

Влияние дулаглуттида на метаболическую адаптацию у больных сахарным диабетом 2 типа и ожирением

Д.Г. Гусенбекова^{1, 2}✉, А.С. Аметов^{1, 3}, Т.Н. Короткова⁴

¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, г. Москва

² ГБУЗ «Городская поликлиника № 219 Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, г. Москва

³ ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, г. Москва

⁴ ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи»; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Оценить влияние дулаглуттида — сахароснижающего препарата из группы агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (арГПП-1) — на показатели жирового обмена, уровень иризина.

Дизайн. Открытое пилотное исследование.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 85 человек (56 женщин, 29 мужчин) с сахарным диабетом (СД) 2 типа и ожирением различной степени. У 17 из них в анамнезе был перенесенный инфаркт миокарда, у 2 пациентов — острое нарушение мозгового кровообращения, у всех остальных — артериальная гипертензия. Всем больным с целью интенсификации текущей сахароснижающей терапии дополнительно назначен арГПП-1 дулаглуттид.

Результаты. Через 12 месяцев терапии получено статистически значимое ($p < 0,05$) снижение антропометрических показателей: массы тела — со 110 [70–185] до 105,5 [60–159] кг, окружности талии — с 124,5 (46,4–150) до 119 (90–146) см. Статистически значимо ($p < 0,05$) уменьшились и уровни гликированного гемоглобина (с 7,1% (5,4–10,6%) до 6,5% (6,2–12,4%), общего холестерина (с 4,89 (2,07–15) до 4,55 (2,19–8,33) ммоль/л), лептина (с 32,9 (14,9–127,6) до 24,5 (13,5–133,7) нг/мл), С-реактивного белка (с 3,37 (0,01–64,2) до 2,24 (0,01–54,1) мг/мл). Статистически значимо повысился индекс HOMA β — с 80 (4–359) до 110 (12,2–755) ($p < 0,05$). Кроме того, значимо уменьшались толщина эпикардиального жира, по данным эхокардиографии, — с 11 (2,5–20) до 10 (7–15) мм ($p < 0,05$), а также количество жировой ткани, по данным биоимпедансометрии, — с 52,3 (26,6–99,8) до 44,7 (28,2–73,9) кг ($p < 0,05$).

Заключение. У пациентов с СД 2 типа и ожирением терапия арГПП-1 дулаглуттидом через 12 месяцев способствовала значимому улучшению гликемического контроля, функции β-клеток поджелудочной железы, показателей жирового обмена. Регрессия жировой ткани, по данным биоимпедансометрии, сопровождалась значительным снижением содержания лептина и маркера воспаления С-реактивного белка, тенденцией к повышению уровней адипонектина и иризина.

Ключевые слова: дулаглуттид, ожирение, сахарный диабет 2 типа, иризин, жировой обмен.

Для цитирования: Гусенбекова Д.Г., Аметов А.С., Короткова Т.Н. Влияние дулаглуттида на метаболическую адаптацию у больных сахарным диабетом 2 типа и ожирением. Доктор.Ру. 2024;23(4):54–59. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-4-54-59

The Effect of Dulaglutide on Metabolic Adaptation in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Obesity

D.G. Gusenbekova^{1, 2}✉, A.S. Ametov^{1, 3}, T.N. Korotkova⁴

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

² City Clinic No. 219 of the Moscow Health Department; 47 Jan Raynis bulv., Moscow, Russian Federation 125373

³ Botkin Hospital; 5 2nd Botkinsky pr-d, Moscow, Russian Federation 125284

⁴ Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety; 2/14 Ust`insky pr-d, Moscow, Russian Federation 109240

ABSTRACT

Aim. To evaluate the effect of dulaglutide, a glucose-lowering drug from the group of glucagon-like peptide 1 receptor (GLP-1) agonists, on indicators of fat metabolism and irisin.

Design. Open pilot study.

Materials and methods. 85 people (56 women, 29 men) with type 2 diabetes mellitus and obesity of varying severity took part in the study. 17 of them had a history of myocardial infarction, 2 patients had stroke (acute cerebrovascular accident), and all the rest had arterial hypertension. All patients were prescribed dulaglutide, a GLP-1 agonist, for ongoing glucose-lowering therapy for the purpose of intensification.

