaired carbohydrate and fat metabolism in type 2 diabetes mellitus (T2DM).

**Design:** An open cohort controlled prospective study.

**Materials and methods.** In this study 60 patients with T2DM and obesity were examined. Dapagliflozin 10 mg was added to metformin monotherapy. Carbohydrate metabolism and fat metabolism markers were evaluated for 6 months: anthropometry, body composition analysis, assessment of adipokines (adiponectin, leptin, irisin, interleukin (IL) 6) and lipid panel.

**Results.** Dapagliflozin addition resulted in glycated hemoglobin level decrease by an average of 0.6% ( $p = 0.093$ ) along with significant positive effects on fat metabolism markers. The mean body mass decrease was 3.3 kg ( $p < 0.05$ ). There was also a significant decrease in fat mass of 3 kg ( $p = 0.001$ ) and a muscle mass extension, according to a body composition analysis report, which correlated with leptin levels decrease ( $p = 0.073$ ) and adiponectin and irisin levels increase ( $p < 0.05$ ). A significant decrease in total cholesterol, triglycerides and low-density lipoproteins levels also occurred ( $p = 0.001$ ).

**Conclusion.** Leptin and IL-6 levels decrease and irisin and adiponectin levels increase correlating with a fat mass reduction and muscle mass expansion occurred with dapagliflozin added to the therapy. These findings suggest the possibility of metabolically unhealthy obesity transitioning to metabolically healthy obesity. Adipose tissue dysfunction treatment as a focus of therapy may provide not only a better control of T2DM, but also cardiometabolic risks reduction.

**Keywords:** type 2 diabetes mellitus, dapagliflozin, adiponectin, leptin, irisin, interleukin 6, lipid panel, fat metabolism.

**For citation:** Gogoleva S.P., Ametov A.S., Shabalina A.A. Effect of dapagliflozin on fat and carbohydrate metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus. Doctor.Ru. 2023;22(4):40–46. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-4-40-46

## ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) и преждевременная смертность пациентов, страдающих им, являются одними из основных проблем системы здравоохранения. По данным International

Diabetes Federation, 537 млн человек, то есть каждый десятый представитель взрослого населения, страдают диабетом, преимущественно 2 типа (СД2). Несмотря на наличие множества антидиабетических лекарственных средств, которые

✉ Гоголева Сайына Петровна / Gogoleva, S.P. — E-mail: saina.gogoleva@inbox.ru

обеспечивают стойкий контроль углеводного обмена, только в 2021 году в результате осложнений СД умерли 6,7 млн человек<sup>1</sup>. В связи с тем, что около 85% людей, страдающих СД2, имеют избыточную массу тела и нарушение жирового обмена [1], в последнее время наряду с нейтрализацией глюкозотоксичности в лечении СД все больше внимания стали уделять контролю липотоксичности.

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2) — единственный класс антидиабетических препаратов с доказанной эффективностью в снижении общей смертности пациентов до 32%, по результатам долгосрочного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования EMPA-REG OUTCOME 2015 года [2]. Кроме этого, при использовании иНГЛТ-2 впервые продемонстрировано снижение частоты основных сердечно-сосудистых событий МАСЕ на 11%, частоты госпитализаций по поводу хронической сердечной недостаточности на 31%, а также частоты неблагоприятных ренальных исходов, включая диализ [3–6].

По результатам мультинационального проспективного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования DECLARE-TIMI 58, у 17 160 пациентов с СД2 и установленными сердечно-сосудистыми осложнениями или множественными факторами риска их развития прием дапаглифлозина способствовал уменьшению частоты комбинированной конечной точки по общей смертности и госпитализации по поводу хронической сердечной недостаточности на 17% [7].

Однако известно, что иНГЛТ-2 имеют умеренную эффективность в отношении компенсации непосредственно углеводного обмена, они снижают уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) в среднем на 0,5–0,8% [8]. При относительно невыраженном гликемическом эффекте иНГЛТ2 оказывают влияние на жировой обмен, что может играть важную роль в уменьшении смертности пациентов [9, 10].

**Цель исследования:** оценка эффективности дапаглифлозина в коррекции нарушений углеводного обмена и метаболизма жира при СД2.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Работа выполнена на клинической базе Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (в отделении эндокринологии Центральной городской клинической больницы гражданской авиации (ЦКБ ГА), г. Москва) и отдела лабораторной диагностики Научного центра неврологии, г. Москва. Исследование продолжалось с сентября 2019 г. по апрель 2023 г.

В исследование вошли 60 пациентов (24 мужчины, 36 женщин) в возрасте от 39 до 77 лет (средний возраст — 40,2 ± 8,3 года) с подтвержденным диагнозом СД2 в сочетании с ожирением (средний индекс массы тела (ИМТ) — 31,1 ± 1,3 кг/м<sup>2</sup>), госпитализированных в отделение эндокринологии ЦКБ ГА.

