

# Метаболические эффекты эмпаглифлозина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением

А.П. Мишарова<sup>1, 2</sup>✉, Л.В. Кондратьева<sup>1</sup>, Т.Н. Короткова<sup>3</sup>

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

<sup>2</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

<sup>3</sup> ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи»; Россия, г. Москва

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** изучить метаболические эффекты эмпаглифлозина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) и ожирением.

**Дизайн:** одноцентровое проспективное рандомизированное исследование.

**Материалы и методы.** В исследование включены 46 пациентов (10 мужчин и 36 женщин) в возрасте 37–69 лет с ранее установленным СД2 и ожирением. Методом случайных чисел пациенты рандомизированы на две группы: в основной группе (n = 22) к метформину 2000 мг/сут добавлен эмпаглифлозин 25 мг/сут; группа контроля (n = 24) продолжала терапию метформинем 2000 мг/сут. Исходно и через 6 мес терапии оценивали антропометрические данные: массу тела (МТ), окружность талии (ОТ), индекс массы тела (ИМТ), показатели гликемического контроля, маркеры метаболического здоровья (адипонектин, лептин).

**Результаты.** Наряду с не сильно выраженным гликемическим эффектом в группе комбинированного лечения на фоне положительной динамики антропометрических показателей — уменьшения МТ (p = 0,035), ОТ (p = 0,04), ИМТ (p = 0,005) — нами установлено снижение уровня лептина с 28,8 ± 11,0 до 21,0 ± 9,13 нг/мл (p = 0,035). В основной группе статистически значимо (p = 0,002) повысился уровень адипонектина — с 9,70 ± 2,15 до 13,0 ± 3,18 мкг/мл.

**Заключение.** Полученные результаты подтверждают клинически значимые негликемические эффекты эмпаглифлозина.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, ожирение, эмпаглифлозин.

**Для цитирования:** Мишарова А.П., Кондратьева Л.В., Короткова Т.Н. Метаболические эффекты эмпаглифлозина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением. Доктор.Ру. 2023;22(4):47–52. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-4-47-52

## Metabolic Effects of Empagliflozin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Obesity

A.P. Misharova<sup>1, 2</sup>✉, L.V. Kondratieva<sup>1</sup>, T.N. Korotkova<sup>3</sup>

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

<sup>2</sup> National Research Center for Preventive Medicine; 10 Petroverigsky per., build. 3, Moscow, Russian Federation 101990

<sup>3</sup> Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety; 2/14 Ust'insky proezd, build. 1, Moscow, Russian Federation 109240

## ABSTRACT

**Aim:** to study metabolic effects of empagliflozin in patients with type 2 diabetes and obesity.

**Design.** Single center prospective randomized study.

**Materials and Methods.** The study included 46 patients (10 men and 36 women) aged 37–69 years with previously diagnosed T2D and obesity. Patients were randomized into two groups by random numbers: in the main group (n = 22), empagliflozin 25 mg/day was added to metformin 2000 mg/day, the control group (n = 24) continued therapy with metformin 2000 mg/day. We looked such indicators, as anthropometric data were assessed: body weight (BW), waist circumference (WC), body mass index (BMI), glycemic control, and metabolic health markers (adiponectin, leptin) at baseline and after 6 months of therapy.

**Results.** Although we didn't find pronounced glycemic effect in the combined treatment group, but we showed positive dynamics of anthropometric parameters — a decrease in BW (p = 0.035), WC (p = 0.04), BMI (p = 0.005) — we found a decrease in leptin levels from 28.8 ± 11.0 to 21.0 ± 9.13 ng/ml (p = 0.035). In the main group, the level of adiponectin increased statistically significantly (p = 0.002) from 9.70 ± 2.15 to 13.0 ± 3.18 µg/ml.