Results. After 12 months of therapy, a statistically significant ($p < 0.05$) decrease in anthropometric parameters was obtained: body weight decreased from 110 (70–185) to 105.5 (60–159) kg, waist circumference decreased from 124.5 (46.4–150) to 119 (90–146) cm. The levels of glycated hemoglobin statistically significantly decreased — from 7.1% (5.4–10.6%) to 6.5% (6.2–12.4%) ($p < 0.05$), total cholesterol — from 4.89 (2.07–15) to 4.55 (2.19–8.33) mmol/l ($p < 0.05$), leptin — from 32.9 (14.9–127.6) to 24.5 (13.5–133.7) ng/ml ($p < 0.05$), C-reactive protein — from 3.37 (0.01–64.2) to 2.24 (0.01–54.1) mg/ml ($p < 0.05$), the HOMA β level statistically significantly

✉ Гусенбекова Динара Гаджимагомедовна / Gusenbekova, D.G. — E-mail: drdinar@yandex.ru

increased — from 80 (4–359) to 110 (12.2–755) ($p < 0.05$). In addition, the thickness of epicardial fat according to echocardiography significantly decreased — from 11 (2.5–20) to 10 (7–15) mm ($p < 0.05$), as well as the amount of adipose tissue according to bioimpedance measurements from 52.3 (26.6–99.8) to 44.7 (28.2–73.9) kg ($p < 0.05$).

Conclusion. In patients with type 2 diabetes and obesity, therapy with GLP-1 agonist dulaglutide after 12 months contributed to a significant improvement in glycemic control and pancreatic β -cell function. In patients with type 2 diabetes and obesity, therapy with GLP-1 agonist the dulaglutide after 12 months, a significant decrease in body weight, the amount of adipose tissue, and epicardial fat was observed. Regression of adipose tissue according to bioimpedansometry data was accompanied by a significant decrease in the level of leptin, a marker of inflammation C-reactive protein, and a tendency to increase the level of adiponectin and irisin.

Keywords: dulaglutide, obesity, type 2 diabetes mellitus, irisin, fat metabolism.

For citation: Gusenbekova D.G., Ametov A.S., Korotkova T.N. The effect of dulaglutide on metabolic adaptation in patients with type 2 diabetes mellitus and obesity. Doctor.Ru. 2024;23(4):54–59. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-4-54-59

ВВЕДЕНИЕ

Ожирение является одной из серьезных проблем здравоохранения во всем мире, поскольку ассоциируется с рядом хронических заболеваний — сахарным диабетом (СД) 2 типа, сердечно-сосудистыми заболеваниями, некоторыми видами рака [1]. Основной причиной ожирения считается преобладание поступления энергии над энергозатратами. В случае накопления жировой тканью максимального количества энергии происходит высвобождение свободных жирных кислот, которые способствуют эktopическому отложению липидов в других органах, таких как печень, скелетная мускулатура, сосуды, вызывая развитие метаболических заболеваний.

Жировая ткань функционирует как эндокринный орган и секretирует различные биологически активные молекулы — адипокины. Известно, что она продуцирует более 600 белков, и лишь немногие из них исследованы [2]. Существуют данные о том, что у лиц с ожирением развивается хроническое воспаление, которое играет важную роль в патогенетической связи ожирения с инсулинерезистентностью и СД 2 типа. Резистентность к действию инсулина усиливает выработку глюкозы в печени, снижает утилизацию глюкозы мышцами и приводит к накоплению липидов в инсулин-зависимых органах и тканях, в частности в мышцах, печени, жировой ткани [3].

У больных с ожирением повышаются уровни провоспалительных адипокинов, таких как лептин и резистин, и уменьшаются уровни противоспалительных адипокинов (адипонектина). Лептин секretируется преимущественно адипоцитами. Уровень лептина прямо пропорционален количеству жировой ткани в организме и отражает метаболический статус организма. Содержание лептина в крови повышается у пациентов с ожирением, а также при приеме пищи и снижается при уменьшении массы тела и голодании [4].