Как видно из данных *таблицы 1*, группа характеризовалась декомпенсацией углеводного обмена, дислипидемией и нарушением жирового обмена, в частности следует обратить внимание на показатель адипонектина, находящийся ближе к нижней границе нормы (у здоровых людей рекомендуемый диапазон — 5–37 мкг/мл), который является главным маркером метаболического здоровья.

К терапии метформином больным добавили дапаглифлозин в дозе 10 мг, также пациенты обучались принципам рационального питания («Тарелка здорового питания» Гарвардской школы общественного здравоохранения [11]) в школе диабета. В течение последующих 6 месяцев наряду с параметрами углеводного обмена (глюкозы плазмы натощак, HbA1c) оценивалось состояние жирового обмена: проводились антропометрия (окружность талии, масса тела, ИМТ), биоимпедансное сканирование состава тела, а также исследование уровней адипокинов (адипонектина,

Таблица 1 / Table 1

**Клиническая характеристика пациентов  
Clinical characteristics of patients**

Показатель	Исходное значение	Рефересные значения
Гликированный гемоглобин, %	8,1 ± 1,2	< 6,5
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	7,9 ± 0,7	4,1–5,9
Общий холестерин, ммоль/л	5,9 ± 0,89	< 4,5
Триглицериды, ммоль/л	3,0 ± 1,85	< 1,7
Лipoproteины низкой плотности (ЛПНП), ммоль/л	2,87 ± 1,0	< 1,5
Лipoproteины высокой плотности, ммоль/л	1,01 ± 0,5	> 1,0 у мужчин и > 1,2 у женщин
Малая атерогенная субъединица ЛПНП, ммоль/л	36,5 ± 3,4	12,0–44,0
Лipoprotein (а), ммоль/л	12,5 ± 1,2	< 30,0
Индекс массы тела (ИМТ), кг/м <sup>2</sup>	31,1 ± 1,3	< 25,0
Окружность талии, см	93 ± 10,4	< 94 у мужчин и < 80 у женщин
Масса тела, кг	78,3 ± 5,3	–
Лептин, нг/мл	19,5 ± 4,4	2,5–5,6 у мужчин и 3,7–11,1 у женщин
Адипонектин, мкг/мл	14,2 ± 2,5	При ИМТ < 25 кг/м <sup>2</sup> 5–37; при ИМТ 25–30 кг/м <sup>2</sup> 5–28; при ИМТ > 30 кг/м <sup>2</sup> 2–20
Иризин, нг/мл	2,47 ± 1,62	3,6–4,6
Интерлейкин 6, пг/мл	11,3 ± 4,2	0–7

<sup>1</sup> IDF Diabetes Atlas, 10<sup>th</sup> ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2021; World Health Organization Diabetes Fact Sheets, 2022.

лептина, иризина, интерлейкина (ИЛ) 6) и липидограммы (содержания общего холестерина, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), липопротеина (а), малой атерогенной субъединицы ЛПНП (sЛПНП), триглицеридов) в динамике: исходно (до добавления к терапии дапаглифлозина) и через 3 и 6 месяцев после инициации лечения этим препаратом.

Критерии включения в исследование: СД2, ожирение или избыточная масса тела (ИМТ выше  $27 \text{ кг/м}^2$ ), возраст старше 18 лет, отсутствие в анамнезе приема препаратов ряда инГЛТ-2.

Критерии исключения: СД 1 типа, гестационный диабет, хроническая болезнь почек (ХБП) 4–5 ст. (скорость клубочковой фильтрации  $< 30 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$  по формуле СКД-EPI), тяжелый кетоацидоз, диабетическая кома или прекома, выраженное нарушение функции печени (повышение активности печеночных трансаминаз (аланинаминотрансферазы и/или аспаратаминотрансферазы) более 2,5 раз выше нормы) на фоне терапии, печеночная недостаточность.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол от 26.11.2019 г.).

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью системы статистического анализа Statistica v.10. Для оценки динамики использовался критерий Вилкоксона. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,005$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Углеводный обмен

После добавления к терапии дапаглифлозина отмечено уменьшение уровня HbA1c через 3 и 6 месяцев. Через 3 месяца

показатель HbA1c снизился на 0,4% и в среднем по группе составил  $7,7 \pm 0,8\%$ , а через 6 месяцев — на 0,6% от исходного, до  $7,5 \pm 0,7\%$  ( $p = 0,08$  и  $p = 0,093$  соответственно).

