

# Роль глифлозинов в терапии синдрома висцерального ожирения

Дружиллов М. А., Кузнецова Т. Ю.

ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет». Петрозаводск, Россия

Увеличивающаяся распространенность ожирения ограничивает успехи профилактической медицины в отношении предупреждения развития и прогрессирования хронических неинфекционных заболеваний. Основными методами коррекции риска, ассоциированного с ожирением, являются мероприятия по изменению образа жизни и назначение при соответствующих показаниях лекарственных препаратов, зарегистрированных для лечения ожирения. Ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа, или глифлозины, позиционируемые в клинической практике для фармакотерапии сахарного диабета второго типа, в многочисленных исследованиях продемонстрировали дополнительные положительные эффекты на суррогатные и твердые конечные точки. Это стало основанием для детального изучения механизмов их кардиоваскулопротективных свойств и проведения исследований с препаратами данной группы в других когортах пациентов. В настоящем обзоре приведены результаты исследований, в которых изучалось влияние глифлозинов на вес тела у лиц с избыточным весом и ожирением, количественные характеристики и функциональную активность висцеральной жировой ткани,

а также другие составляющие синдрома висцерального ожирения, обсуждается возможность применения этих препаратов при ведении таких пациентов.

**Ключевые слова:** висцеральное ожирение, ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера второго типа, глифлозины, кардиореналометаболический риск.

**Отношения и деятельность:** нет.

ISSN 1728-8800 (Print)

ISSN 2619-0125 (Online)

**Поступила** 09/07-2020

**Рецензия получена** 09/09-2020

**Принята к публикации** 19/10-2020



**Для цитирования:** Дружиллов М. А., Кузнецова Т. Ю. Роль глифлозинов в терапии синдрома висцерального ожирения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(1):2648. doi:10.15829/1728-8800-2021-2648

## Role of SGLT2 inhibitors in the treatment of visceral obesity

Druzhilov M. A., Kuznetsova T. Yu.

Petrozavodsk State University. Petrozavodsk, Russia

The increasing prevalence of obesity limits the prevention of the development and progression of chronic non-communicable diseases. The central methods of risk correction associated with obesity are lifestyle changes and prescribing medications for obesity. Sodium-glucose co-transporter type-2 (SGLT2) inhibitors, also called gliflozins, which are used for type 2 diabetes, have shown additional positive effects on surrogate and hard endpoints in numerous studies. This became the basis for a detailed study of their cardio- and neuroprotective effects and for conducting studies with such drugs in other cohorts of patients. This review presents the results of studies that examined the effect of SGLT2 inhibitors on body weight in overweight and obese individuals, the quantitative characteristics and functional activity of visceral adipose tissue, as well as other components of visceral obesity, and discusses the potential of using these drugs in the management of such patients.

**Key words:** visceral obesity, sodium-glucose co-transporter type-2, gliflozins, cardio-renal-metabolic risk.

**Relationships and Activities:** none.

Druzhilov M. A.\* ORCID: 0000-0002-3147-9056, Kuznetsova T. Yu. ORCID: 0000-0002-6654-1382.

\*Corresponding author:  
drmark1982@mail.ru

**Received:** 09/07-2020

**Revision Received:** 09/09-2020

**Accepted:** 19/10-2020

**For citation:** Druzhilov M. A., Kuznetsova T. Yu. Role of SGLT2 inhibitors in the treatment of visceral obesity. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(1):2648. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2648

АД — артериальное давление, ВЖТ — висцеральная жировая ткань, ВО — висцеральное ожирение, ИМТ — индекс массы тела, СД — сахарный диабет.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: drmark1982@mail.ru

Тел.: +7 (911) 403-19-48, +7 (8142) 738-848

[Дружиллов М. А.\* — к.м.н., доцент центра постдипломного образования медицинских работников медицинского института, ORCID: 0000-0002-3147-9056, Кузнецова Т. Ю. — зав. кафедрой факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии медицинского института, д.м.н., ORCID: 0000-0002-6654-1382].

На протяжении последних десятилетий распространенность ожирения в мире продолжает увеличиваться. В 2015г экспертами Всемирной организации здравоохранения приблизительное количество лиц с ожирением в мире оценивалось на уровне 600 млн человек, при этом каждые 10 лет средний индекс массы тела (ИМТ) увеличивается на 0,4 и 0,5 кг/м<sup>2</sup> у мужчин и женщин, соответственно [1], что, безусловно, ограничивает успехи профилактической медицины в отношении предупреждения развития и прогрессирования целого спектра хронических неинфекционных заболеваний, при которых оно является одним из основных факторов риска [2].

Вместе с тем, благодаря результатам многочисленных экспериментальных и клинических исследований, можно констатировать значительные достижения в понимании ключевых патофизиологических механизмов данной ассоциации [3]. Существенные изменения претерпела риск-стратификационная парадигма, в которой первостепенное значение сегодня отводится дисфункции висцеральной жировой ткани (ВЖТ) в абдоминальном и эктопических жировых депо и дисадипокинемии, нарушениям иммунной системы и процессам воспаления, определяющих развитие основных компонентов метаболического синдрома или синдрома висцерального ожирения (ВО) [4-6].