**Conclusion.** Significant non-glycemic effects of empagliflozin were obtained.

**Keywords:** type 2 diabetes mellitus, obesity, empagliflozin.

**For citation:** Misharova A.P., Kondratieva L.V., Korotkova T.N. Metabolic effects of empagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus and obesity. Doctor.Ru. 2023;22(4):47–52. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-4-47-52

## ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет 2 типа (СД2) — хроническое прогрессирующее заболевание, характеризуется нарушением прак-

тически всех видов обмена и все чаще обозначается как метаболическое заболевание. Более 80% пациентов с СД2 имеют либо избыточную массу тела (МТ), либо ожирение,

✉ Мишарова Алина Павловна / Misharova, A.P. — E-mail: gggalinamish@mail.ru



что увеличивает риск летальности более чем в 7 раз [1, 2]. В последние 100 лет при формировании целей лечения СД2 обращают внимание на достижение гликемического контроля. Однако, несмотря на колоссальные усилия, включающие персонализированный подход к терапии, совершенствование технологий по управлению СД2, образовательные программы, даже в случае достижения контроля гликемии смертность продолжала увеличиваться<sup>1</sup>. Согласно данным Международной диабетической федерации в 2021 г. летальность по причине СД составила 6,7 млн человек, что в большей степени связывают с пандемией коронавирусной инфекции, а также с развитием у пациентов кардиоваскулярных и цереброваскулярных осложнений<sup>2</sup>.

Парадигма лечения СД2 изменилась, когда в 2015 г. произошло важное событие — озвучены революционные результаты исследования EMPA-REG OUTCOME, которые показали снижение по сравнению с плацебо смертности от сердечно-сосудистых заболеваний на 38% ( $p < 0,001$ ), первичной комбинированной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистых причин, случаи нефатальных инфарктов миокарда и мозговых инсультов) на 14% ( $p = 0,04$ ), общей смертности на 32% ( $p < 0,001$ ), количества госпитализаций по поводу хронической сердечной недостаточности на 35% ( $p < 0,002$ ) при использовании стандартной сахароснижающей терапии (эмпаглифлозина) и относительно незначительном снижении уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) [3].

Начиная с 2015 г. 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 [4, 5]. Исследование DECLARE-TIMI 58 продемонстрировало снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений и хронической болезни почек у пациентов с СД2 на фоне терапии дапаглифлозином [6–8].

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 нарушенного гликемического контроля, могут повлиять на риск развития и прогрессирование 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 МТ до 3–4 кг.

**Цель** исследования — изучение метаболических эффектов эмпаглифлозина у пациентов с СД2 и ожирением.

**Задачи** исследования — оценить у пациентов с СД2 и ожирением на фоне приёма иНГЛТ2:

- антропометрические показатели: МТ, индекс МТ (ИМТ), окружность талии (ОТ);
- корреляционную взаимосвязь между уровнем лептина и массой жировой ткани (МЖТ);
- динамические изменения интегратора метаболического здоровья — адипонектина;

- динамику выраженности инсулинорезистентности с помощью расчета индекса HOMA-IR.

**Дизайн:** одноцентровое проспективное рандомизированное исследование.

Клиническое исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ ДПО РМАНПО Минздрава России (протокол № 14 от 27.10.2020) и соответствует Хельсинкской декларации, положениям национального стандарта РФ ГОСТ Р 52379-2005 о надлежащей клинической практике и положениям от 01.04.2006, Приказом Министерства здравоохранения РФ от 01.04.2016 № 200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики» и положения Качественной Клинической Практики (GCP). Исследование проведено в городской поликлинике ГБУЗ МО «Домодедовская центральная городская больница» с марта 2021 г. по август 2022 г. Все пациенты подписали форму информированного согласия на участие в исследовании.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 46 человек (10 мужчин и 36 женщин) в возрасте 37–69 лет с ИМТ 30,0–43,9 кг/м<sup>2</sup> и ранее установленными СД2 и ожирением. Длительность СД2 составила 1–19 лет. Все пациенты, участвующие в исследовании, в качестве сахароснижающей терапии принимали метформин. Отсутствие в анамнезе приёма препаратов из группы иНГЛТ2 являлось критерием включения.

Критерии невключения: диабетический кетоацидоз, хроническая болезнь почек, скорость клубочковой фильтрации менее 45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, наличие инфекций мочеполовой системы, беременность и период грудного вскармливания, наследственные нарушения: непереносимость галактозы, недостаточность лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