У большинства пациентов с ожирением уровень лептина повышен из-за развития резистентности к лептину в гипоталамусе [5].

Другой хорошо изученный адипокин — адипонектин, он в основном секretируется адипоцитами белой жировой ткани [6]. В отличие от выработки лептина, секреция адипонектина у больных с ожирением снижается, а повышается она на фоне уменьшения массы тела [4]. Одними из важных функций адипонектина являются регуляция метаболизма липидов и глюкозы, повышение чувствительности к инсулину [7]. Адипонектин обладает противоспалительным эффектом [8], и секреция его в адипоцитах уменьшается под влиянием провоспалительных цитокинов.

Кроме того, адипонектин способствует утилизации остатков апоптоза в жировой ткани, а следовательно, уменьшает инфильтрацию макрофагами жировой ткани и воспаление. Таким образом, повышение уровня адипонектина может

иметь терапевтический потенциал в лечении метаболических нарушений, связанных с ожирением.

В последние годы изучается секреторная способность скелетных мышц. Малоподвижный образ жизни повышает риск развития метаболических заболеваний, таких как СД 2 типа и ожирение [9].

Сокращение мышц индуцирует секрецию пептидов и цитокинов, которые называются миокинами. Посредством миокинов осуществляется связь мышц с другими органами и тканями, такими как печень, поджелудочная железа и жировая ткань. Миокины влияют на адаптацию скелетных мышц к физической нагрузке, отвечают за утилизацию глюкозы, окисление жирных кислот, липолиз, что позволяет предположить их участие в профилактике и лечении СД 2 типа [10]. Главный регулятор энергетического метаболизма мышц — миокин иризин [11].

Известно, что иризин преобразует белую жировую ткань в бурую, которая является метаболически активной, и способствует снижению массы тела за счет увеличения энергетических затрат [12]. Сообщалось также, что иризин ингибирует экспрессию и высвобождение провоспалительных цитокинов у людей с ожирением, уменьшая воспаление жировой ткани [13]. Накопленные данные позволяют предположить, что воздействие на концентрацию иризина потенциально может применяться для коррекции таких состояний, как воспаление, апоптоз, окислительный стресс и атеросклероз [14–16].

Однако влияние иризина на организм человека недостаточно изучено и остается спорным, поскольку большинство эффектов продемонстрировано на грызунах.

Таким образом, глубокое понимание патофизиологии и назначение наиболее подходящей терапии имеют решающее значение для повышения качества жизни и улучшения прогноза у больных СД 2 типа и ожирением.

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (арГПП-1) являются перспективным классом препаратов благодаря своей эффективности в снижении уровня гликированного гемоглобина (HbA1c), массы тела и системического артериального давления, при их использовании низок риск гипогликемии. Препараты данного класса рекомендуются как на ранних стадиях заболевания, так и для постоянного лечения пациентов с СД 2 типа [17].

В настоящее время недостаточно изучено влияние арГПП-1 на секреторную активность жировой ткани, состав тела и толщину эпикардиального жира, чем обусловлена актуальность нашего исследования.

Цель исследования: оценить влияние дулаглутида — сахароснижающего препарата из группы арГПП-1 — на показатели жирового обмена, уровень иризина.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Открытое пилотное исследование проведено с 2020 по 2023 г. в ГБУЗ «Городская поликлиника № 219 Департамента

здравоохранения города Москвы» в условиях реальной клинической практики. Научный руководитель исследования — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России А.С. Аметов.

В исследовании приняли участие 85 человек (56 женщин, 29 мужчин) с СД 2 типа и ожирением различной степени. У 17 из них в анамнезе был перенесенный инфаркт миокарда, у 2 пациентов — острое нарушение мозгового кровообращения, у всех остальных — артериальная гипертензия.

Критерии включения: пациенты с СД 2 типа и ожирением различной степени от 18 до 70 лет, не достигшие целевых значений гликемии на фоне текущей сахароснижающей терапии, подписавшие информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения: возраст моложе 18 лет, скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин, инсулинотерапия, острый панкреатит в анамнезе, СД 1 типа, диабетический кетоацидоз, хроническая сердечная недостаточность III или IV функционального класса в соответствии с классификацией Нью-Йоркской кардиологической ассоциации, личный или семейный анамнез медуллярного рака щитовидной железы, синдром множественной эндокринной неоплазии 2 типа, онкологические заболевания, тяжелые заболевания печени, деменция, вторичное ожирение. В таблице 1 представлена клинико-лабораторная характеристика больных.

