

# Коррекция метаболических нарушений у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с помощью ингибитора натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа

А.В. Жигарева<sup>1</sup> ✉, А.С. Аметов<sup>1</sup>, Х.Х. Шарафетдинов<sup>1-3</sup>, Е.Ю. Пашкова<sup>1, 4</sup>

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

<sup>2</sup> ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи»; Россия, г. Москва

<sup>3</sup> ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); Россия, г. Москва

<sup>4</sup> ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, г. Москва

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** комплексная (клиническая, лабораторная, инструментальная) оценка клинической эффективности коррекции метаболических нарушений у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с помощью ингибитора натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа.

**Дизайн:** рандомизированное сравнительное исследование.

**Материалы и методы.** В исследование продолжительностью 26 недель были включены 130 пациентов с висцеральным ожирением (средний возраст — 56,3 ± 2,1 года), не достигшие целевых параметров гликированного гемоглобина (HbA1c) на фоне монотерапии метформинем в дозе 2000 мг/сут. Основная группа (68 человек) получала канаглифлозин 300 мг/сут в сочетании с метформинем 2000 мг/сут; контрольная группа (62 человека) продолжила получать монотерапию метформинем 2000 мг/сут. Исходно и через 6 месяцев проводилось лабораторно-инструментальное обследование всех пациентов, включавшее оценку углеводного обмена (уровней гликемии натощак (ГН), постпрандиальной гликемии (ППГ), HbA1c); липидного профиля (уровней холестерина, липопротеинов высокой и низкой плотности, триглицеридов); содержания адипоцитокинов — адипонектина (АДН), лептина (Л). Площадь висцерального жира (ПВЖ) оценивалась с помощью биоимпедансного анализатора и магнитно-резонансной томографии (МРТ) на уровне L4.

**Результаты.** Через 6 месяцев в обеих группах выявлена значимая положительная динамика уровней ГН, ППГ и HbA1c. В основной группе концентрация HbA1c снизилась на 2,7 ± 0,3% (p < 0,01), в контрольной — на 0,2 ± 0,1% (p < 0,01). Уровни ГН и ППГ в основной группе уменьшились на 4,5 ± 0,4 и 5,8 ± 0,5 ммоль/л (p < 0,01 в обоих случаях) соответственно, в контрольной — на 1,3 ± 0,2 и 1,7 ± 0,4 ммоль/л (p < 0,01 в обоих случаях). Содержание АДН в основной группе увеличилось на 102,8 ± 4,8 мкг/мл (p < 0,01), в контрольной — на 8,2 ± 2,1 мкг/мл (p < 0,01). Уровень Л в основной группе снизился на 10,3 ± 0,9 нг/мл (p < 0,01), в контрольной — на 4,1 ± 0,7 нг/мл (p < 0,01). В основной группе отмечалось уменьшение ПВЖ на 18,6 ± 2,3 см<sup>2</sup>, по данным МРТ, в контрольной — на 4,7 ± 2,4 см<sup>2</sup> (p < 0,01 в обоих случаях). По данным биоимпедансного анализа, в основной группе ПВЖ снизилась на 26,7 ± 3,2 см<sup>2</sup>, в контрольной — на 4,7 ± 2,5 см<sup>2</sup> (p < 0,01 в обоих случаях).

**Заключение.** Комбинированная терапия канаглифлозином и метформинем позволяет достичь высокой клинической эффективности коррекции углеводного обмена в сочетании с уменьшением депо висцерального жира и нормализацией уровней ключевых маркеров метаболического здоровья.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, лептин, адипонектин, канаглифлозин.

**Для цитирования:** Жигарева А.В., Аметов А.С., Шарафетдинов Х.Х., Пашкова Е.Ю. Коррекция метаболических нарушений у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с помощью ингибитора натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа. Доктор.Ру. 2023;22(4):53–58. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-4-53-58

## Correction of Metabolic Disorders in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Using a Type 2 Sodium-Glucose Cotransporter Inhibitor

A.V. Zhigareva<sup>1</sup> ✉, A.S. Ametov<sup>1</sup>, H.H. Sharafetdinov<sup>1-3</sup>, E.Yu. Pashkova<sup>1, 4</sup>

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

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

<sup>3</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8 Trubetskaya Str., build. 2, Moscow, Russian Federation 119991

<sup>4</sup> Botkin Hospital; 5 2nd Botkinsky pr-d, Moscow, Russian Federation 125284

## ABSTRACT

**Aim:** Comprehensive (clinical, laboratory, instrumental) assessment of the clinical efficacy of metabolic disorders correction in patients with type 2 diabetes mellitus using a type 2 sodium-glucose cotransporter inhibitor.