Концентрация глюкозы плазмы натощак через 3 месяца понизилась до  $7,3 \pm 1,2 \text{ ммоль/л}$ , через 6 месяцев — до  $7,1 \pm 0,7 \text{ ммоль/л}$ . Уменьшение показателя за 6 месяцев терапии было статистически значимым и в среднем составило  $0,8 \text{ ммоль/л}$  ( $p < 0,05$ ).

### Жировой обмен

Как видно из данных таблицы 2, добавление к терапии дапаглифлозина привело к снижению массы тела до  $76,5 \pm 2,6$  и  $75,0 \pm 2,3 \text{ кг}$  через 3 и 6 месяцев соответственно, т. е. в среднем на 1,8 и 3,3 кг ( $p = 0,05$  и  $p < 0,05$  соответственно). Статистически значимая динамика ИМТ отсутствовала ( $p > 0,05$ ), окружность талии пациентов уменьшилась в среднем на 4,5 см за 6 месяцев ( $p = 0,022$ ).

По данным биоимпедансного сканирования состава тела, наблюдалось статистически значимое уменьшение жировой массы, в среднем через 3 и 6 месяцев — на 2,1 и 3 кг ( $p < 0,05$  в обоих случаях). По результатам сканирования композитного состава тела также обнаружено увеличение скелетно-мышечной массы на 0,3 и 0,9 кг соответственно ( $p = 0,06$ ).

После изучения динамики стандартных показателей жирового обмена были исследованы показатели метаболизма жира. Стоит отметить, что зафиксировано статистически значимое увеличение уровней адипонектина и иризина — в среднем на 1,6 мкг/мл и 1,33 нг/мл ( $p < 0,05$  для обоих показателей), что соответствовало положительной динамике данных антропометрии и биоимпедансного сканирования состава тела.

Снижение уровня лептина через 6 месяцев после инициации терапии дапаглифлозином составило 0,7 нг/мл ( $p = 0,073$ ). Концентрация ИЛ-6 также уменьшилась статистически незначимо ( $p > 0,05$ ) (рис. 1).

Таблица 2 / Table 2

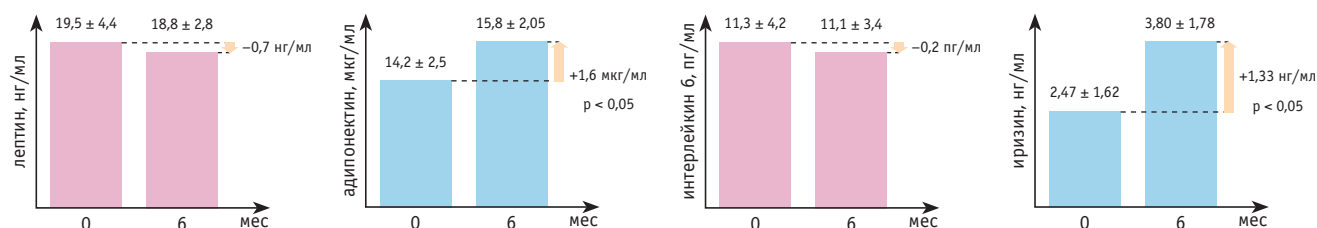
Сравнение показателей антропометрии и состава тела до и после назначения дапаглифлозина  
Comparison of anthropometry and body composition before and after dapagliflozin prescription

Показатель	1-й визит (исходные показатели)	2-й визит (через 3 месяца терапии)	3-й визит (через 6 месяцев терапии)
Масса тела, кг	$78,3 \pm 5,3$	$76,5 \pm 2,6^*$	$75,0 \pm 2,3^{**}$
Индекс массы тела, $\text{кг/м}^2$	$31,1 \pm 1,3$	$30,4 \pm 2,4$	$29,9 \pm 2,6$
Окружность талии, см	$93 \pm 10,4$	$90,4 \pm 10,2$	$88,5 \pm 8,7^{***}$
Жировая масса, кг	$28,8 \pm 4,4$	$26,7 \pm 3,6^{**}$	$25,8 \pm 3,0^{**}$
Скелетно-мышечная масса, кг	$36,7 \pm 2,8$	$37,0 \pm 1,8$	$37,6 \pm 1,6$

Примечание. Отличия от исходных показателей статистически значимы: (\*) —  $p = 0,05$ ; (\*\*) —  $p < 0,05$ ; (\*\*\*) —  $p = 0,022$ .

Note. Differences vs. initial values are statistically significant: (\*) —  $p = 0.05$ ; (\*\*) —  $p < 0.05$ ; (\*\*\*) —  $p = 0.022$ .