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов
Table 1. Baseline characteristics of patients

Параметры	Медиана	25–75-й процентили
Возраст, годы	58	52–65
Масса тела, кг	110	70–185
Индекс массы тела, кг/м ²	39,2	26,7–55,8
Окружность талии, см	124,5	46,4–150,0
Гликированный гемоглобин, %	7,1	5,4–10,6
Общий холестерин, ммоль/л	4,89	2,07–15,00
Липопroteины высокой плотности, ммоль/л	1,18	0,66–2,01
Липопroteины низкой плотности, ммоль/л	2,53	0,49–5,56
Триглицериды, ммоль/л	1,92	0,87–6,41
Адипонектин, мкг/мл	4,11	2,24–23,05
Лептин, нг/мл	32,9	14,9–127,6
Иризин, нг/мл	4,34	1,18–88,10
HOMA IR	4,80	0,44–33,20
HOMA β	80	4–359
C-реактивный белок, мг/мл	3,37	0,01–64,20
Эпикардиальный жир, мм	11,0	2,5–20,0
Жировая масса, кг	52,3	26,6–99,8
Скелетная масса, кг	19,5	8,0–36,6

Все пациенты подписали информированное согласие перед включением в исследование. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (выписка из протокола № 3 от 22.03.2022 г.).

Пациентам к текущей сахароснижающей терапии (метформину в дозе 2000 мг/сутки, препаратам сульфонилмочевины) добавлен арГПП-1 дулаглутид в дозе 1,5 мг 1 раз в неделю.

Исходно и через 12 месяцев терапии определяли антропометрические параметры — массу тела, индекс массы тела (ИМТ), окружность талии (ОТ); показатели гликемического контроля (уровни глюкозы натощак и HbA1c), липидного профиля — общего холестерина, липопroteinов низкой и высокой плотности, триглицеридов, иризина, адипонектина, лептина, С-реактивного белка (СРБ). Кроме того, определяли толщину эпикардиального жира с помощью эхокардиографии и проводили оценку состава тела с применением биоимпедансометрии. Инсулинерезистентность и функциональную активность β-клеток оценивали по индексам HOMA IR и HOMA β. HOMA IR < 2,77 считали нормальным.

$$\text{HOMA IR} = \text{глюкоза натощак (ммоль/л)} \times \text{иммунореактивный инсулин (мкЕд/мл)} / 22,5$$

$$\text{HOMA } \beta = 20 \times \text{иммунореактивный инсулин (мкЕд/мл)} / \text{глюкоза натощак (ммоль/л)} - 3,5$$

Пациентам даны рекомендации по питанию — максимальное ограничение употребления жиров (преимущественно животного происхождения) и сахаров, сокращение в рационе доли продуктов, состоящих из сложных углеводов и белков (в размере половины от привычной порции), неограниченное потребление продуктов с минимальной калорийностью (богатых водой и клетчаткой овощей). Рекомендовано также усиление физических нагрузок в виде аэробных физических упражнений длительностью до 60 минут не менее 3 раз в неделю. Контроль выполнения рекомендаций по питанию и физическим нагрузкам не осуществлялся.

Статистический анализ производили с использованием пакета прикладных программ Statistica v. 13.5. Результаты представлены в виде медианы и 25-го и 75-го процентилей. Значимость различий между показателями определяли по критерию Вилкоксона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Через 12 месяцев терапии получено значимое снижение антропометрических показателей: массы тела и ИМТ, суррогатного маркера висцерального ожирения ОТ. Наряду с улучшением параметров антропометрии отмечалось и значительное уменьшение уровней HbA1c, лептина и общего холестерина, маркера воспаления СРБ, толщины эпикардиального жира, массы жировой ткани, по данным биоимпедансометрии. Кроме того, существенно повысился расчетный индекс функциональной активности β-клеток поджелудочной железы HOMA β (табл. 2).