**Design:** Randomized comparative study.

**Materials and methods.** A 26-week study included 130 patients with the presence of visceral obesity (56.3 ± 2.1 years) who did not reach the target parameters of glycated hemoglobin (HbA1c) on metformin monotherapy 2 g/day. The main group (68 people) received

✉ Жигарева Анна Викторовна / Zhigareva, A.V. — E-mail: kaskova\_1990@mail.ru



canagliflozin 300 mg/day, in combination with metformin 2 g/day; the control group (62 people) continued to receive monotherapy with metformin 2 g/day. At baseline and in 6 months, all patients underwent laboratory and instrumental examination methods, which included an assessment of carbohydrate metabolism (fasting glycemia (FG), postprandial glycemia (PPG), HbA1c); lipid profile (cholesterol levels, high and low density lipoproteins, triglycerides); content of adipocytokines- adiponectin (ADN), leptin (L). Visceral fat area (AVF) was assessed using a bioimpedance analyzer and magnetic resonance imaging (MRI) at the L4 level.

**Results.** In 6 months, both groups showed significant positive dynamics of FG, PPG and HbA1c. In main group, HbA1c decreased by  $2.7 \pm 0.3\%$  ( $p < 0.01$ ), in control group by  $0.2 \pm 0.1\%$  ( $p < 0.01$ ). The FG and PPG levels in main group decreased by  $4.5 \pm 0.4$  mmol/L ( $p < 0.01$ ) and  $5.8 \pm 0.5$  mmol/L ( $p < 0.01$ ), respectively, in control group by  $1.3 \pm 0.2$  mmol/L ( $p < 0.01$ ) and  $1.7 \pm 0.4$  mmol/L ( $p < 0.01$ ). The level ADN in main group increased by  $102.8 \pm 4.8$  mcg/ml ( $p < 0.01$ ), in control group by  $8.2 \pm 2.1$  mcg/ml ( $p < 0.01$ ). L in main group decreased by  $10.3 \pm 0.9$  ng/ml ( $p < 0.01$ ), in control group by  $4.1 \pm 0.7$  ng/ml ( $p < 0.01$ ). In main group, there was a decrease in the VFA of by  $18.6 \pm 2.3$  cm<sup>2</sup> ( $p < 0.01$ ) according to MRI, in control group by  $4.7 \pm 2.4$  cm<sup>2</sup> ( $p < 0.01$ ). According to bioimpedance analysis, there was a decrease in the area of AVF by  $26.7 \pm 3.2$  cm<sup>2</sup> ( $p < 0.01$ ) in the main group, and by  $4.7 \pm 2.5$  cm<sup>2</sup> ( $p < 0.01$ ) in the control group.

**Conclusion.** Combination therapy with canagliflozin and metformin makes it possible to achieve high clinical efficacy of carbohydrate metabolism correction in combination with a decrease in visceral fat depot and normalization levels of the main markers of metabolic health.

**Keywords:** type 2 diabetes mellitus, leptin, adiponectin, canagliflozin.

**For citation:** Zhigareva A.V., Ametov A.S., Sharafetdinov H.H., Pashkova E.Yu. Correction of metabolic disorders in patients with type 2 diabetes mellitus using a type 2 sodium-glucose cotransporter inhibitor. Doctor.Ru. 2023;22(4):53–58. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-4-53-58

### ВВЕДЕНИЕ

Эпидемия сахарного диабета (СД) и его осложнений представляет собой серьезную угрозу для здоровья людей во всем мире. По данным Федерального регистра сахарного диабета, общая численность пациентов, состоявших на диспансерном учете с СД в Российской Федерации, на 01.01.2023 г. составила 4 962 762 человека [1]. По данным Международной федерации диабета, в 2021 г. СД во всем мире выявлен у 537 млн человек, при этом число пациентов быстро растет с тревожными тенденциями увеличения частоты заболеваемости среди детей и молодых людей в возрасте до 40 лет [2].

Важно подчеркнуть, что распространенность ожирения и избыточной массы тела среди больных СД чрезвычайно высока и, по данным некоторых авторов, достигает 90% заболевших [3]. Более того, в исследованиях установлено, что избыточная масса тела и ожирение во многом предопределяют развитие СД, что связано с патологическими изменениями структуры и функции жировой ткани [4].

Одним из современных перспективных направлений лечения СД является применение ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа (иНГКТ-2), лекарственные препараты этой группы (в частности, канаглифлозин, дапаглифлозин, эмпаглифлозин) обеспечивают снижение уровня глюкозы в крови, повышение качества жизни и улучшение прогноза за счет множества плейотропных эффектов [5, 6].

Очень важно отметить клиническую эффективность применения иНГКТ-2 у пациентов (особенно пожилого и старческого возрастов) с наличием коморбидности, в этом случае оптимальное решение проблемы — назначение препаратов, способных предотвращать прогрессирование и уменьшать выраженность клинических проявлений болезни, влияющих на продолжительность и качество жизни. Так, лечение пациентов с СД препаратами группы иНГКТ-2 обеспечивает выраженный терапевтический эффект при наличии у больных явлений хронической сердечной и/или почечной недостаточности [7, 8].