Изменяется и парадигма управления кардиоренометаболическим риском у пациентов с ВО, главенствующими в которой вместо снижения ИМТ становятся стратегии влияния на процессы ремоделирования жировой ткани, восстановления её функциональной активности и физиологического паттерна секреции адипоцитокинов [7, 8].

В рамках реализации данных стратегий базовыми методами коррекции риска, ассоциированного с ВО, остаются мероприятия по изменению образа жизни пациента (увеличение физической активности и изменение калорийности диеты) и при соответствующих показаниях назначение лекарственных препаратов, зарегистрированных для лечения ожирения [3, 7, 8]. При этом эффективность данных подходов зачастую утрачивается с течением времени вследствие снижения приверженности пациентов к лечению, а также активации контррегуляторных механизмов [9]. Данный факт послужил весомым аргументом к внедрению комбинированной фармакотерапии ожирения для достижения более значимых результатов вследствие синергических и аддитивных эффектов различных лекарственных препаратов [10, 11].

В то же время, список данных препаратов, в т.ч. в Российской Федерации, крайне немногочисленный [7]. В различных странах мира отдельные агенты, например, римонабант, были отозваны с фармацевтических рынков по причине отрицательно-

го влияния на риск развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти, а в 2020г “парадоксальная” ситуация произошла с лоркасеринем, доказавшим по результатам исследования CAMELLIA-TIMI 61 (the Cardiovascular and Metabolic Effects of Lorcarserin in Overweight and Obese Patients — Thrombolysis in Myocardial Infarction 61) свою кардиоваскулярную безопасность [12].

В этой связи характерным и обоснованным с точки зрения влияния на кардиоренометаболический риск является расширение арсенала лекарственных средств для лечения ожирения преимущественно за счет препаратов, изначально предназначенных для коррекции метаболических нарушений. Ярким примером служит агонист рецепторов к глюкагоноподобному пептиду 1 типа лираглутид, для которого показание “для лечения ожирения” было зарегистрировано после получения результатов исследования SCALE Obesity and Prediabetes (the Satiety and Clinical Adiposity: Liraglutide Evidence Obesity and Prediabetes) [13, 14]. Другой представитель данного класса, семаглутид, продемонстрировавший еще большую динамику снижения веса тела у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа, включенных в исследования программы SUSTAIN (the Semaglutide Unabated Sustainability in Treatment of Type 2 Diabetes), также возможно найдет свое место в нише препаратов для снижения веса у пациентов с ожирением, особенно с учетом появления его пероральной формы [15].

В настоящее время можно констатировать колоссальный рост научного интереса в этом отношении к препаратам из группы ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа, или глифлози-нам [9].

Позиционируемые в клинической практике для фармакотерапии СД 2 типа, характеризующиеся инсулин-независимым механизмом коррекции дисгликемии и сопоставимым с другими сахароснижающими препаратами влиянием на уровень гликированного гемоглобина [16], глифлозины в многочисленных исследованиях продемонстрировали дополнительные положительные эффекты как на суррогатные, так и на твердые конечные точки, в т.ч. снижение рисков госпитализации по поводу хронической сердечной недостаточности, сердечно-сосудистой смерти, прогрессирования почечной дисфункции в сочетании с благоприятным профилем безопасности и приемлемой частотой развития нежелательных явлений [17, 18]. Эти факты стали основанием для детального изучения механизмов их кардиоваскулонефропротективных свойств у пациентов с СД 2 типа [19, 20], а также для проведения исследований с препаратами данной группы в других когортах пациентов [21], что, несомненно, будет сопровождаться расширением показаний к их назначению.

В настоящем обзоре приведены результаты исследований, в которых изучалось влияние глифлозинов на вес тела у лиц с избыточным весом и ожирением, количественные характеристики и функциональную активность ВЖТ, а также другие составляющие синдрома ВО, обсуждается возможность их применения при ведении данных пациентов.

#### Динамика веса тела на фоне терапии глифлозинами

По данным метаанализа 55 исследований с глифлозинами у пациентов с СД 2 типа амплитуда снижения веса по сравнению с плацебо составила, в среднем, от 1,5 до 2 кг с тенденцией к увеличению при назначении более высоких доз препаратов. По сравнению с плацебо на фоне приема дапаглифлозина в дозе 2,5, 5, 10 и 20 мг снижение веса составило 1,3, 1,51, 1,79 и 2,24 кг ( $p < 0,001$ ), в случае терапии канаглифлозином в дозе 50, 100, 200 и 300 мг вес пациентов снижался на 1,2, 1,82, 1,83 и 2,37 кг, соответственно. Аналогичный результат был достигнут при лечении эмпаглифлозином, ипраглифлозином, тофоглифлозином и люзеоглифлозином [22]. При этом влияние глифлозинов на вес тела сохранялось и при длительном наблюдении за пациентами в клинических исследованиях [23].