До назначения исследуемого препарата пациентам проведен общий осмотр, расчет ИМТ ( $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>), измерение ОТ ( $> 94$  см у мужчин и  $> 84$  см у женщин). Для измерения роста использовали стандартный вертикальный ростомер с точностью до 0,5 см, для МТ — напольные весы с точностью до 0,1 кг. Динамику углеводного обмена оценивали посредством определения уровня глюкозы плазмы натощак (норма до 6,1 ммоль/л) и уровня HbA1c (целевой уровень менее 7%). Для изучения метаболизма жировой ткани определяли уровень лептина в сыворотке крови (норма для женщин — 3,7–11,0 нг/мл, для мужчин — 2,0–5,6 нг/мл) и уровень адипонектина в сыворотке крови (норма для женщин — 7,6–15,2 мкг/мл, для мужчин — 5,5–11,1 мкг/мл). Чувствительность к инсулину оценивали по индексу HOMA-IR:

$$\text{Гликемия натощак (ммоль/л)} \times \text{иммунореактивный инсулин (мкМЕ/мл)} \\ 22,5.$$

Значение индекса HOMA-IR  $< 2,5$  считали нормальным. Динамику МЖТ измеряли посредством проведения биоимпедансометрии с помощью аппарата НТЦ «Медасс».

**Статистический анализ.** Статистическая обработка результатов проведена с помощью пакета программ Jamovi Desctop 2.2.5. Анализ данных осуществляли по параметрическим критериям, т.к. большинство распределений исследуемых признаков не отличалось от нормального. Качественные данные представлены в виде абсолютных

<sup>1</sup> WHO. World Health Organization. 2016. ProMED-mail website. URL: [www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/) (дата обращения: 16.09.2022).

<sup>2</sup> International Diabetes Federation: Diabetes Atlas, 2nd ed. Brussels, International Diabetes Federation, 2022. URL: <https://diabetesatlas.org> (дата обращения: 16.09.2022).

значений. Взаимосвязь между двумя показателями до и после воздействия оценивали с использованием t-критерия Стьюдента. Значение  $p < 0,05$  считали статистически значимым.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Пациенты с СД2 и ожирением, о чем свидетельствуют увеличенные показатели МТ, ИМТ, ОТ, МЖТ при относительно нормальных показателях гликемии, рандомизированы методом случайных чисел на 2 группы. В основной группе ( $n = 22$ ) в качестве лечения пациентам рекомендована комбинированная терапия: препарат из группы инГЛТ2 эмпаглифлозин в дозе 25 мг/сут и метформин в дозе 2000 мг/сут. Группу контроля составили пациенты ( $n = 24$ ) на монотерапии метформин в дозе 2000 мг/сут. Исходные показатели участников в обеих группах сопоставимы и представлены в *табл. 1*.

Через 6 мес в основной группе средний уровень глюкозы венозной плазмы натощак составил  $6,04 \pm 0,78$  ммоль/л (снижение на  $0,46$  ммоль/л;  $p = 0,301$ ), уровень HbA1c —  $5,89 \pm 0,56\%$  (снижение на  $0,34\%$ ;  $p = 0,628$ ). В группе контроля уровень глюкозы венозной плазмы натощак —  $5,97 \pm 0,92$  ммоль/л ( $p = 0,906$ ), уровень HbA1c —  $6,08 \pm 0,67\%$  ( $p = 0,109$ ). Таким образом, в обеих группах сохранялся удовлетворительный контроль гликемии независимо от интенсификации терапии, значимой разницы между группами не выявлено. Полученные нами результаты согласуются с данными исследования EMPA-REG OUTCOME, в котором

после 12 нед наблюдения снижение уровня HbA1c в среднем составило  $0,3–0,5\%$  [3].

Наряду с не столь выраженным гликемическим эффектом в основной группе установлена положительная динамика антропометрических параметров и, что самое важное, маркеров метаболического здоровья. Статистически значимо ( $p = 0,035$ ) снизилась МТ — с  $94,8 \pm 11,8$  до  $88,1 \pm 9,6$  кг (95% ДИ  $0,045–1,20$ ; в среднем  $6,5$  кг) по сравнению с группой контроля, в которой снижения МТ не достигнуто —  $92,3 \pm 9,98$  и  $92,1 \pm 11,6$  кг;  $p = 0,379$  (95% ДИ  $-0,24–0,63$ ). Механизм снижения МТ на фоне приема препаратов из группы инГЛТ2 подробно описан в исследованиях EMPA-REG OUTCOME, CANVAS и др. [9, 10]. Снижение МТ главным образом связано с глюкозурией и осмотическим диурезом, следствием чего является потеря МЖТ со значительным уменьшением массы висцеральной жировой ткани [11–14].