Корреляционный анализ показал наличие положительной корреляционной связи изменения уровня адипонектина с длительностью заболевания ($r = -0,35$; $p < 0,05$). Выявлена также зависимость динамики концентрации адипонектина от его исходного содержания в крови (рис. 1–3).

Таблица 2. Динамика показателей пациентов через 12 месяцев терапии
Table 2. Changes in patients' parameters after 12-month therapy

Показатели	Медиана	25–75-й процентили	Δ
Масса тела, кг	105,5	60,0–159,0	-4,5*
Индекс массы тела, кг/м ²	37,05	25,00–54,30	-2,15*
Окружность талии, см	119	90–146	-5,5*
Гликированный гемоглобин, %	6,5	6,2–12,4	-0,6*
Общий холестерин, ммоль/л	4,55	2,19–8,33	-0,34*
Липопroteины высокой плотности, ммоль/л	1,19	0,68–1,92	+0,01
Липопroteины низкой плотности, ммоль/л	2,07	0,79–5,17	-0,46
Триглицериды, ммоль/л	1,81	0,77–10,20	-0,11
Адипонектин, мкг/мл	4,87	3,32–9,05	+0,76
Лептин, нг/мл	24,5	13,5–133,7	-8,4*
Иризин, нг/мл	5,33	1,46–38,08	+0,99
HOMA IR	4,69	1,42–20,40	-0,11
HOMA β	110	12,2–755	+30*
C-реактивный белок, мг/мл	2,24	0,01–54,10	-1,13*
Эпикардиальный жир, мм	10	7–15	-1*
Жировая масса, кг	44,7	28,2–73,9	-7,6*
Скелетная масса, кг	23,1	13,2–46,6	+3,6

* Отличия от исходных значений статистически значимы ($p < 0,05$).

* Differences vs. baseline values are statistically significant ($p < 0,05$).

Рис. 1. Уровень адипонектина в зависимости от длительности заболевания до лечения
Fig. 1. Adiponectin levels depending on disease duration prior to therapy

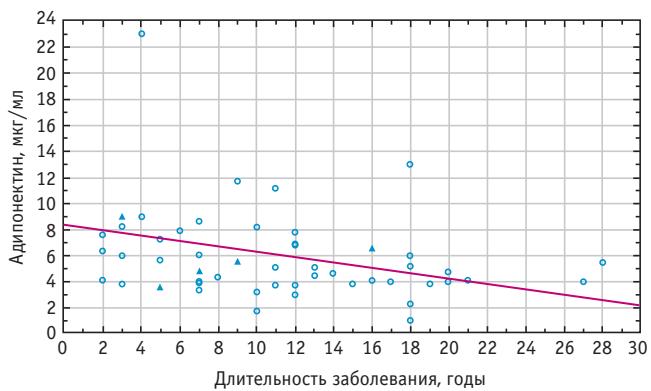


Рис. 2. Изменение уровня адипонектина в зависимости от длительности заболевания после лечения

Fig. 2. Changes in adiponectin levels depending on disease duration after therapy

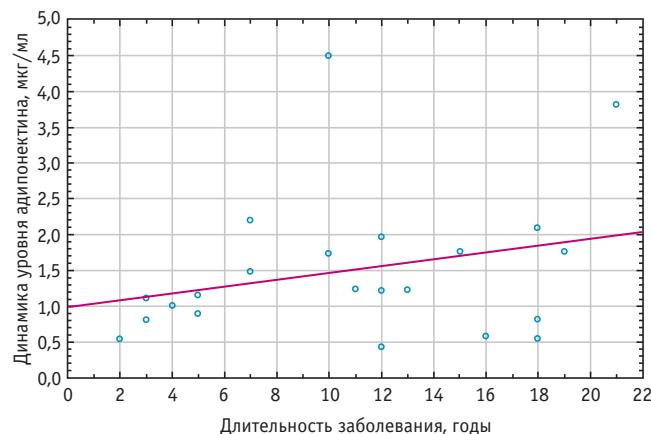
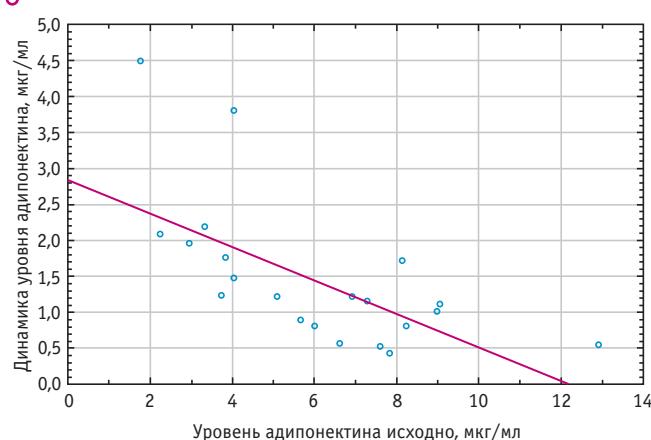