Рис. 1. Динамика уровней адипокинов за 6 месяцев  
Fig. 1. Changes in adipokines levels over 6 months



**Липидограмма**

На фоне приема дапаглифлозина наблюдалась положительная динамика показателей липидного обмена (рис. 2). Так, отмечено статистически значимое снижение уровня триглицеридов — в среднем на 0,8 ммоль/л ( $p = 0,001$ ), показатель через 6 месяцев наблюдения —  $2,2 \pm 0,6$  ммоль/л. Уменьшение содержания общего холестерина и ЛПНП через 6 месяцев также было статистически значимым и составило 1,1 и 1,01 ммоль/л соответственно ( $p = 0,001$  для обоих показателей). Статистически значимая динамика уровней ЛПВП, липопротеина (а), sЛПНП отсутствовала.

Таким образом, добавление к метформину дапаглифлозина способствовало нормализации параметров углеводного обмена, положительной динамике антропометрических показателей (снижению массы тела, ИМТ, окружности талии) и параметров биоимпедансного сканирования состава тела в сочетании с положительной динамикой уровней маркеров состояния жирового обмена, в особенности адипонектина. Для более наглядной иллюстрации вышеописанных результатов приведем клинический случай.

**Клинический случай**

История болезни № 2567. Пациентка Ц., 66 лет. Диагноз: СД2, целевой уровень HbA1c < 7,5%. Диабетическая нефропатия, ХБП С3а. Гипертоническая болезнь 2 ст., риск 4. Экзогенно-конституциональное ожирение 2 ст. Стаж диабета ~ 5 лет. Получаемая терапия: метформин 2000 мг/сут вечером.

Впервые диагноз СД2 у больной установлен в 2016 г. Была инициирована терапия метформинем в дозе 2000 мг/сут. Пациентка следовала принципам рационального питания, физическая активность — низкая. При ухудшении самочувствия (появились жалобы на жажду и сухость во рту) ее госпитализировали в эндокринологический стационар, где при обследовании выявлен уровень HbA1c 8,4%. К текущей терапии добавили дапаглифлозин в дозе 10 мг/сут.

В результате за 6 месяцев на фоне данного лечения показатель HbA1c снизился до 7,6%. Отмечена выраженная положительная динамика параметров липидограммы: уровень общего холестерина снизился с 6,0 до 4,8 ммоль/л, триглицеридов — с 2,78 до 1,8 ммоль/л, ЛПНП — с 2,2 до 1,7 ммоль/л, концентрация ЛПВП выросла с 0,9 до 1,5 ммоль/л (табл. 3).

Наблюдалась и положительная динамика показателей жирового обмена: масса тела пациентки уменьшилась на 3,2 кг, повторное исследование состава тела четко продемонстрировало перераспределение жировой ткани: жировая масса снизилась на 6,9 кг, а костно-мышечная увеличилась на 3,2 кг (рис. 3).

С полученными данными коррелировали результаты исследования адипокинов в плазме крови: уровень лептина снизился на 1,1 нг/мл, ИЛ-6 — на 0,6 пг/мл, а уровни адипонектина и иризина увеличились на 2,4 мкг/мл и 1,6 нг/мл соответственно (рис. 4).

Рис. 2. Динамика показателей липидограммы через 6 месяцев

Fig. 2. Changes in lipid profile over 6 months

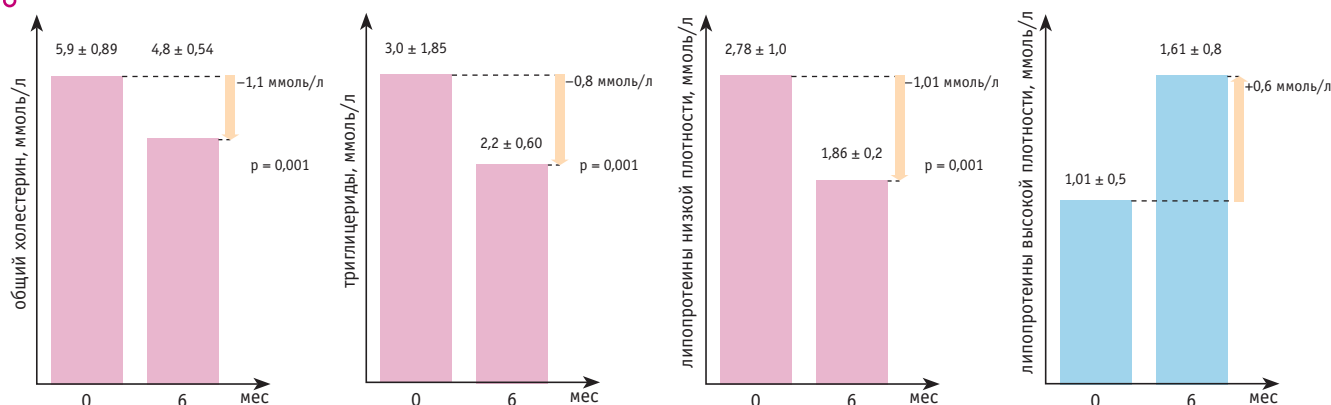


Таблица 3 / Table 3

Динамика показателей углеводного и липидного обмена и антропометрии у пациентки Ц.  
Changes in carbohydrate and lipid metabolism and anthropometry in patient Ts.