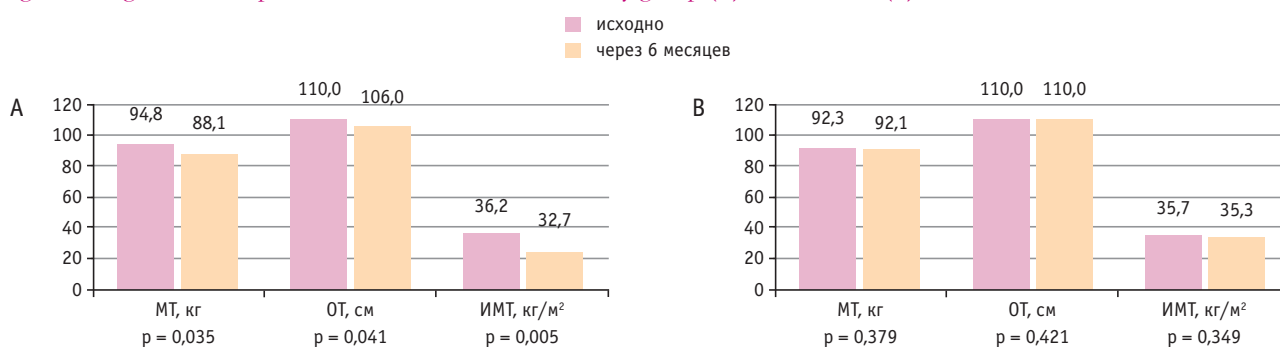
Результаты нашего исследования согласуются с данными клинических исследований (*рис. 1*). Так, в основной группе через 6 мес наблюдения на фоне снижения МТ установлено значимое уменьшение ОТ с  $110,0 \pm 10,8$  до  $106,00 \pm 9,13$  см;  $p = 0,041$  (95% ДИ  $0,03–1,69$ ). Показатель ОТ является общепризнанным диагностическим критерием наличия висцерального ожирения. Кроме того, в основной группе на фоне снижения МТ получено статистически значимое снижение ИМТ — с  $36,2 \pm 2,1$  до  $32,70 \pm 1,64$  кг/м<sup>2</sup>;  $p = 0,005$  (95% ДИ  $1,14–15,4$ ). В группе контроля не установлено достоверных изменений антропометрических показателей от исходных

Таблица 1 / Table 1

Исходные показатели пациентов, участвующих в исследовании  
Baseline values of study subjects

Показатель	Группа контроля (n = 24)	Основная группа (n = 22)	p
Возраст, лет	59,20 ± 6,98	55,50 ± 8,51	0,155
Пол	М — 4 (16,7%) Ж — 20 (83,3%)	М — 6 (27,3%) Ж — 16 (72,7%)	
МТ, кг	92,30 ± 9,98	94,8 ± 11,8	0,444
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	35,70 ± 4,02	36,2 ± 2,1	0,722
ОТ, см	110,00 ± 9,82	110,0 ± 10,8	0,858
Жировая ткань, кг	40,40 ± 7,42	38,60 ± 6,62	0,387
Глюкоза крови натощак, ммоль/л	6,17 ± 1,13	6,50 ± 1,67	0,422
HbA1c, %	5,83 ± 0,62	6,17 ± 0,58	0,088
Адипонектин, мкг/мл	6,30 ± 2,02	9,70 ± 2,15	0,424
Лептин, нг/мл	33,10 ± 6,73	32,30 ± 6,86	0,504
Индекс HOMA-IR	2,91 ± 1,56	3,31 ± 1,31	0,901

Рис. 1. Динамика антропометрических показателей в основной группе (А) и группе контроля (В)  
Fig. 1. Changes in anthropometric measurements in the study group (A) and controls (B)



величин: ОТ до включения в исследование —  $110 \pm 9,82$  см, через 6 мес результат оставался прежним —  $110 \pm 10,3$  см;  $p = 0,421$  (95% ДИ  $-2,25-3,09$ ); ИМТ исходно —  $35,7 \pm 4,02$ , через 6 мес —  $35,3 \pm 4,45$  кг/м<sup>2</sup>;  $p = 0,349$  (95% ДИ  $-0,23-0,64$ ).