У лиц с ожирением без СД 2 типа глифлозины оказывали сопоставимый эффект в отношении снижения веса (таблица 1). В частности, терапия канаглифлозином в дозе 50, 100 и 300 мг/сут. у лиц с ИМТ 27-50 кг/м<sup>2</sup> в течение 12 нед. достоверно приводила к снижению веса на 1,9 кг, 2,8 кг и 2,4 кг, соответственно, по сравнению с плацебо (-1,1 кг) [24]. Комбинированная терапия с включением глифлозина приводила к более значительному снижению веса [25-27]. В одноцентровом исследовании, включившем 50 пациентов с ожирением без СД 2 типа (61% женщин, средний возраст 52 года,

ИМТ 30-45 кг/м<sup>2</sup>, преддиабет в 73,5% случаях), на фоне терапии дапаглифлозином в дозе 10 мг/сут. и экзенатидом в дозе 2 мг/нед. по окончании 24-х нед. разница с группой плацебо в снижении веса составила, в среднем, 4,13 кг — от 1,81 до 6,44 кг ( $p < 0,001$ ). В группе основной терапии 36% пациентов снизили вес на  $\geq 5\%$ , а 12% пациентов на  $\geq 10\%$  от исходного [26].

В исследовании Hollander P, et al. (2017) (335 пациентов с избыточным весом и ожирением без СД 2 типа, возраст 18-65 лет, ИМТ 30-50 кг/м<sup>2</sup> или ИМТ 27-50 кг/м<sup>2</sup> в сочетании с артериальной гипертензией и/или дислипидемией) комбинированная терапия канаглифлозином в дозе 300 мг/сут. и фентермином в дозе 15 мг/сут. через 26 нед. приводила к снижению веса, в среднем, на 7,3 кг или на 6,9% от исходного по сравнению с плацебо (-0,6 кг) [27].

Следует также отметить факт значительной вариабельности снижения веса и, соответственно, ИМТ у пациентов в исследованиях с глифлозинами; отдельными авторами предлагаются предикторы более выраженного влияния препаратов, в т.ч. более низкий исходный ИМТ, относительно низкий уровень инсулина крови, А-аллель гена *SNP10010131*, ассоциированного с индуцируемой глюкогагоноподобным пептидом 1 типа секрецией инсулина [28].

В отношении механизмов, лежащих в основе влияния глифлозинов на вес тела, большинство авторов отмечает наибольший вклад снижения реабсорбции и, соответственно, увеличения экскреции глюкозы почками вследствие блокады натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа [9, 19]. Индуцируемая глюкозурия приводит к снижению уровней глюкозы и инсулина крови, увеличению секреции глюкагона натошак и постпрандиально, что сопровождается мобилизацией жировых включений в клетках, увеличением образования кетоновых тел

Таблица 1

Динамика веса тела на фоне терапии глифлозинами  
у пациентов с ожирением без СД 2 типа

Исследование	Длительность (нед.)	Количество участников	Используемые препараты и режимы дозирования	Динамика веса тела
[24]	12	376	Плацебо	-1,1 кг
			Канаглифлозин 50 мг/сут.	-1,9 кг
			Канаглифлозин 100 мг/сут.	-2,8 кг
			Канаглифлозин 300 мг/сут.	-2,4 кг
[26]	24	50	Плацебо	-0,4 кг
			Дапаглифлозин 10 мг/сут.	-4,5 кг
			Экзенатид 2 мг в нед.	
[27]	26	335	Плацебо	-0,6 кг
			Канаглифлозин 300 мг/сут.	-1,9 кг
			Фентермин 15 мг/сут.	-4,1 кг
			Канаглифлозин 300 мг/сут. Фентермин 15 мг/сут.	-7,3 кг

и сдвигом в сторону преимущественной утилизации липидов для продукции энергии [29]. Вместе с тем, научный интерес сегодня все более фокусируется на прямом влиянии глифлозинов на количественные характеристики и функциональную активность ВЖТ, за счет редукции которой преимущественно и происходит снижение веса [26, 30].

#### **Глифлозины и ВЖТ**

В отдельных исследованиях с использованием визуализирующих методов оценки абдоминальной ВЖТ у пациентов с СД 2 типа была продемонстрирована редукция абдоминального ВО на фоне назначения глифлозинов. Так, Tosaki T, et al. (2017) показали достоверное уменьшение площади абдоминального висцерального жира (по данным мультиспиральной компьютерной томографии) через 6 мес. терапии различными глифлозинами — от 108,4±44,6 до 94,5±45,3 см<sup>2</sup> (p<0,001) [30].