Рис. 3. Зависимость динамики уровня адипонектина от его исходного значения

Fig. 3. Dependence of changes in adiponectin levels depending on its baseline value



ОБСУЖДЕНИЕ

В исследовании изучались показатели жирового обмена у пациентов с СД 2 типа и ожирением на фоне интенсификации терапии дулаглутидом. Через 12 месяцев, наряду с существенным улучшением гликемического контроля, наблюдалась положительная динамика показателей жирового обмена в виде уменьшения массы тела, ОТ, количества жировой ткани, по данным биоимпедансометрии.

Важно отметить, что снижение массы тела не сопровождалось уменьшением количества скелетной мускулатуры, о чем свидетельствуют данные биоимпедансного анализа состава тела.

Дизайн исследования не позволяет определить, какой вклад в снижение массы тела внесла интенсификация терапии дулаглутидом, а какой изменение образа жизни, так как не проводился количественный учет энергозатрат.

Ожирение ассоциируется со стойким воспалением всего организма и объясняет повышенную предрасположенность пациентов к развитию различных сердечно-сосудистых заболеваний, таких как артериальная гипертензия [18], сердечная

недостаточность [19], избыточное накопление эпикардиального жира [20], инфаркт миокарда [21]. Другие механизмы, обеспечивающие связь метаболических изменений с сердечно-сосудистыми заболеваниями посредством воспаления, — резистентность к инсулину [22] и нарушение баланса адипонектина. При ожирении провоспалительные иммунные клетки проникают в дисфункциональную жировую ткань и способствуют высвобождению провоспалительных адипонектинов (таких как лептин), одновременно снижая высвобождение противовоспалительных (адипонектина) [23, 24]. Маркером воспаления также является высокочувствительный СРБ, повышение уровня которого может быть фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний: инфаркта миокарда и инсульта.

В нашем исследовании отмечалось значимое снижение уровня СРБ на фоне добавления к терапии дулаглутида через 12 месяцев, кроме того, наблюдалась тенденция к повышению уровней адипонектина и иризина, значимо уменьшалась концентрация лептина.

Важно, что, по данным корреляционного анализа, по мере прогрессирования заболевания концентрация адипонектина снижается. Однако есть зависимость динамики уровня адипонектина от его значений до лечения — чем ниже исходный уровень, тем больше прирост уровня адипонектина через год терапии, даже при длительном течении заболевания.

Недавние исследования показали наличие экспрессии рецептора ГПП-1 в эпикардиальном жире как у больных СД, так и у лиц без диабета [25], и лечение аргПП-1 приводило к уменьшению толщины эпикардиального жира. Эпикардиальная жировая ткань — это прослойка жира, рас-

положенная между внешней стенкой миокарда и висцеральным слоем перикарда. Толщина эпикардиального жира прямо коррелирует с метаболическим синдромом, ишемической болезнью сердца и субклиническим атеросклерозом [26].

В нашем исследовании толщина эпикардиального жира на фоне терапии дулаглутидом существенно снизилась, что позволяет предположить положительный эффект препарата в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний у больных с ожирением и СД 2 типа.