При анализе литературных источников найдены лишь одиночные исследования метаболических нарушений у пациентов с СД при лечении иНГКТ-2, при этом отсутствует комплексный подход к оценке клинической эффективности применения иНГКТ-2 с позиции взаимосвязи показателей углеводного и жирового обмена, антропометрических параметров, а также уровней адипокинов лептина (L) и адипонектина (ADN) как параметров метаболического здоровья.

**Цель исследования:** комплексная (клиническая, лабораторная, инструментальная) оценка эффективности кор-

рекции метаболических нарушений у пациентов с СД 2 типа (СД2) с помощью иНГКТ-2.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 130 пациентов (70 мужчин, 60 женщин) в возрасте 40–70 лет (средний возраст —  $56,3 \pm 2,1$  года). Критерии включения в исследование: верифицированный диагноз СД2 в течение не менее 5 лет, проведение регулярной терапии метформином (2000 мг в сутки), нецелевые показатели гликемического контроля (уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) в диапазоне от 6,5 до 9,8%, в среднем —  $8,9 \pm 0,8\%$ ), наличие ожирения по абдоминальному типу (окружность талии/окружности бедер  $> 1$ ), индекс массы тела (ИМТ)  $> 30$  кг/м<sup>2</sup>. До включения в исследование все пациенты подписали информированное согласие на участие. Далее они были разделены на равнозначные по возрасту, полу, ИМТ, уровням L и высокомолекулярного АДН в крови группы:

- основная группа — 68 пациентов, которым к базовой терапии метформином 2000 мг в сутки добавлен иНГКТ-2 канаглифлозин 300 мг в сутки;
- контрольная группа — 62 пациента, которые продолжали получать только базовую терапию метформином 2000 мг в сутки.

Помимо медикаментозного лечения, с пациентами регулярно проводились занятия по правилам питания при СД2, выдавались письменные рекомендации по коррекции рациона.

Исследование осуществлялось с 2017 г. по 2020 г. в ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы», которая является клинической базой кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (заведующий кафедрой — д. м. н., профессор А.С. Аметов). Протокол исследования одобрен экспертной комиссией терапевтического факультета ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации по вопросам медицинской этики (протокол № 4 от 13.04.2017).

Клиническое обследование включало в себя сбор анамнеза, осмотр, измерение артериального давления, частоты сердечных сокращений, массы тела, роста, ИМТ, окружности талии.

Лабораторная диагностика основывалась на оценке следующих биохимических показателей: уровней HbA1c, гликемии натощак (ГН), постпрандиальной гликемии (ППГ) (на анализа-

торе DS5 VARIANT II TURBO, Bio-Rad Laboratories, США), холестерина, липопротеинов высокой и низкой плотности, триглицеридов (на аппарате ADVIA 2400, США) с использованием оригинальных коммерческих наборов производства Siemens Healthcare Diagnostics Inc. (США); АДН (иммуноферментным методом на анализаторе Adiponectin ELISA, Mediagnost, Германия); Л с использованием наборов DRG для иммуноферментного анализа Multiskan Labsystems, Финляндия.

Композиционный состав тела с оценкой количества висцерального жира определяли инструментальными методами — с помощью биоимпедансного анализатора (на аппарате InBody 720, Biospace, Южная Корея) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) на уровне L4. Комплексное обследование по перечисленным методикам выполнялось до и через 6 месяцев после лечения.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась в программе Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США). Нормальное распределение подтверждали при помощи критерия Колмогорова — Смирнова. Рассчитывали среднее значение показателей и его ошибку ( $M \pm m$ ). Для оценки значимости различий использовали параметрический критерий — двусторонний критерий Стьюдента. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05 или 0,01.

**РЕЗУЛЬТАТЫ**

Динамика базовых показателей углеводного обмена у пациентов представлена на рисунках 1 и 2.

Представленные результаты свидетельствуют о более выраженных, статистически значимых ( $p < 0,01$ ) различиях

в снижении после лечения базовых показателей углеводного обмена в основной группе, чем в контрольной.

Сравнение липидного профиля не выявило статистически значимых различий по показателям холестерина, липопротеинов высокой, низкой плотности и триглицеридов между группами.

В реальной клинической практике для оценки жирового обмена широко используются стандартные антропометрические показатели. Однако они не позволяют достоверно определить количество висцерального жира, который имеет ключевое значение в развитии метаболических нарушений. Точная визуализация жировой ткани с измерением количества подкожного и висцерального жира дает возможность прогнозировать и оценить риск развития метаболических осложнений.

Висцеральное ожирение ассоциируется со всеми компонентами метаболического синдрома, а также является патогенетической основой хронического вялотекущего воспаления, которое, в свою очередь, прочно связано с риском появления сердечно-сосудистых заболеваний [9]. В связи с этим актуальной становится комплексная оценка жировой ткани с обязательным исследованием площади висцерального жира (ПВЖ).