Вместе с тем, подавляющее большинство работ, в которых изучалось влияние глифлозинов на ВЖТ, к настоящему времени выполнено в отношении эктопического висцерального жирового депо сердца. Рядом авторов в плацебо-контролируемых исследованиях у пациентов с СД 2 типа на фоне терапии глифлозинами в течение 12–24 нед. продемонстрирована достоверная редукция объема эпикардиальной жировой ткани (по данным магнитно-резонансной томографии) или уменьшение толщины эпикардиального жира (определяемой эхокардиографически), причем вне зависимости от величины снижения ИМТ [31–34]. В частности, Iacobellis G, et al. (2020) показали снижение толщины эпикардиального жира в среднем на 20% от исходного значения через 24 нед. комбинированной терапии дапаглифлозином в дозе 10 мг/сут. и метформин в дозе 2000 мг/сут. [31].

Более того, Díaz-Rodríguez E, et al. (2018) выявили факт экспрессии адипоцитами эпикардиального жира натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа, и показали влияние дапаглифлозина на скорость захвата глюкозы, секрецию провоспалительных адипокинов и процессы дифференцировки адипоцитов эпикардиальной жировой ткани [35].

Результаты вышеуказанных исследований позволяют говорить о “класс-эффекте” глифлозинов в отношении структурно-функциональных свойств висцерального жирового депо сердца, а с учетом этиопатогенетической роли эпикардиального ВО в развитии и прогрессировании сердечной недостаточности [36], о возможном вкладе данного эффекта в снижение риска сердечно-сосудистых событий [17, 18, 21].

В экспериментальных исследованиях на лабораторных животных было показано влияние глифлозинов на уровень воспаления в жировой ткани, а также процессы “коричневения” белых адипоцитов ВЖТ. Так, по данным Xu L, et al. (2017) на фоне

эмпаглифлозина у мышей линии C57BL/6J с ожирением увеличивался уровень разобщающего протеина 1 типа как в бурой, так и в белой ВЖТ, снижались уровни интерлейкина-6 и моноцитарного хемотаксического протеина 1 типа, повышались уровни адипонектина и интерлейкина-33 плазмы, а также отмечался сдвиг соотношения макрофагов ВЖТ в сторону преобладания фенотипа M<sub>2</sub> [37].

В клиническом исследовании Garvey W, et al. (2018) у пациентов с СД 2 типа продемонстрировано влияние канаглифлозина в дозе 300 мг/сут. в течение 52 нед. терапии на профиль секреции адипоцитокинов. Отмечалось снижение плазменных концентраций лептина и интерлейкина-6 в среднем, на 25 и 22%, соответственно, увеличение уровня адипонектина, в среднем, на 17% по сравнению с подгруппой пациентов, получающих глимепирид [38].

Таким образом, имеются доказательства влияния глифлозинов на функциональную активность ВЖТ, профиль секретируемых адипоцитокинов, процессы дифференцировки и “коричневения” адипоцитов, уровень воспалительных реакций, что ассоциируется с улучшением чувствительности к инсулину и профиля кардиоренометаболического риска в целом при синдроме ВО.

#### **Глифлозины и компоненты синдрома ВО**

Одним из наиболее часто встречающихся осложнений ВО и, соответственно, компонентом синдрома ВО является артериальная гипертензия [5, 39].

В большинстве клинических исследований с глифлозинами было показано снижение уровней систолического и диастолического артериального давления (АД), в среднем, на 3–7 и 2 мм рт.ст., соответственно, причем вне зависимости от наличия артериальной гипертензии и приема каких-либо гипотензивных препаратов [40]. При этом снижение АД в большей степени отмечалось у пациентов с избыточным весом и ожирением, верифицированными по ИМТ [41].

Глифлозины также оказывают влияние на суточный профиль АД. У пациентов с СД 2 типа терапия дапаглифлозином и эмпаглифлозином ассоциировалась не только со снижением АД, но и увеличением доли лиц с фенотипом “dipper” [42, 43].

Среди механизмов гипотензивного эффекта глифлозинов отмечают снижение веса и редукцию ВО, натрийурез и осмотический диурез, снижение активности симпатической нервной системы, влияние на артериальную жесткость и эндотелиальную функцию [44–47]. В частности, в исследовании Bosch A, et al. (2019) у пациентов с СД 2 типа на фоне терапии эмпаглифлозином через 6 нед. достоверно улучшались показатели артериальной жесткости по сравнению с плацебо: снижались систолическое АД в аорте — 113,6±12,1 vs 118,6±12,9 мм рт.ст. (p<0,001) и амплитуда отраженной волны —



18,9±5,98 vs 20,3±5,97 мм рт.ст. ( $p<0,05$ ) [46]. Результаты обсервационного сравнительного исследования Solini A, et al. (2017) демонстрируют независимое от изменения АД влияние дапаглифлозина на каротидно-фemorальную скорость пульсовой волны: выявлено достоверное снижение показателя с 10,1±1,6 до 8,8±1,6 м/с по сравнению с группой, находящейся на терапии гидрохлортиазидом, с 11,0±2,8 до 11,1±2,6 м/с ( $p<0,05$ ) [47].

В случае комбинированной терапии глифлозином и агонистом рецепторов к глюкагоноподобному пептиду 1 типа отмечается более выраженное снижение АД за счет дополнительных гипотензивных эффектов [26].