Известно, что в основе естественного течения СД лежит прогрессирующая дисфункция β -клеток поджелудочной железы. В нашей работе через 12 месяцев после добавления к терапии дулаглутида значительно вырос индекс НОМА β (расчетный показатель функциональной активности β -клеток поджелудочной железы). Положительное влияние на функцию β -клеток поджелудочной железы могло быть связано со снижением глюкозотоксичности и количества жировой ткани, которое привело к уменьшению «давления» на инсулярный аппарат поджелудочной железы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с СД 2 типа и ожирением терапия аргПП-1 дулаглутидом через 12 месяцев способствовала статистически значимому улучшению гликемического контроля, функции β -клеток поджелудочной железы, показателей жирового обмена. Регрессия жировой ткани, по данным биоимпедансометрии, сопровождалась значимым снижением уровней лептина, маркера воспаления СРБ, тенденцией к повышению уровней адипонектина и иризина.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Гусенбекова Д.Г. — сбор клинического материала, обработка, анализ и интерпретация данных, статистическая обработка данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи; Аметов А.С. — анализ данных, проверка критически важного содержания, утверждение статьи для публикации; Короткова Т.Н. — проведение лабораторного исследования.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Gusenbekova, D.G. — collection of clinical material, processing, analysis and interpretation of data, statistical data processing, review of publications on the topic of the article, writing the text of the article; Ametov, A.S. — data analysis, verification of critical content, approval of the article for publication; Korotkova, T.N. — conducting laboratory research.

Конфликт интересов / Disclosure

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

Этическое утверждение и информированное согласие / Ethics approval and consent for publication

Все пациенты подписали информированное согласие перед включением в исследование. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (выписка из протокола № 3 от 22.03.2022 г.).

All patients signed the informed consent form before enrolment. The study protocol 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 (excerpt from minutes No. 3 dated 22/03/2022).

Об авторах / About the authors

Гусенбекова Динара Гаджимагомедовна / Gusenbekova, D.G. — к. м. н., доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; врач-эндокринолог ГБУЗ ГП № 219 ДЗМ. 125373, Россия, г. Москва, бульвар Яна Райниса, д. 47. eLIBRARY.RU SPIN: 5332-2890. <https://orcid.org/0000-0001-8440-7809>. E-mail: drdinara@yandex.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; ведущий научный сотрудник ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ. 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

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 пр-д, д. 2/14. eLIBRARY.RU SPIN: 6502-3727. <https://orcid.org/0000-0002-3684-9992>. E-mail: tntisha@gmail.com