Показатель	Исходное значение	Через 6 месяцев	Δ
Гликированный гемоглобин, %	8,4	7,6	-0,8
Масса тела, кг	79,2	76,0	-3,2
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	32,1	30,8	-1,3
Окружность талии, см	97	88	-9
Холестерин общий, ммоль/л	6,0	4,8	-1,2
Триглицериды, ммоль/л	2,78	1,8	-0,98
Липопротеины низкой плотности (ЛПНП), ммоль/л	2,2	1,7	-0,5
Липопротеины высокой плотности, ммоль/л	0,9	1,5	+0,6
Малая атерогенная субъединица ЛПНП, ммоль/л	32,5	29,9	-2,6
Липопротеин (а), ммоль/л	12,2	10,7	-1,5

Рис. 3. Результаты биоимпедансного сканирования состава тела пациентки Ц, в динамике за 6 месяцев.  
Примечание. А — исходные показатели; В — через 6 месяцев после инициации терапии дапаглифлозином  
Fig. 3. Changes in bioimpedance scanning of body composition in patient Ts. over 6 months.  
Note. A — baseline values; B — 6 months after dapagliflozin therapy initiation

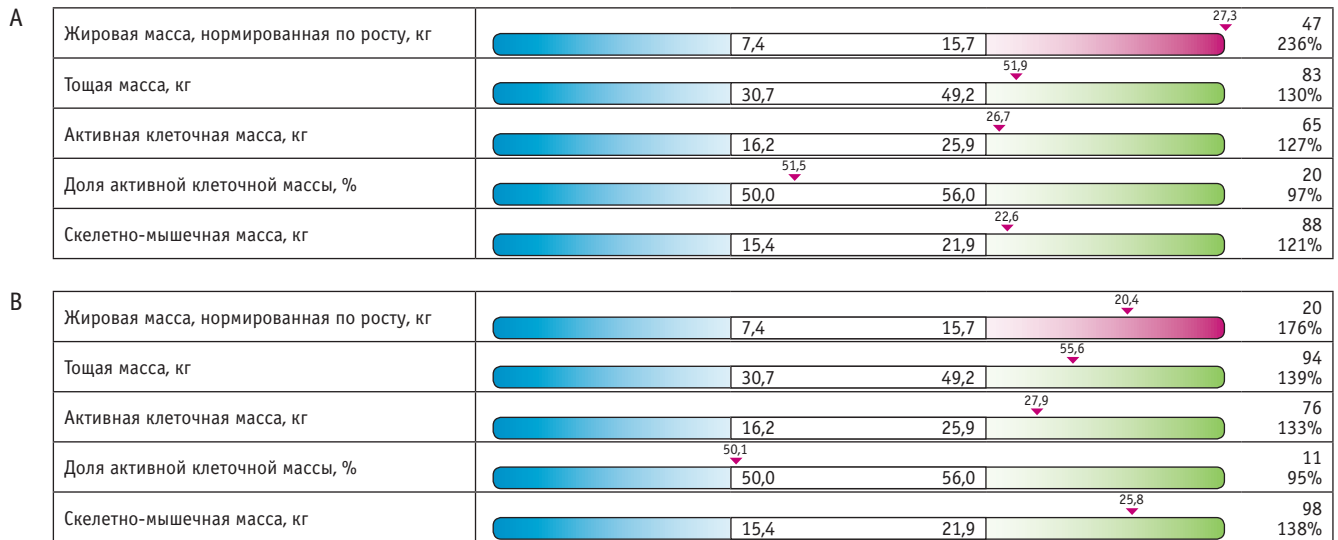
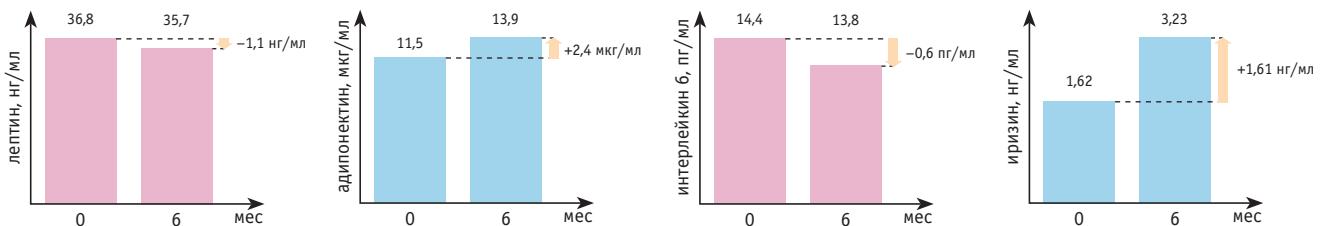


Рис. 4. Динамика уровней адипокинов за 6 месяцев у пациентки Ц.  
Fig. 4. Changes in adipokines levels over 6 months in patient Ts.