Динамика клинических и инструментальных показателей жировой ткани у пациентов обеих групп представлена на рисунках 3 (A, B, C) и 4.

Через 6 мес терапии в обеих группах наблюдалось значимое снижение всех антропометрических показателей. Однако более выраженная динамика отмечалась в основной группе.

С помощью МРТ и биоимпедансного исследования области висцерального жира зафиксировано позитивное

Рис. 1. Динамика уровней гликемии натощак и постпрандиальной гликемии у обследованных пациентов,  $p < 0,01$  в обоих случаях  
Fig. 1. Changes in fasting and postprandial glucose levels in examined patients,  $p < 0.01$  in both cases

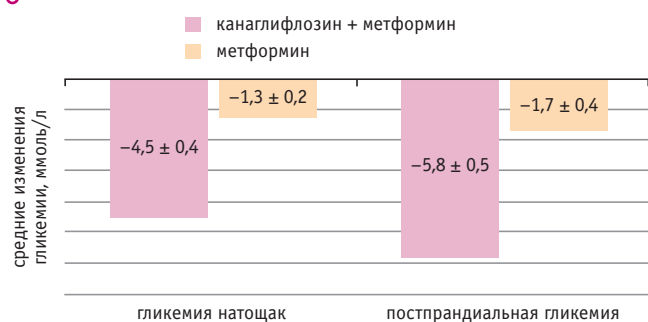


Рис. 2. Динамика уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) у обследованных пациентов,  $p < 0,01$  в обоих случаях  
Fig. 2. Changes in HbA1c levels in examined patients,  $p < 0.01$  in both cases

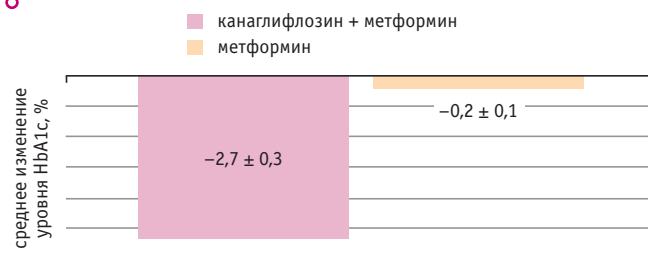


Рис. 3. Динамика антропометрических показателей у обследованных пациентов ( $p < 0,01$  во всех случаях): А — индекса массы тела; В — массы тела; С — окружности талии  
Fig. 3. Changes in anthropometric measurements of examined patients ( $p < 0.01$  in all cases): А — body mass index; В — body mass; С — waist circumference

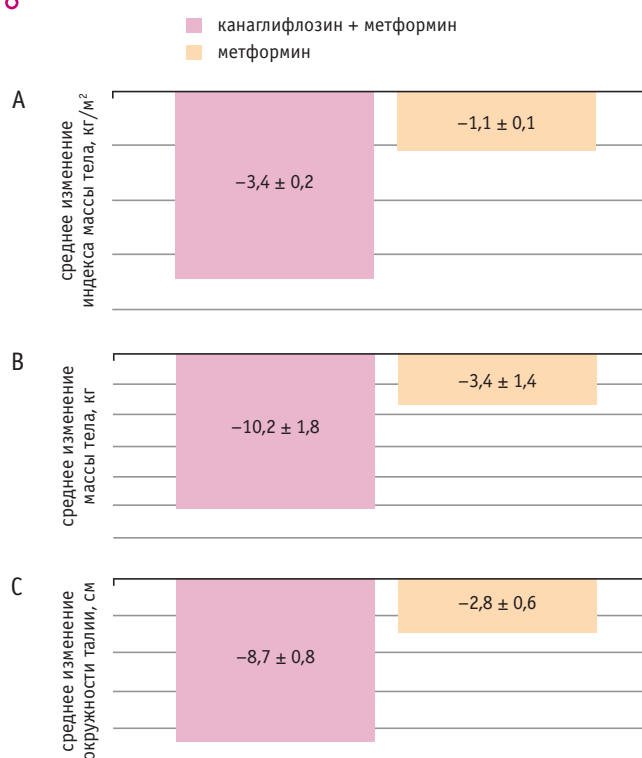
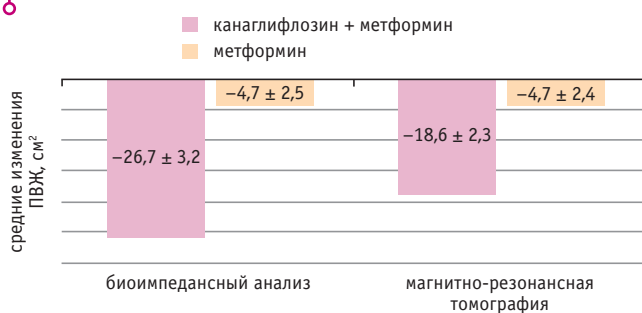


Рис. 4. Динамика площади висцерального жира (ПВЖ) у обследованных пациентов,  $p < 0,01$  в обоих случаях  
 Fig. 4. Changes in visceral fat area (VFA) in examined patients,  $p < 0.01$  in both cases



перераспределение жира за счет уменьшения ПВЖ, более сильные изменения были в основной группе.