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Engin A. The definition and prevalence of obesity and metabolic syndrome. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2017;960:1–17. DOI: 10.1007/978-3-319-48382-5_1
2. Lehr S., Hartwig S., Lamers D., Famulla S. et al. Identification and validation of novel adipokines released from primary human adipocytes. *Mol. Cell Proteomics.* 2012;11(1):M111.010504. DOI: 10.1074/mcp.M111.010504
3. Rask-Madsen C., Kahn C.R. Tissue-specific insulin signaling, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2012;32(9):2052–9. DOI: 10.1161/ATVBAHA.111.241919
4. Ren Y., Zhao H., Yin C., Lan X. et al. Adipokines, hepatokines and myokines: focus on their role and molecular mechanisms in adipose tissue inflammation. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2022;13:873699. DOI: 10.3389/fendo.2022.873699
5. Friedman J. Leptin and the endocrine control of energy balance. *Nat. Metab.* 2019;1(8):754–64. DOI: 10.1038/s42255-019-0095-y
6. Clemente-Suárez V.J., Redondo-Flórez L., Beltrán-Velasco A.I., Martín-Rodríguez A. et al. The role of adipokines in health and disease. *biomedicines.* 2023;11(5):1290. DOI: 10.3390/biomedicines11051290
7. Choi H., Doss H., Kim K. Multifaceted physiological roles of adiponectin in inflammation and diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(4):1219. DOI: 10.3390/ijms21041219
8. Liu C., Feng X., Li Q., Wang Y. et al. Adiponectin, TNF-α and inflammatory cytokines and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Cytokine.* 2016;86:100–9. DOI: 10.1016/j.cyto.2016.06.028
9. Edwardson C., Gorely T., Davies M.J., Gray L.J. et al. Association of sedentary behaviour with metabolic syndrome: a meta-analysis. *PLoS One.* 2012;7(4):e34916. DOI: 10.1371/journal.pone.0034916
10. Drake J.C., Wilson R.J., Yan Z. Molecular mechanisms for mitochondrial adaptation to exercise training in skeletal muscle. *FASEB J.* 2016;30(1):13–22. DOI: 10.1096/fj.15-276337
11. Liu S., Cui F., Ning K., Wang Z. et al. Role of irisin in physiology and pathology. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2022;13:962968. DOI: 10.3389/fendo.2022.962968
12. Castillo-Quan J. From white to brown fat through the PGC-1α-dependent myokine irisin: implications for diabetes and obesity. *Dis. Model Mech.* 2012;5(3):293–5. DOI: 10.1242/dmm.009894
13. Korta P., Pocheć E., Mazur-Bialy A. Irisin as a multifunctional protein: implications for health and certain diseases. *Medicina (Kaunas).* 2019;55(8):485. DOI: 10.3390/medicina55080485
14. Jeremic N., Chaturvedi P., Tyagi S. Browning of white fat: novel insight into factors, mechanisms, and therapeutics. *J. Cell Physiol.* 2017;232(1):61–8. DOI: 10.1002/jcp.25450
15. Askari H., Rajani S.F., Poorebrahim M., Hagh-Aminjan H. et al. A glance at the therapeutic potential of irisin against diseases involving inflammation, oxidative stress, and apoptosis: an introductory review. *Pharmacol. Res.* 2018;129:44–55. DOI: 10.1016/j.phrs.2018.01.012
16. Roth C., Molica F., Kwak B. Browning of white adipose tissue as a therapeutic tool in the fight against atherosclerosis. *Metabolites.* 2021;11(5):319. DOI: 10.3390/metabo11050319
17. Drab S. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists for type 2 diabetes: a clinical update of safety and efficacy. *Curr. Diabetes Rev.* 2016;12(4):403–13. DOI: 10.2174/1573399812666151223093841
18. Piché M., Tchernof A., Després J. Obesity phenotypes, diabetes, and cardiovascular diseases. *Circ. Res.* 2020;126(11):1477–500. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.120.316101
19. Ebong I.A., Goff D.C. Jr, Rodriguez C.J., Chen H. et al. Mechanisms of heart failure in obesity. *Obes. Res. Clin. Pract.* 2014;8(6):e540–8. DOI: 10.1016/j.orcp.2013.12.005
20. Iacobellis G. Epicardial fat links obesity to cardiovascular diseases. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2023;78:27–33. DOI: 10.1016/j.pcad.2023.04.006
21. Zhu J., Su X., Li G., Chen J. et al. The incidence of acute myocardial infarction in relation to overweight and obesity: a meta-analysis. *Arch. Med. Sci.* 2014;10(5):855–62. DOI: 10.5114/aoms.2014.46206
22. Jia G., Aroor A.R., DeMarco V.G., Martinez-Lemus L.A. et al. Vascular stiffness in insulin resistance and obesity. *Front. Physiol.* 2015;6:231. DOI: 10.3389/fphys.2015.00231
23. Pestel J., Blangero F., Watson J., Pirola L. et al. Adipokines in obesity and metabolic-related-diseases. *Biochimie.* 2023;212:48–59. DOI: 10.1016/j.biochi.2023.04.008
24. Tirandi A., Montecucco F., Carbone F., Liberale L. Role of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in the treatment of obesity, cardiovascular disease, and cerebrovascular disease. *Pol. Arch. Intern. Med.* 2024;134(2):16658. DOI: 10.20452/pamw.16658
25. Iacobellis G., Camarena V., Sant D., Wang G. Human epicardial fat expresses glucagon-like peptide 1 and 2 receptors genes. *Horm. Metab. Res.* 2017;49(8):625–30. DOI: 10.1055/s-0043-109563
26. Neeland I.J., Ross R., Després J.P., Matsuzawa Y. et al. Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(9):715–25. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30084-1 **D**

Поступила / Received: 27.03.2024

Принята к публикации / Accepted: 24.04.2024