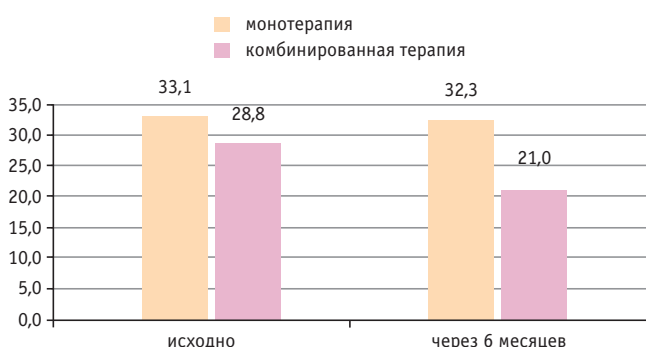
Снижение ИМТ связано со снижением МЖТ. При проведении биоимпедансометрии в основной группе установлено статистически значимое снижение МЖТ с  $38,6 \pm 6,62$  до  $36,4 \pm 6,8$  кг;  $p = 0,01$  (95% ДИ  $0,16-1,23$ ). На терапии метформинном значимого снижения МЖТ не получено — исходно  $40,4 \pm 7,42$  кг, через 6 мес —  $39,2 \pm 8,32$  кг;  $p = 0,266$  (95% ДИ  $-0,75-2,70$ ).

Полученная положительная динамика антропометрических показателей в основной группе коррелирует со статистически значимым снижением одного из маркеров метаболического здоровья — лептина — в среднем с  $28,8 \pm 11,0$  до  $21,0 \pm 9,13$  нг/мл;  $p = 0,035$  (95% ДИ  $0,06-1,73$ ). В основной группе у 9 (52,9%) пациентов выявлена положительная корреляционная взаимосвязь между снижением уровня МЖТ и уровнем лептина ( $r = 0,68$ ;  $p = 0,045$ ). В группе контроля исходно уровень лептина составил  $33,1 \pm 6,73$ , через 6 мес —  $30,4 \pm 9,01$  нг/мл;  $p = 0,389$  (95% ДИ  $-0,28-0,71$ ) (рис. 2). При проведении корреляционного анализа значимой взаимосвязи между количеством МЖТ и уровнем лептина не установлено ( $r = 0,331$ ;  $p = 0,171$ ;  $n = 18$ ).

У пациентов с СД2 и ожирением мы также изучили уровень адипонектина, который в настоящее время рассматривается как один из значимых маркеров метаболического здоровья. Этот адипокин циркулирует в крови в нескольких изоформах, наиболее биологически активной является высокомолекулярная изоформа, обладающая множеством положительных эффектов, в частности, антиапоптотическим, противовоспалительным, онкопротективным, антиатерогенным. Адипонектин способствует улучшению чувствительности к инсулину в тканях-мишенях, играет большую роль в регуляции энергетического обмена и т.д. [15–17]. С другой стороны, низкий уровень адипонектина может служить маркером метаболического нездоровья. По данным современной литературы, отмечено снижение уровня адипонектина в плазме крови у пациентов с СД2, ожирением, атеросклерозом [18, 19].

У пациентов основной группы базальный уровень адипонектина составил  $9,70 \pm 2,15$  мкг/мл, а через 6 мес его концентрация значительно увеличилась до  $13,0 \pm 3,18$  мкг/мл;

Рис. 2. Сравнительные результаты уровня лептина через 6 мес терапии в группах монотерапии метформинном и комбинированной терапии метформинном и эмпаглифлозином  
Fig. 2. Comparison of leptin levels after 6 months of therapy in metformin monotherapy group and metformin plus empagliflozin group



$p = 0,002$  (95% ДИ  $-9,81-(-1,33)$ ) по сравнению с группой контроля —  $6,3 \pm 2,02$  мкг/мл и  $8,73 \pm 2,5$  соответственно;  $p = 0,132$  (95% ДИ  $-2,8-4,02$ ) (рис. 3).

Особенно важно, что при проведении корреляционного анализа в основной группе установлена отрицательная взаимосвязь средней силы между уровнем адипонектина и антропометрическими показателями: МТ ( $r = -0,6$ ;  $p = 0,037$ ;  $n = 10$ ), ОТ ( $r = -0,56$ ;  $p = 0,046$ ;  $n = 10$ ), МЖТ ( $r = -0,56$ ;  $p = 0,048$ ;  $n = 10$ ) (табл. 2). Полученные результаты отражают клинически значимое влияние эмпаглифлозина на показатели метаболического здоровья. Кроме того, по данным литературы известно, что снижение МТ и увеличение уровня адипонектина запускает механизмы регрессии метаболических нарушений, в том числе за счет улучшения чувствительности к инсулину [20].