Известно, что висцеральная жировая ткань является не только местом хранения и накопления энергии, но и представляет собой сложный гормонально активный орган, который синтезирует гормоноподобные вещества — адипокины. Важнейший адипокин — высокомолекулярный АДН. В многочисленных исследованиях продемонстрировано антиатерогенное и глюкозостабилизирующее действие АДН. Так, подавляя глюконеогенез в печени, он снижает эндогенную выработку глюкозы печенью и активирует окисление жирных кислот. Помимо этого, АДН улучшает чувствительность периферических тканей к инсулину, тем самым влияя на основные патогенетические звенья СД2, в то время как гипoadипонектинемия становится независимым фактором риска развития СД2 [10–12].

Не менее важным с практической точки зрения адипокином является Л, который служит ключевым регулятором пищевого поведения. При наличии висцерального ожирения возникает компенсаторное снижение чувствительности гипоталамуса к центральному действию Л, что приводит к гиперлептинемии, лептинорезистентности и, как следствие, к развитию СД2 [13].

Динамика уровней АДН и Л у пациентов представлена на рисунках 5 и 6.

На фоне комбинированной терапии в основной группе более выражено понизился уровень Л и увеличилось содержание АДН, чем в контрольной, хотя в обеих группах динамика была статистически значимой ( $p < 0,01$  во всех случаях).

Рис. 5. Динамика уровня адипонектина у обследованных пациентов,  $p < 0,01$  в обоих случаях  
 Fig. 5. Changes in adiponectin levels in examined patients,  $p < 0.01$  in both cases

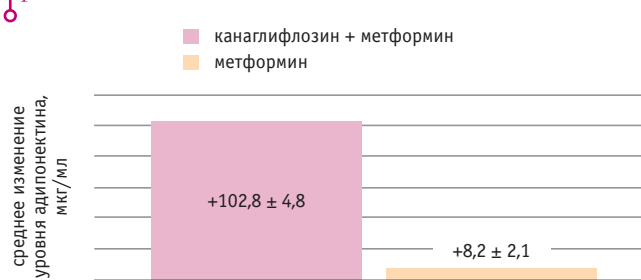
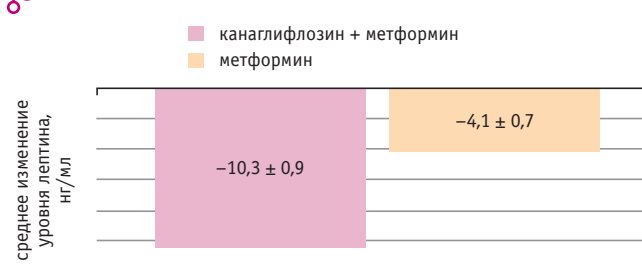


Рис. 6. Динамика уровня лептина у обследованных пациентов,  $p < 0,01$  в обоих случаях  
 Fig. 6. Changes in leptin levels in examined patients,  $p < 0.01$  in both cases



## ОБСУЖДЕНИЕ

При обсуждении представленных результатов следует выделить три, по нашему мнению, принципиальных положения. Первое связано с выявленной высокой клинической эффективностью коррекции углеводного обмена препаратом ИНГКТ-2, что в целом согласуется с накопленным опытом практического применения данных лекарственных средств у пациентов с СД2 [14–16]. Терапевтическая глюкозурия на фоне приема ИНГКТ-2 является основой уменьшения содержания HbA1c. В ранее проведенных исследованиях продемонстрировано, что назначение препаратов группы ИНГКТ-2 обеспечивает его снижение в среднем на 0,4–0,8% [17].

В нашей работе получено более выраженное уменьшение уровня HbA1c (на 2,7%), при этом важно отметить, что доля пациентов, достигших целевого значения HbA1c, составила 64,4% при добавлении к стандартной терапии (метформину 2000 мг в сутки) ИНГКТ-2 (канаглифлозина 300 мг в сутки), вероятно, благодаря комплексному воздействию, которое, помимо лекарственной терапии, включало рекомендации по низкокалорийному питанию и активному мониторингу пищевых дневников пациентов обеих групп.

Второе положение связано с положительной динамикой клинических и инструментальных показателей ПВЖ. Следует подчеркнуть, что, согласно современным представлениям, жировая ткань считается одним из мощных регуляторов метаболического гомеостаза за счет выработки значительного количества гормонов. Функциональный плейотропизм жировой ткани зависит от способности синтезировать и высвобождать большое количество гормонов, цитокинов, белков внеклеточного матрикса, а также ростовых и вазоактивных факторов, которые влияют на различные физиологические и патофизиологические процессы.