В отношении влияния глифлозинов на показатели липидного спектра крови в отдельных исследованиях было показано незначительное увеличение уровней как холестерина липопротеинов высокой плотности, так и холестерина липопротеинов низкой плотности, вне зависимости от наличия у пациентов СД 2 типа [16, 24]. Данный факт объясняется изменением метаболизма липидов на фоне проводимой терапии, однако, наиболее вероятно, он не имеет самостоятельного клинического значения [48].

Глифлозины характеризуются также влиянием на уровень мочевой кислоты крови, снижение урикемии отмечается в пределах 5,9-17,8% от исходного и ассоциировано с выраженностью индуцируемой глюкозурии [49].

Снижение уровня гликированного гемоглобина у пациентов с СД 2 типа на фоне терапии глифлозинами по данным метаанализов составляет, в среднем, от -1,4 до -0,5% в сравнении с плацебо, что сопоставимо с аналогичным действием других сахароснижающих препаратов [16, 50]. При этом степень снижения гликемии зависит от ее исходного уровня, что определяет минимальную вероятность развития гипогликемических состояний.

В отношении влияния глифлозинов на уровень гликированного гемоглобина у пациентов с избыточным весом и ожирением без СД 2 типа к настоящему времени данные немногочисленны. Так, в работах Bays H, et al. (2014) и Lundkvist P, et al. (2017) монотерапия канаглифлозином в течение 12 нед. и дапаглифлозином в течение 24 нед., соответственно, не сопровождалась достоверным изменением показателя по сравнению с плацебо [24, 26]. В то же время комбинация дапаглифлозина с экзенатидом в вышеуказанном исследовании приводила к значительному снижению уровня гликированного гемоглобина у данных пациентов [26].

#### **Перспективы применения глифлозинов при ведении пациентов с синдромом ВО**

Возвращаясь к основным стратегиям при ведении пациентов с синдромом ВО, следует еще раз отметить первостепенное значение не столько сни-

жения ИМТ, сколько нормализации соотношений жировая/безжировая масса, подкожно-жировая клетчатка/ВЖТ, белая/бурая жировая ткань, а также восстановления физиологического профиля функциональной активности адипоцитов, снижения уровней эндогенного иммунного ответа и воспалительного процесса в жировой ткани. Безусловно, важными являются и коррекция артериальной гипертензии, дислипидемии и дисгликемических состояний, восстановление чувствительности тканей к инсулину, кардиоваскулонефропротекция с достижением обратного развития субклинических органических поражений [3, 7, 8].

Среди всех зарегистрированных к настоящему времени лекарственных препаратов с показанием “для лечения ожирения” вне зависимости от наличия СД 2 типа только лираглутид, агонист рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа, способен оказывать органопротекцию и многофакторное воздействие на составляющие адипозитии или синдрома ВО [14, 51, 52]. Вместе с тем, многочисленные исследования с глифлозинами, первоначально рассматриваемыми исключительно в качестве сахароснижающих средств при СД 2 типа, позволили открыть у препаратов данной группы в определенной мере аналогичные “плейотропные” эффекты, что стало основанием для их дальнейшего изучения, в т.ч. у пациентов с избыточным весом и ожирением [9].

Учитывая умеренное снижение веса на фоне назначения глифлозинов, что объясняется активацией контррегуляторных механизмов, обуславливающих увеличение поглощения калорий на 10-15% [53], их применение в режиме монотерапии с целью снижения ИМТ у лиц с ожирением и невысоким риском окажется не столь эффективным по сравнению с другими препаратами для лечения ожирения, в т.ч. и агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа.

Вместе с тем, предполагаемые механизмы кардиоваскулонефропротективных эффектов, среди которых особое значение приобретают редукция окислительного стресса, воспаления и фиброза, улучшение эндотелиальной функции и эластических свойств артериальной стенки, снижение внутриклубочковой гипертензии, гиперfiltrации и уровня альбуминурии [19, 20, 54], а также благоприятный профиль безопасности [16, 55] являются весомыми аргументами включения глифлозинов в перечень препаратов для коррекции высокого кардиоренометаболического риска у пациентов с синдромом ВО.

И в первом, и во втором случаях, наиболее вероятно, максимально эффективным подходом окажется комбинированная терапия [9, 56].

У лиц с ожирением и невысоким риском сочетание глифлозина, в большей степени увеличиваю-

щего энерготраты, и препарата, уменьшающего потребление калорий вследствие снижения аппетита и/или ускорения насыщения либо предотвращения их всасывания в кишечнике, позволит достигнуть большего снижения ИМТ и его долгосрочного удержания в целевом диапазоне. В данном контексте глифлозин может играть роль препарата второй линии, назначаемого в дополнение к первоначально выбранному из базового перечня средств для лечения ожирения при недостаточной его эффективности, позволяя преодолевать, в частности, эффект “снижения энерготрат” [9]. Доказательством данной концепции являются результаты отдельных исследований у лиц с избыточным весом и ожирением без СД 2 типа [27, 56], однако требуется более детальное изучение различных схем и режимов дозирования, а также безопасности длительной терапии на фоне мероприятий по изменению образа жизни.