Основной ассоциации ожирения и нарушений углеводного обмена является наличие у пациентов инсулинорезистентности (ИР). Гиперинсулинемия, неизбежно развивающаяся на фоне ИР, приводит к увеличению МТ, тем самым формируется порочный круг, что способствует развитию других патофизиологических состояний, например, артериальной гипертензии, гиперлипидемии, атеросклероза и др. [15].

Расчет индекса HOMA-IR позволил нам установить его значимое снижение в основной группе более чем на единицу — с  $3,3 \pm 1,31$  до  $2,2 \pm 1,13$ ;  $p = 0,011$  (95% ДИ  $0,48-5,17$ ) (рис. 4). В то же время индекс HOMA-IR в группе контроля исходно составил  $2,91 \pm 1,56$ , через 6 мес —  $3,08 \pm 1,89$ ;

Рис. 3. Сравнительные результаты уровня адипонектина через 6 мес терапии в группах монотерапии метформинном и комбинированной терапии метформинном и эмпаглифлозином  
Fig. 3. Comparison of adiponectin levels after 6 months of therapy in metformin monotherapy group and metformin plus empagliflozin group

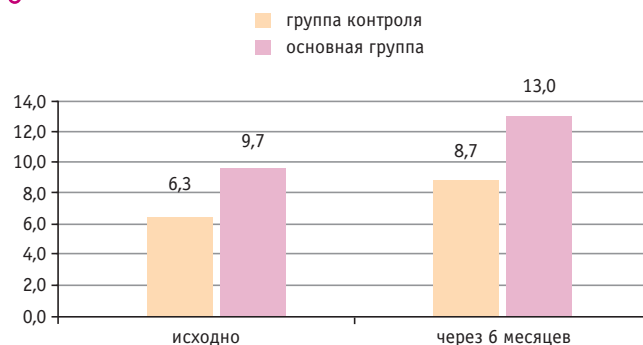


Таблица 2 / Table 2

Корреляционный анализ между уровнем адипонектина (мкг/мл), антропометрическими показателями и МЖТ в основной группе через 6 мес  
Correlation between adiponectin levels (μg/mL), anthropometric measurements, and fat mass in the study group after 6 months

Показатель	r	p	n
МТ (кг) и адипонектин (мкг/мл)	-0,6	0,037	10
ОТ (см) и адипонектин (мкг/мл)	-0,56	0,046	10
МЖТ (кг) и адипонектин (мкг/мл)	-0,56	0,048	10

Рис. 4. Сравнительные результаты индекса НОМА-IR через 6 мес терапии в группах монотерапии метформинном и комбинированной терапии метформинном и эмпаглифлозином  
Fig. 4. Comparison of HOMA-IR values after 6 months of therapy in metformin monotherapy group and metformin plus empagliflozin group



$p = 0,746$  (95% ДИ  $-1,0-0,9$ ). Полученные нами результаты не согласуются с данными литературы, возможно, потому что для оценки динамики чувствительности к инсулину в этой группе требуется большее время наблюдения.

Определенный интерес представляют результаты, полученные в группе монотерапии метформинном, свидетельст-

вующие об отсутствии статистически значимой динамики уровня лептина, адипонектина и индекса НОМА-IR.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам проведенного нами исследования в обеих группах наблюдения у пациентов с СД2 в сочетании с ожирением независимо от интенсификации терапии сохранялся удовлетворительный контроль гликемии. Следует подчеркнуть, что в группе комбинированной терапии метформинном и эмпаглифлозином по сравнению с группой монотерапии метформинном наряду с не сильно выраженным гликемическим эффектом получена статистически значимая положительная динамика антропометрических показателей (снижение МТ, ИМТ, уменьшение ОТ), а также уменьшение МЖТ. Особенно важно, что у подавляющей части пациентов на терапии метформинном и эмпаглифлозином на фоне улучшения антропометрических показателей установлена положительная динамика маркеров метаболического здоровья — увеличение уровня высокомолекулярного адипонектина, снижение уровня лептина и индекса НОМА-IR. Полученные результаты подтверждают клинически значимые негликемические эффекты эмпаглифлозина, что доказывает целесообразность более активного применения в клинической практике препаратов из группы иНГЛТ2 для коррекции метаболических нарушений у пациентов с СД2 и ожирением.

## Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Мишарова А.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. Кондратьева Л.В. — разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, обработка, анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации. Короткова Т.Н. — обследование пациентов, 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: Misharova, A.P. — patient selection, examination, and treatment; thematic publications review; collection of clinical materials; data processing, analysis, and interpretation, statistical processing; text of the manuscript. Kondratyeva, L.V. — study design, thematic publications review, data processing, analysis and interpretation; text of the manuscript, review of critically important material, approval of the manuscript for publication. Korotkova, T.N. — patient examination; data analysis and interpretation.

## Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.  
The authors declare no conflict of interest.

## Финансирование / Funding source

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.  
This study was not supported by any external sources of funding.


## Этическое утверждение / Ethics approval

Исследование проводилось при добровольном информированном согласии законных представителей пациентов и самих пациентов. Клиническое исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ ДПО РМАНПО Минздрава России (протокол № 14 от 27.10.2020).  
The study was conducted with the informed consent of the legal representatives of the patients and the patients themselves. The clinical study was approved by the Local ethics committee of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (protocol No. 14, October 27, 2020).

## Об авторах / About the authors

Мишарова Алина Павловна / Misharova, A.P. — аспирант 3-го года кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; младший научный сотрудник лаборатории изучения и коррекции пищевого поведения ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России. 101000, Россия, г. Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3. eLIBRARY.RU SPIN: 8980-3384. <https://orcid.org/0000-0001-5816-3476>. E-mail: gggalinamish@mail.ru  
Кондратьева Лариса Васильевна / Kondratyeva, L.V. — к. м. н., доцент кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 2871-6064. <https://orcid.org/0000-0002-9960-524X>. E-mail: kondratiev88@mail.ru  
Короткова Татьяна Николаевна / Korotkova, T.N. — к. м. н., заведующая лабораторией клинической биохимии, аллергологии и иммунологии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии». 109240, Россия, г. Москва, Устьинский проезд, д. 2/14. eLIBRARY.RU SPIN: 6502-3727. <https://orcid.org/0000-0002-3684-9992>. E-mail: tntisha@gmail.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Oldridge N.B., Stump T.E., Nothwehr F.K., Clark D.O. Prevalence and outcomes of comorbid metabolic and cardiovascular conditions in middle- and older-age adults. *J. Clin. Epidemiol.* 2001; 54(9):928–934. doi: 10.1016/s0895-4356(01)00350-x
2. Драпкина О.М., Самородская И.В., Старинская М.А. и др. Ожирение: оценка и тактика ведения пациентов. М.; 2021. 174 с. Drapkina O.M., Samorodskaya I.V., Starinskaya M.A. et al. Obesity: evaluation and management of patients. Moscow; 2021. (in Russian). 174 p.
3. Резолюция промежуточного совещания экспертного совета по результатам исследования EMPA-REG outcome. Сахарный диабет. 2016;19(2):182–185. The interim experts' council resolution on the EMPA-REG OUTCOME trial issues. *Diabetes Mellitus.* 2016;19(2):182–185. (in Russian). DOI: 10.14341/DM2004156-61
4. Neal B., Perkovic V., Mahaffey K.W. et al.; CANVAS Programme Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2017;377(7):644–657. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611925>
5. Шестакова М.В., Аметов А.С., Анциферов М.Б. и др. Канаглифлозин: от гликемического контроля до улучшения сердечно-сосудистого и почечного прогноза у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Резолюция совета экспертов. Сахарный диабет. 2021;24(5):479–486. Shestakova M.V., Ametov A.S., Anciferov M.B. et al. Canagliflozin: from glycemic control to improvement of cardiovascular and renal prognosis in patients with type 2 diabetes mellitus. Resolution of Advisory Board. *Diabetes Mellitus.* 2021;24(5):479–486. (in Russian). DOI: <https://doi.org/10.14341/DM12848>