Механизмы, лежащие в основе дисфункции жировой ткани при СД, включают гипертрофию и гиперплазию адипоцитов, выработку провоспалительных цитокинов, нарушение ремоделирования внеклеточного матрикса и фиброз вместе с измененной секрецией адипокинов [18]. В нашей работе наблюдалось выраженное снижение массы тела в группе канаглифлозина и метформина — на 10,2 кг за 6 мес наблюдения. Эти изменения значительно отличаются от результатов, полученных другими исследователями. Так, по данным метаанализа 55 рандомизированных контролируемых исследований, на фоне приема ИНГКТ-2 выявлено уменьшение массы тела в среднем на 0,9–2,5 кг, в отличие от группы плацебо [19]. Вероятно, такая выраженная динамика связана с исходным наличием ожирения у пациентов основной группы, а также с синергичным влиянием ИНГКТ-2 и изменения



образа жизни на фоне гипокалорийного питания, контроля пищевых дневников и активного мониторинга пациентов.

Анализируя полученные результаты, мы задавались вопросом о причинах более существенного снижения уровня HbA1c и массы тела в нашем исследовании. Скорее всего, это связано с персонализированным наблюдением за нашим больными и возможностью регулярно обсуждать с врачом вопросы по режиму питания. Наши данные свидетельствуют о дополнительных возможностях улучшения важнейших метаболических параметров при таком подходе.

С целью оценки динамики площади жировой ткани, наряду с традиционными антропометрическими измерениями, применялся объективный метод оценки — биоимпедансный анализ в сочетании с МРТ, что соответствует инновационным диагностическим тенденциям [20, 21]. Снижение массы тела происходило за счет уменьшения ПВЖ, что является актуальным ввиду представлений об ассоциации увеличения ПВЖ и риска сердечно-сосудистых заболеваний. Значимое снижение ПВЖ у участников основной группы (в среднем на 22,3% по сравнению с показателем контрольной группы) указывает на высокую клиническую эффективность ИНГКТ-2.

Третье положение связано с понятием метаболического здоровья у пациентов с СД. Необходимо отметить, что жировая ткань синтезирует гормоноподобные вещества, ключевое из них — АДН, характеризующийся антиатерогенным, антидиабетическим и противовоспалительным эффектом. АДН также способствует улучшению чувствительности периферических тканей к инсулину, тем самым влияет на патогенетические звенья СД [22]. В связи с этим АДН может быть дополнительной терапевтической мишенью при СД. Противоположное АДН действие оказывает Л. Пациенты с висцеральным ожирением имеют высокий уровень Л и лептинорезистентность, которая прочно ассоциирована с инсулинорезистентностью и, как следствие, с нарушением метаболизма жира [23]. В нашем исследовании отмечены значимые повышение уровня высокомолекулярного

АДН (на 102,8 мкг/мл) и снижение концентрации лептина (на 10,3 нг/мл). Подобные результаты получены и в аналогичных исследованиях.

Так, в 2019 г. в метаанализе 10 исследований, оценивающих влияние ИНГКТ2 на уровни Л и АДН у пациентов с СД2, выявлено, что по сравнению с плацебо отмечалось более выраженное снижение концентрации Л у пациентов группы лечения (стандартизированная средняя разница составила  $-0,29$ , 95% доверительный интервал (ДИ):  $-0,56$ ;  $-0,03$ ) и повышение уровня АДН (стандартизированная средняя разница —  $0,30$ , 95% ДИ:  $0,22$ ;  $0,38$ ). Авторы сделали вывод, что терапия ИНГКТ2 сопровождалась благоприятными с точки зрения метаболического гомеостаза изменениями содержания АДН и Л [24].

В исследовании W.T. Garvey и соавт. сравнивалось воздействие канаглифлозина 300 мг и глимепирида на динамику уровней ряда адипокинов, включая АДН и Л. Показано, что к 52-й неделе терапии у пациентов группы канаглифлозина уровень Л уменьшился на 25%, а концентрация АДН выросла на 17% по сравнению с таковыми в группе глимепирида. Соотношение Л/АДН снизилось в группе канаглифлозина и повысилось в группе глимепирида [25].

Наши данные демонстрируют более значимую динамику уровней биомаркеров, что обусловлено в первую очередь значительно большим снижением массы тела ( $-10,2$  кг в нашем исследовании по сравнению с  $-4,1$  кг в исследовании W.T. Garvey и соавт.).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные в настоящей работе данные достаточно убедительно свидетельствуют о том, что комбинированная терапия метформином и ИНГЛТ-2 способствует комплексной коррекции метаболических нарушений. Показано, что уменьшение депо висцерального жира сопровождается восстановлением адипокинового статуса и значимым улучшением показателей гликемического контроля.

## Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Аметов А.С. — разработка концепции, редактирование текста, утверждение рукописи для публикации; Жигарева А.В. — разработка дизайна исследования, отбор, обследование и лечение пациентов, обзор публикаций по теме статьи, сбор клинического материала, обработка, анализ и интерпретация, статистическая обработка данных, написание текста рукописи; Шарафетдинов Х.Х., Пашкова Е.Ю. — отбор, обследование и лечение пациентов.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Ametov, A.S. — concept development, text editing, manuscript approval for publication; Zhigareva, A.V. — study design development, selection, examination and treatment of patients, review of publications on the topic of the article, clinical material collection, processing, analysis and interpretation, statistical data processing, manuscript text writing; Sharafetdinov, H.H., Pashkova, E.Yu. — patients selection, examination and treatment.

## Конфликт интересов / Disclosure

Статья опубликована при финансовой поддержке компании ООО «Мерк», однако это не оказало влияния на мнение авторов. The article has been funded by the financial support from Merck LLC; however, it has not influenced the authors' own opinions.

## Этическое утверждение / Ethics approval

Протокол исследования одобрен экспертной комиссией терапевтического факультета ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации по вопросам медицинской этики (протокол № 4 от 13.04.2017). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

The study protocol was approved by the Expert Commission of the Department of Therapy at the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation (protocol No. 4 of 13.04.2017). The study was conducted with the informed consent of the patients.

## Об авторах / About the authors

Жигарева Анна Викторовна / Zhigareva, A.V. — аспирант кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1. E-mail: kaskova\_1990@mail.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

Шарафетдинов Хайдер Хамзярович / Sharafetdinov, H.N. — д. м. н., заведующий отделением болезней обмена веществ и диетотерапии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»; профессор кафедры диетологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; профессор кафедры гигиены питания и токсикологии ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). 109240, Россия, г. Москва, Устьинский пр-д, д. 2/14. <https://orcid.org/0000-0001-6061-0095>. E-mail: shrafandr@mail.ru

Пашкова Евгения Юрьевна / Pashkova, E.Yu. — к. м. н., доцент кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; заведующая отделением эндокринологии ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ. 125284, Россия, г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, д. 5. eLIBRARY.RU SPIN: 4948-8315. <https://orcid.org/0000-0003-1949-914X>. E-mail: parlodel@mail.ru