**ОБСУЖДЕНИЕ**

Наше исследование показало, что инициация терапии дапаглифлозином у пациентов с СД2, которые ранее получали метформин, ассоциировалась не только с компенсацией углеводного обмена, но также с вероятностью достижения клинически значимого снижения массы и нормализацией показателей метаболизма жира. Эти результаты можно учитывать при выборе препарата для интенсификации терапии СД.

Известно, что в среднем на фоне лечения иНГЛТ-2 уровень HbA1c снижается на 0,5–0,9% [12]. Результаты нашего исследования выявили уменьшение концентрации HbA1c на 0,6%, что коррелирует с имеющимися данными.

Ожирение — независимый предиктор риска гипертонии и дислипидемии, а также сердечно-сосудистых событий, которые являются основными причинами смерти пациентов с СД2. Снижение массы тела считается ключевым фактором в лечении диабета, поскольку оно также потенциально способствует уменьшению уровня гликемии, поэтому актуальны препараты, которые не просто улучшают гликемический контроль, но и снижают массу тела и жировую массу.

Многие исследования демонстрируют доказанную эффективность иНГЛТ-2 в отношении этих показателей [13–16]. В частности, при 24-недельном наблюдении больных с избыточной массой и СД добавление к терапии дапаглифлозина привело к уменьшению массы тела, а также жировой массы, по данным биоимпедансного сканирования состава тела,

и к увеличению уровня адипонектина, что ассоциировалось со снижением систолического и диастолического артериального давления [17].

В другом исследовании лечение дапаглифлозином сопровождалось не только уменьшением массы тела, но и статистически незначимым (p = 0,052) понижением концентрации иризина [18]. В противовес приведенным результатам в нашем исследовании отмечено увеличение уровня этого миокина. Роль иризина в патогенезе СД и сердечно-сосудистых заболеваний все еще остается недостаточно исследованной и требует дальнейшего изучения.

Нормализация жирового обмена может повлиять на другие сопутствующие СД2 состояния, такие как дислипидемия и гипертония, и способствовать сокращению полипрагмазии [19]. К тому же не стоит забывать о том, что прием многих антидиабетических препаратов (инсулина, препаратов сульфонилмочевины) сопровождается нежелательными явлениями в виде увеличения массы тела или отсутствием какого-либо влияния на массу (ингибиторы дипептидилпептидазы 4). Дапаглифлозин, по данным метаанализа 15 исследований, обеспечивает лучший контроль уровней глюкозы плазмы натощак и HbA1c, массы тела по сравнению с плацебо, в комбинации с ингибиторами дипептидилпептидазы 4, препаратами сульфонилмочевины, а также другими классами сахароснижающих препаратов [20].

Не менее важным является уменьшение массы тела у пациентов с СД2 за счет снижения жировой массы, без потери



костно-мышечной массы, что особенно актуально для больных пожилого возраста, подверженных развитию саркопении. В нашем исследовании биоимпедансное сканирование состава тела выявило уменьшение жировой массы и увеличение костно-мышечной массы у участников.

Авторы нескольких работ продемонстрировали, что потеря массы тела в результате лечения иНГЛТ-2 достигается именно за счет уменьшения жировой массы. Так, исследование при участии 50 пациентов с СД2 и средним ИМТ 27 кг/м<sup>2</sup> показало снижение массы тела и жировой массы, по данным компьютерной томографии, а также уменьшение степени эктопии жира при сохранении массы скелетной мускулатуры [21].

В одном из исследований обнаружено, что потеря массы, вызванная добавлением к терапии дапаглифлозина, у пациентов с СД2 в первую очередь является результатом снижения жировой, а не тощей массы [17]. Кроме этого, иНГЛТ-2 уменьшают степень периферической инсулинорезистентности, в том числе улучшают чувствительность мышечной ткани к инсулину [22], стимулируют липолиз в жировой ткани [23], что также способствует снижению жировой массы и положительно влияет на мотивацию пациентов к продолжению терапии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ответ на назначение дапаглифлозина у пациентов наблюдалось умеренное уменьшение уровней HbA1c и глюкозы плаз-

мы натошак, однако обращала на себя внимание динамика показателей метаболизма жира. Особый интерес представляет адипонектин, который, по данным литературы [24, 25], является наиболее достоверным показателем метаболического здоровья. Выявлено статистически значимое увеличение его уровня в плазме крови на фоне терапии дапаглифлозином. Эти результаты коррелируют с данными биоимпедансного сканирования состава тела — уменьшением жировой массы и увеличением скелетно-мышечной массы.