Комбинация глифлозина и агониста рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа, вероятно, будет наиболее целесообразна у пациентов с синдромом ВО, включающим различные дисгликемические состояния, и высоким кардиоренометаболическим риском. Их синергические и взаимодополняющие эффекты в отношении достижения энергобаланса, влияния на структурно-функциональные характеристики висцеральных жировых депо, профиль секретируемых адипоцитокинов, процессы воспаления и фиброза в ВЖТ, уровни АД и гликемии, а также органопротективные свойства позволят добиться наибольших успехов

в профилактике развития или прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний и патологии почек [55, 56].

## Заключение

В настоящее время благодаря открытию новых лекарственных препаратов и результатам экспериментальных и клинических исследований появляются уникальные возможности управления глобальным риском и профилактики хронических неинфекционных заболеваний.

Вполне вероятно, что накопленные данные в отношении целого спектра органопротективных свойств, возможности влияния на количественные и качественные характеристики ВЖТ, профиль секретируемых адипоцитокинов, уровни воспаления и фиброза, а также компоненты синдрома ВО, дадут в ближайшее время возможность ингибиторам натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа, или глифлозинам, пройти апробацию в качестве терапевтической опции при ведении пациентов с синдромом ВО, в первую очередь в составе рациональных комбинаций. Несомненно, для этого потребуются дополнительные доказательства безопасности их назначения, полученные в более крупных по выборке и более длительных по времени наблюдения рандомизированных, плацебо-контролируемых исследованиях.

**Отношения и деятельность:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Литература/References

- World Health Organization. Obesity and overweight fact sheet. World Health Organization website. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en> (15 July 2016).
- GBD 2015 Obesity Collaborators. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med*. 2017;377:13-27. doi:10.1056/NEJMoa1614362.
- Neeland I, Poirier P, Després J. Cardiovascular and Metabolic Heterogeneity of Obesity Clinical Challenges and Implications for Management. *Circulation*. 2018;137:1391-406. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029617.
- Romantsova TI, Sych YP. Immunometabolism and metainflammation in obesity. *Obesity and metabolism*. 2019;16(4):3-17. (In Russ.) Романцова Т.И., Сыч Ю.П. Иммунометаболизм и метавоспаление при ожирении. *Ожирение и метаболизм*. 2019;16(4):3-17. doi:10.14341/omet12218.
- Chumakova GA, Kuznetsova TY, Druzhilov MA, et al. Visceral adiposity as a global factor of cardiovascular risk. *Russ J Cardiol*. 2018;5:7-14. (In Russ.) Чумакова Г.А., Кузнецова Т.Ю., Дружилов М.А. и др. Висцеральное ожирение как глобальный фактор сердечно-сосудистого риска. *Российский кардиологический журнал*. 2018;5:7-14. doi:10.15829/1560-4071-2018-5-7-14.
- Druzhilov MA, Kuznetsova TY, Druzhilova OY. “Obesity paradoxes”: main causes of an “inverse” cardiovascular epidemiology. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2018;17(5):92-8. (In Russ.) Дружилов М.А., Кузнецова Т.Ю., Дружилова О.Ю. “Парадоксы ожирения”: основные причины формирования “обратной” кардиоваскулярной эпидемиологии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2018;17(5):92-8. doi:10.15829/1728-8800-2018-5-92-98.
- Dedov II, Melnichenko GA, Shestakova MV, et al. Russian national clinical recommendations for morbid obesity treatment in adults. 3rd revision (Morbid obesity treatment in adults). *Obesity and metabolism*. 2018;15(1):53-70. (In Russ.) Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Шестакова М.В. и др. Национальные клинические рекомендации по лечению морбидного ожирения у взрослых. 3-ий пересмотр (Лечение морбидного ожирения у взрослых). *Ожирение и метаболизм*. 2018;15(1):53-70. doi:10.14341/OMET2018153-70.
- Kuznetsova TY, Druzhilov MA, Chumakova GA, et al. Strategies and methods for the correction of obesity and associated cardiovascular risk. *Russ J Cardiol*. 2019;4(4):61-67. (In Russ.) Кузнецова Т.Ю., Дружилов М.А., Чумакова Г.А. и др. Стратегии и методы коррекции ожирения и ассоциированного сердечно-сосудистого риска. *Российский кардиологический журнал*. 2019;4(4):61-67. doi:10.15829/1560-4071-2019-4-61-67.
- Pereira M, Eriksson J. Emerging Role of SGLT-2 Inhibitors for the Treatment of Obesity. *Drugs*. 2019;79:219-30. doi:10.1007/s40265-019-1057-0.