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В. и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010–2022 гг. Сахарный диабет. 2023;26(2):104–23. Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V. et al. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010–2022. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(2):104–23. (in Russian). DOI: 10.14341/DM13035
- Ahmad E., Lim S., Lamptey R., Webb D.R. et al. Type 2 diabetes. *Lancet*. 2022;400(10365):1803–20. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)01655-5
- Леонова Н.В., Чумакова Г.А., Цирикова А.В. Сопоставление кардиометаболических рисков, ассоциированных с ожирением, у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа. Российский кардиологический журнал. 2017;4:47–53. Leonova N.V., Chumakova G.A., Tzirikova A.V. Comparison of obesity related cardiometabolic risks in diabetes type 1 and 2. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;4:47–53. (in Russian). DOI: 10.15829/1560-4071-2017-4-47-53
- Feng Y., Zhao Y., Liu J., Huang Z. et al. Consumption of dairy products and the risk of overweight or obesity, hypertension, and type 2 diabetes mellitus: a dose-response meta-analysis and systematic review of cohort studies. *Adv. Nutr.* 2022;13(6):2165–79. DOI: 10.1093/advances/nmac096
- Xu B., Li S., Kang B., Zhou J. The current role of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus management. *Cardiovasc. Diabetol.* 2022;21(1):83. DOI: 10.1186/s12933-022-01512-w
- Bhosle D., Indurkar S., Quadri U., Chandekar B. A comparative study of efficacy and safety of different sodium glucose co-transporter 2 (SGLT-2) inhibitors in the management of patients with type II diabetes mellitus. *J. Assoc. Physicians India*. 2022;70(6):11–12. DOI: 10.5005/japi-11001-0001
- Перепеч Н.Б., Михайлова И.Е. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа: успешная погоня за двумя зайцами. Российский кардиологический журнал. 2021;26(25):4534. Perepech N.B., Mikhailova I.E. Sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors: successful running after two hares. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(25):4534. (in Russian). DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4534
- Kenny H.C., Abel E.D. Heart failure in type 2 diabetes mellitus. *Circ. Res.* 2019;124(1): 121–41. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.311371
- Бондаренко В.М., Марчук В.П., Пиманов С.И., Михайлова Н.А. и др. Корреляция содержания висцеральной жировой ткани по данным компьютерной томографии с антропометрическими показателями и результатами ультразвукового исследования. Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2013;1:31–8. Bondarenko V.M., Marchuk V.P., Pimanov S.I., Mikhailova N.A. et al. Correlation of the content of visceral adipose tissue according to computed tomography data with anthropometric parameters and ultrasound results. *Bulletin of Vitebsk State Medical University*. 2013;1:31–8. (in Russian)
- Kishida K., Funahashi T., Shimomura I. Molecular mechanisms of diabetes and atherosclerosis: role of adiponectin. *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets*. 2012;12(2):118–31. DOI: 10.2174/187153012800493468
- Choi H.M., Doss H.M., Kim K.S. Multifaceted physiological roles of adiponectin in inflammation and diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(4):1219. DOI: 10.3390/ijms21041219
- Yanai H., Yoshida H. Beneficial effects of adiponectin on glucose and lipid metabolism and atherosclerotic progression: mechanisms and perspectives. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(5):1190. DOI: 10.3390/ijms20051190
- Kumar R., Mal K., Razaq M., Magsi M. et al. Association of leptin with obesity and insulin resistance. *Cureus*. 2020;12(12): e12178. DOI: 10.7759/cureus.12178
- Шевченко Е.А., Потемина Т.Е., Успенский А.Н. Роль адипонектина и лептина в развитии метаболического синдрома и связанных с ним ожирением и сахарным диабетом II типа. Вестник медицинского института «Реавиз». Реабилитация, врач и здоровье. 2022;1:29–37. Shevchenko E.A., Potemina T.E., Uspensky A.N. Role of adiponectin and leptin in the development of metabolic syndrome and related obesity and type II diabetes mellitus. *Bulletin of the Medical Institute "Reaviz" (Rehabilitation, Doctor and Health)*. 2022;1:29–37. (in Russian). DOI: 10.20340/vmi-rvz.2022.1.CLIN.3
- Дзугкоев С.Г., Дзугкоева Ф.С., Можая И.В., Маргиева О.И. Адипокины, ожирение и метаболические нарушения. Современные проблемы науки и образования. 2020;6:201. Dzugkoeva S.G., Dzugkoeva F.S., Mozhaeva I.V., Margieva O.I. Adipokines, obesity and metabolic disorders. *Modern Problems of Science and Education*. 2020; 6:201. (in Russian). DOI: 10.17513/spno.30321
- Henning R.J. Type-2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Future Cardiol.* 2018;14(6):491–509. DOI: 10.2217/fca-2018-0045
- Taylor S.I., Yazdi Z.S., Beitelshes A.L. Pharmacological treatment of hyperglycemia in type 2 diabetes. *J. Clin. Invest.* 2021;131(2):e142243. DOI: 10.1172/JCI142243
- Perry R.J., Shulman G.I. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors: understanding the mechanisms for therapeutic promise and persisting risks. *J. Biol. Chem.* 2020;295(42):14379–90. DOI: 10.1074/jbc.REV120.008387
- Салухов В.В., Котова М.Е. Основные эффекты, вызываемые ингибиторами SGLT2 у больных сахарным диабетом типа 2, и механизмы, которые их определяют. Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2019;8(3):61–74. Salukhov V.V., Kotova M.E. Main effects caused by SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes and the mechanisms that determine them. *Endocrinology: News, Opinions, Training*. 2019;8(3):61–74. (in Russian). DOI: 10.24411/2304-9529-2019-13007
- Unamuno X., Gómez-Ambrosi J., Rodríguez A., Becerril S. et al. Adipokine dysregulation and adipose tissue inflammation in human obesity. *Eur. J. Clin. Invest.* 2018;48(9):e12997. DOI: 10.1111/eci.12997
- Салухов В.В., Ильинская Т.А., Минаков А.А. Влияние современной сахароснижающей терапии на массу тела у больных сахарным диабетом 2 типа. Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2022;11(1):39–52. Salukhov V.V., Ilyinskaya T.A., Minakov A.A. Influence of modern antidiabetic therapy on body weight in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocrinology: News, Opinions, Training*. 2022;11(1):39–52. (in Russian). DOI: 10.33029/2304-9529-2022-11-1-39-52
- Fang H., Berg E., Cheng X., Shen W. How to best assess abdominal obesity. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. 2018;21(5):360–5. DOI: 10.1097/MCO.0000000000000485
- Vilalta A., Gutiérrez J.A., Chaves S., Hernández M. et al. Adipose tissue measurement in clinical research for obesity, type 2 diabetes and NAFLD/NASH. *Endocrinol. Diabetes Metab.* 2022;5(3):e00335. DOI: 10.1002/edm2.335
- Wu P., Wen W., Li J., Xu J. et al. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials on the effect of SGLT2 inhibitor on blood leptin and adiponectin level in patients with type 2 diabetes. *Horm. Metab. Res.* 2019;51(8):487–94. DOI: 10.1055/a-0958-2441
- Garvey W.T., Van Gaal L., Leiter L.A., Vijapurkar U. et al. Effects of canagliflozin versus glimepiride on adipokines and inflammatory biomarkers in type 2 diabetes. *Metabolism*. 2018;85:32–7. DOI: 10.1016/j.metabol.2018.02.002

Поступила / Received: 28.05.2023

Принята к публикации / Accepted: 23.06.2023