Определенный интерес представляет также иризин — миокин, регулирующий процесс перехода белой жировой ткани в бурую. Нами отмечено статистически значимое повышение его уровня в крови пациентов.

Вместе эти данные подразумевают возможный процесс перераспределения и ремоделирования жировой ткани и переход из метаболически нездорового в метаболически здоровое ожирение.

Полученные одновременно параметры липидограммы также свидетельствуют о возможности применения иНГЛТ-2 с целью предупреждения развития атеросклеротических изменений сосудов и сердечно-сосудистых осложнений. Таким образом, коррекция дисфункции жировой ткани в качестве фокуса лечения может обеспечить не только контроль СД2, но и снижение кардиометаболических рисков у таких пациентов. Все еще требуется дальнейшее изучение данного вопроса. В настоящее время эта работа продолжается.

## Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Гоголева С.П. — отбор, обследование и лечение пациентов, обзор публикаций по теме статьи, сбор клинического материала, обработка, анализ и интерпретация данных, статистическая обработка данных, написание текста рукописи; Аметов А.С. — разработка дизайна исследования, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Шабалина А.А. — обследование пациентов, сбор клинического материала, обработка, анализ и интерпретация данных.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Gogoleva, S.P. — subject selection, examination and treatment, similar themed articles review, data collection, analytic calculations and interpretation, statistical data processing, writing of the final manuscript; Ametov, A.S. — research design, supervision of the critically important findings of this work, feedback and approval of the manuscript for publication; Shabalina, A.A. — subject examination, data collection, analytic calculations and interpretation.

## Конфликт интересов / Disclosure

Статья опубликована при финансовой поддержке компании ООО «АстраЗенекa Фармасьютикалз», однако это не оказало влияния на мнение авторов.

The article has been funded by the financial support from AstraZeneca Pharmaceuticals LLC; however, it has not influenced the authors' own opinions.

## Этическое утверждение / Ethics approval

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол от 26.11.2019 г.). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

The study was approved by the Local Ethics Committee at the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation (minutes dated 26 November 2019). All patients signed Informed Consent Form for the participation in the study.

## Об авторах / About the authors

Гоголева Сайына Петровна / Gogoleva, S.P. — аспирант 3-го года кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 9282-1510. <https://orcid.org/0000-0002-7371-6726>. E-mail: [saina.gogoleva@inbox.ru](mailto:saina.gogoleva@inbox.ru)

Аметов Александр Сергеевич / Ametov, A.S. — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии, заведующий сетевой кафедрой ЮНЕСКО по теме «Биоэтика сахарного диабета как глобальная проблема» ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 9511-1413. <https://orcid.org/0000-0002-7936-7619>. E-mail: [alexander.ametov@gmail.com](mailto:alexander.ametov@gmail.com)

Шабалина Алла Анатольевна / Shabalina, A.A. — д. м. н., ведущий научный сотрудник, руководитель лаборатории гемореологии, гемостаза и фармакокинетики (с клинической лабораторной диагностикой) ФГБНУ НЦН. 125367, Россия, г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 80, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 9414-9068. <https://orcid.org/0000-0001-9604-7775>. E-mail: [ashabalina@yandex.ru](mailto:ashabalina@yandex.ru)

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Nianogo R.A., Arah O.A. Forecasting obesity and type 2 diabetes incidence and burden: the ViLA-obesity simulation model. *Front. Public Health.* 2022;10:818816. DOI: 10.3389/fpubh.2022.818816

2. Zinman B., Wanner C., Lachin J.M., Fitchett D. et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2015;373(22):2117–28. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720