10. Dedov II, Romantsova TI, Shestakova MV. Rational approach to patients treatment with type 2 diabetes and obesity: results of the all-russian observational program "AURORA". Obesity and metabolism. 2018;15(4):48-58. (In Russ.) Дедов И. И., Романцова Т. И., Шестакова М. В. Рациональный подход к терапии пациентов с СД2 и ожирением: итоги всероссийской наблюдательной программы "Аврора". Ожирение и метаболизм. 2018;15(4):48-58. doi:10.14341/OMET10076.
11. Wilding J. Combination therapy for obesity. J Psychopharmacol. 2017;31(11):150-8. doi:10.1177/0269881117737401.
12. Bohula E, Wiviott S, McGuire D, et al. Cardiovascular Safety of Lorcaserin in Overweight or Obese Patients. N Engl J Med. 2018;379(12):1107-17. doi:10.1056/NEJMoa1808721.
13. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. N Engl J Med. 2015;373:11-22. doi:10.1056/NEJMoa1411892.
14. Romantsova TI. Glucagon-like peptide-1 analogue liraglutide (SAXENDA®): mechanism of action, efficacy for the treatment of obesity. Obesity and metabolism. 2018;15(1):3-11. (In Russ.) Романцова Т. И. Аналог глюкагоноподобного пептида-1 лираглутид (САКСЕНДА®): механизм действия, эффективность в лечении ожирения. Ожирение и метаболизм. 2018;15(1):3-11. doi:10.14341/OMET201813-11.
15. Andersen A, Lund A, Knop F, et al. Glucagon-like peptide 1 in health and disease. Nat Rev Endocrinol. 2018;14(7):390-403. doi:10.1038/s41574-018-0016-2.
16. Zaccardi F, Webb D, Htike Z, et al. Efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: systematic review and network meta-analysis. Diabetes Obes Metab. 2016;18(8):783-94. doi:10.1111/dom.12670.
17. Shestakova MV. DECLARE-TIMI 58 trial in the context of EMPA-REG OUTCOME and CANVAS. Diabetes Mellitus. 2019;22(6):592-601. (In Russ.) Шестакова М. В. Исследование DECLARE-TIMI 58 в контексте EMPA-REG OUTCOME и CANVAS. Сахарный диабет. 2019;22(6):592-601. doi:10.14341/DM10289.
18. Zelniker T, Wiviott S, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. Lancet. 2019;393(10166):31-9. doi:10.1016/S0140-6736(18)32590-X.
19. Ferrannini E. Sodium-Glucose Co-transporters and Their Inhibition: Clinical Physiology. Cell Metabolism. 2017;26(1):27-38. doi:10.1016/j.cmet.2017.04.011.
20. Verma S, McMurray J. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. Diabetologia. 2018;61:2108-17. doi:10.1007/s00125-018-4670-7.
21. Kosiborod M, Jhund P, Docherty K, et al. Effects of dapagliflozin on symptoms, function and quality of life in patients with heart failure and reduced ejection fraction: results from the DAPA-HF Trial. Circulation. 2019;141:90-9. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044138.
22. Cai X, Yang W, Gao X, et al. The Association Between the Dosage of SGLT2 Inhibitor and Weight Reduction in Type 2 Diabetes Patients: a Meta-Analysis. Obesity. 2018;26(1):70-80. doi:10.1002/oby.22066.
23. Del Prato S, Nauck M, Duran-Garcia S, et al. Long-term glycaemic response and tolerability of dapagliflozin versus a sulphonylurea as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: 4-year data. Diabetes Obes Metab. 2015;17(6):581-90. doi:10.1111/dom.12459.
24. Bays H, Weinstein R, Law G, et al. Canagliflozin: effects in overweight and obese subjects without diabetes mellitus. Obesity (Silver Spring). 2014;22(4):1042-9. doi:10.1002/oby.20663.
25. Frias J, Guja C, Hardy E, et al. Exenatide once weekly plus dapagliflozin once daily versus exenatide or dapagliflozin alone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy (DURATION-8): a 28 week, multicentre, double-blind, phase 3, randomized controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2016;4(12):1004-16. doi:10.1016/S2213-8587(16)30267-4.
26. Lundkvist P, Sjostrom C, Amini S, et al. Dapagliflozin once-daily and exenatide once weekly dual therapy: a 24-week randomized, placebo-controlled, phase II study examining effects on body weight and prediabetes in obese adults without diabetes. Diabetes Obes Metab. 2017;19(1):49-60. doi:10.1111/dom.12779.
27. Hollander P, Bays H, Rosenstock J, et al. Coadministration of Canagliflozin and Phentermine for Weight Management in Overweight and Obese Individuals Without Diabetes: a Randomized Clinical Trial. Diabetes Care. 2017;40(5):632-9. doi:10.2337/dc16-2427.
28. Pereira M, Lundkvist P, Kamble P, et al. A Randomized Controlled Trial of Dapagliflozin Plus Once-Weekly Exenatide Versus Placebo in Individuals with Obesity and Without Diabetes: metabolic Effects and Markers Associated with Bodyweight Loss. Diabetes Ther. 2018;9(4):1511-32. doi:10.1007/s13300-018-0449-6.
29. Ferrannini E, Baldi S, Frascerra S, et al. Shift to Fatty Substrate Utilization in Response to Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition in Subjects Without Diabetes and Patients With Type 2 Diabetes. Diabetes. 2016;65(5):1190-5. doi:10.2337/db15-1356.
30. Tosaki T, Kamiya H, Himeno T, et al. Sodium-glucose Co-transporter 2 Inhibitors Reduce the Abdominal Visceral Fat Area and May Influence the Renal Function in Patients with Type 2 Diabetes. Intern Med. 2017;56:597-604. doi:10.2169/internalmedicine.56.7196.
31. Iacobellis G, Gra-Mendez S. Effects of Dapagliflozin on Epicardial Fat Thickness in Patients with Type 2 Diabetes and Obesity. Obesity (Silver Spring). 2020;28(6):1068-74. doi:10.1002/oby.22798.
32. Fukuda T, Bouchi R, Terashima M, et al. Ipragliflozin Reduces Epicardial Fat Accumulation in Non-Obese Type 2 Diabetic Patients with Visceral Obesity: A Pilot Study. Diabetes Ther. 2017;8:851-61. doi:10.1007/s13300-017-0279-y.
33. Sato T, Aizawa Y, Yuasa S, et al. The effect of dapagliflozin treatment on epicardial adipose tissue volume. Cardiovasc Diabetol. 2018;17(1):6. doi:10.1186/s12933-017-0658-8.
34. Yagi S, Hirata Y, Ise T, et al. Canagliflozin reduces epicardial fat in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetol Metab Syndr. 2017;9:78. doi:10.1186/s13098-017-0275-4.
35. Diaz-Rodríguez E, Agra R, Fernández Á, et al. Effects of dapagliflozin on human epicardial adipose tissue: modulation of insulin resistance, inflammatory chemokine production, and differentiation ability. Cardiovasc Res. 2018;114:336-46. doi:10.1093/cvr/cvx186.
36. van Woerden G, Gorter T, Westenbrink B, et al. Epicardial fat in heart failure patients with mid-range and preserved ejection fraction. Eur J Heart Fail. 2018;20(11):1559-66. doi:10.1002/ehf.1283.
37. Xu L, Nagata N, Nagashimada M, et al. SGLT2 Inhibition by Empagliflozin Promotes Fat Utilization and Browning and Attenuates Inflammation and Insulin Resistance by Polarizing M2 Macrophages in Diet-induced Obese Mice. EBioMedicine. 2017;20:137-49. doi:10.1016/j.ebiom.2017.05.028.
38. Garvey W, van Gaal L, Leiter L, 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.