6. Шестакова М.В. Исследование DECLARE-TIMI 58 в контексте EMPA-REG OUTCOME и CANVAS. Сахарный диабет. 2019;22(6):592–601. Shestakova M.V. DECLARE-TIMI 58 trial in the context of EMPA-REG OUTCOME AND CANVAS. *Diabetes Mellitus.* 2019;22(6):592–601. (in Russian). DOI: 10.14341/DM10289
7. Wiviott S.D., Raz I., Bonaca M.P. et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2019;380(4):347–357. DOI: 10.1056/NEJMoa1812389
8. Furtado R.H., Bonaca M.P., Raz I. et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and previous myocardial infarction. *Circulation.* 2019;139:2516–2527. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.039996
9. Аметов А.С., Пашкова Е.Ю., Шарафетдинов А.С., Жигарева А.В. Роль и место ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа в многофакторном управлении сахарным диабетом типа 2. Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2019;8(1):8–16. Ametov A.S., Pashkova E.Yu., Sharafetdinov A.S., Zhigareva A.V. The role and place of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in multifactorial management of type 2 diabetes mellitus. *Endocrinology: News, Opinions, Training.* 2019;8(1):8–16. (in Russian). DOI: 10.24411/2304-9529-2019-11001
10. Zinman B., Wanner C., Lachin J.M. et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2015;373(22):2117–2128. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720
11. Tahrani A.A., Barnett A.H., Bailey C.J. SGLT inhibitors in management of diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013;1(2):140–151. DOI: 10.1016/S2213-8587(13)70050-0
12. Салухов В.В., Демидова Т.Ю. Эмпаглифлозин как новая стратегия управления исходами у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и высоким сердечно-сосудистым риском. Сахарный диабет. 2016;19(6):494–510. Saluhov V.V., Demidova T.Yu. Empagliflozin as a new management strategy on outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus.* 2016;19(6):494–510. (in Russian). DOI 10.14341/DM8216
13. Ridderstråle M., Andersen K.R., Zeller C. et al. 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. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(9):691–700. DOI: 10.1016/S2213-8587(14)70120-2
14. Котова М.Е., Максим О.В., Салухов В.В. и др. Влияние ингибитора натрий-глюкозного котранспортера эмпаглифлозина на некоторые клинико-лабораторные показатели сердечно-сосудистой системы у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и высоким сердечно-сосудистым риском. Медлайн.Ру. 2018;19:636–662. Kotova M.E., Maksim O.V. Saluhov V.V. et al. Effect of the sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor empagliflozin on certain clinical-laboratory parameters of the cardiovascular system in patients with type 2 diabetes mellitus and high cardiovascular risk. *Medline.Ru.* 2018;19:636–662. (in Russian)
15. Cheng X., Folco E.J., Shimizu K., Libby P. Adiponectin induces pro-inflammatory programs in human macrophages and CD4+ T cells. *J. Biol. Chem.* 2012;287(44):36896–36904. DOI: 10.1074/jbc.M112.409516
16. Furuhashi M., Ura N., Moniwa N. et al. Possible impairment of transcardiac utilization of adiponectin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27(9):2217–2221. DOI: 10.2337/diacare.27.9.2217
17. Kovacova Z., Tencerova M., Roussel B. et al. The impact of obesity on secretion of adiponectin multimeric iso-forms differs in visceral and subcutaneous adipose tissue. *Int. J. Obes. (Lond).* 2012;36(10):1360–1365. DOI: 10.1038/ijo.2011.223
18. AL-Hamodi Z., AL-Habori M., AL-Meer A., Saif-Ali R. Association of adipokines, Leptin/adiponectin ratio and C-reactive protein with obesity and type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Metab. Syndr.* 2014;6(1):99. DOI: 10.1186/1758-5996-6-99
19. Лавренова Е.А., Драпкина О.М. Инсулинорезистентность при ожирении: причины и последствия. Ожирение и метаболизм. 2020;17(1):48–55. Lavrenova E.A., Drapkina O.M. Insulin resistance in obesity: pathogenesis and effects. *Obesity and metabolism.* 2020;17(1):48–55. (in Russian). DOI: 10.14341/omet9759
20. Маркова Т.Н., Мищенко Н.К., Петина Д.В. Адипоцитокины: современный взгляд на дефиницию, классификацию и роль в организме. Проблемы эндокринологии. 2022;68(1):73–80. Markova T.N., Mishchenko N.K., Petina D.V. Adipocytokines: modern definition, classification and physiological role. *Problems of Endocrinology.* 2022;68(1):73–80. (in Russian). DOI: 10.14341/probl12805 

Поступила / Received: 15.05.2023

Принята к публикации / Accepted: 19.06.2023