3. Fitchett D., Butler J., van de Borne P., Zinman B. et al. Effects of empagliflozin on risk for cardiovascular death and heart failure hospitalization across the spectrum of heart failure risk in the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Eur. Heart J.* 2018;39(5):363–70. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx511
4. Home P. Cardiovascular outcome trials of glucose-lowering medications: an update. *Diabetologia.* 2019;62(3):357–69. DOI: 10.1007/s00125-018-4801-1
5. Cannon C.P., Perkovic V., Agarwal R., Baldassarre J. et al. Evaluating the effects of canagliflozin on cardiovascular and renal events in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease according to baseline HbA1c, including those with HbA1c < 7%: results from the CREDENCE Trial. *Circulation.* 2020;141(5):407–10. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044359
6. Zelniker T.A., Wiviott S.D., Raz I., Im K. et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet.* 2019;393(10166):31–9. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32590-X
7. Wiviott S.D., Raz I., Bonaca M.P., Mosenzon O. et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2019;380(4):347–57. DOI: 10.1056/NEJMoa1812389
8. Mikhail N. Place of sodium-glucose co-transporter type 2 inhibitors for treatment of type 2 diabetes. *World J. Diabetes.* 2014;5(6):854–9. DOI: 10.4239/wjd.v5.i6.854
9. Shaheer A., Kumar A., Menon P., Jallo M. et al. Effect of add-on therapy of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and dipeptidyl peptidase 4 inhibitors on adipokines in type 2 diabetes mellitus. *J. Clin. Med. Res.* 2021;13(6):355–62. DOI: 10.14740/jocmr4510
10. Youssef M.E., Yahya G., Popoviciu M.S., Cavalu S. et al. Unlocking the full potential of SGLT2 inhibitors: expanding applications beyond glycemic control. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(7):6039. DOI: 10.3390/ijms24076039
11. Harvard Medical School. Healthy Eating Plate dishes out sound diet advice: more specific than MyPlate, it pinpoints the healthiest food choices. *Harv. Heart Lett.* 2011;22:6.
12. Zaccardi F., Webb D.R., Htike Z.Z., Youssef D. et al. Efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes. Metab.* 2016;18(8):783–94. DOI: 10.1111/dom.12670
13. Huh Y., Kim Y.S. Predictors for successful weight reduction during treatment with Dapagliflozin among patients with type 2 diabetes mellitus in primary care. *BMC Prim. Care.* 2022;23(1):134. DOI: 10.1186/s12875-022-01748-1
14. Pereira M.J., Eriksson J.W. Emerging role of SGLT-2 inhibitors for the treatment of obesity. *Drugs.* 2019;79(3):219–30. DOI: 10.1007/s40265-019-1057-0
15. McCrimmon R.J., Catarig A., Frias J.P., Lausvig N.L. et al. Effects of once-weekly semaglutide vs once-daily canagliflozin on body composition in type 2 diabetes: a substudy of the SUSTAIN 8 randomised controlled clinical trial. *Diabetologia.* 2020;63(3):473–85. DOI: 10.1007/s00125-019-05065-8
16. Wilding J.P.H., Rigney U., Blak B.T., Nolan S.T. et al. Glycaemic, weight, and blood pressure changes associated with early versus later treatment intensification with dapagliflozin in United Kingdom primary care patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2019;155:107791. DOI: 10.1016/j.diabres.2019.107791
17. Das C., Tripathy D., Swain S., Sudhakaran N. et al. Effect of dapagliflozin on type 2 diabetes mellitus with nonalcoholic fatty liver disease: a single-center survey. *Cureus.* 2021;13(5):e14974. DOI: 10.7759/cureus.14974
18. Yamakage H., Tanaka M., Inoue T., Odori S. et al. Effects of dapagliflozin on the serum levels of fibroblast growth factor 21 and myokines and muscle mass in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomized, controlled trial. *J. Diabetes Investig.* 2020;11(3):653–61. DOI: 10.1111/jdi.13179
19. Huckfeldt P.J., Fremier C., Pajewski N.M., Espeland M. et al. Associations of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes with health care use, spending, and disability: an ancillary study of the look AHEAD Study. *JAMA Netw. Open.* 2020;3(11):e2025488. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.25488
20. Xu X., Xu W., Zhuo Q., Yan Y. The efficacy and safety of dapagliflozin combined with oral hypoglycemic agents in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Palliat. Med.* 2022;11(3):1028–37. DOI: 10.21037/apm-22-121
21. Sugiyama S., Jinnouchi H., Kurinami N., Hieshima K. et al. Dapagliflozin reduces fat mass without affecting muscle mass in type 2 diabetes. *J. Atheroscler. Thromb.* 2018;25(6):467–76. DOI: 10.5551/jat.40873
22. Ramírez-Rodríguez A.M., González-Ortiz M., Martínez-Abundis E. Effect of dapagliflozin on insulin secretion and insulin sensitivity in patients with prediabetes. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 2020;128(8):506–11. DOI: 10.1055/a-0664-7583
23. Goya T., Imoto K., Tashiro S., Aoyagi T. et al. The efficacy of tofogliflozin on metabolic dysfunction-associated fatty liver disease. *Gastroenterol. Insights.* 2022;13(1):20–6. DOI: 10.3390/gastroent13010003
24. Straub L.G., Scherer P.E. Metabolic messengers: adiponectin. *Nat. Metab.* 2019;1(3):334–9. DOI: 10.1038/s42255-019-0041-z
25. Khoramipour K., Chamari K., Hekmatikar A.A., Ziyaiyan A. et al. Adiponectin: structure, physiological functions, role in diseases, and effects of nutrition. *Nutrients.* 2021;13(4):1180. DOI: 10.3390/nu13041180 ■

Поступила / Received: 15.05.2023

Принята к публикации / Accepted: 13.06.2023