39. Druzhirov MA, Kuznetsova TY. Internal obesity as a risk factor for arterial hypertension. *Russ J Cardiol.* 2019;(4):7-12. (In Russ.) Дружилов М.А., Кузнецова Т.Ю. Висцеральное ожирение как фактор риска артериальной гипертензии. *Российский кардиологический журнал.* 2019;(4):7-12. doi:10.15829/1560-4071-2019-4-7-12.
40. Oliva R, Bakris G. Blood pressure effects of sodium-glucose co-transport 2 (SGLT2) inhibitors. *J Am Soc Hypertens.* 2014;8(5):330-9. doi:10.1016/j.jash.2014.02.003.
41. Sakai S, Kaku K, Seino Y, et al. Efficacy and safety of the SGLT2 inhibitor luseogliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus stratified according to baseline body mass index: pooled analysis of data from 52-week phase III trials. *Clin Ther.* 2016;38(4):843-62. doi:10.1016/j.clinthera.2016.01.017.
42. Mori H, Okada Y, Kawaguchi M, et al. A case of type 2 diabetes with a change from a non-dipper to a dipper blood pressure pattern by dapagliflozin. *J UOEH.* 2016;38(2):149-53. doi:10.7888/juoeh.38.149.
43. Chilton R, Tikkanen I, Hehnke U, et al. Impact of empagliflozin on blood pressure in dipper and non-dipper patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension. *Diabetes Obesity Metab.* 2017;19(11):1620-4. doi:10.1111/dom.12962.
44. Sano M. Hemodynamic effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors. *J Clin Med Res.* 2017;9(6):457-60. doi:10.14740/jocmr3011w.
45. Reed J. Impact of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on blood pressure. *Vascular Health Risk Manag.* 2016;12:393-405. doi:10.2147/VHRM.S111991.
46. Bosch A, Ott C, Jung S, et al. How does empagliflozin improve arterial stiffness in patients with type 2 diabetes mellitus? Sub analysis of a clinical trial. *Cardiovasc Diabetol.* 2019;18(1):44. doi:10.1186/s12933-019-0839-8.
47. Solini A, Giannini L, Seghieri M, et al. Dapagliflozin acutely improves endothelial dysfunction, reduces aortic stiffness and renal resistive index in type 2 diabetic patients: a pilot study. *Cardiovasc Diabetol.* 2017;16(1):138. doi:10.1186/s12933-017-0621-8.
48. Briand F, Mayoux E, Brousseau E, et al. Empagliflozin, via switching metabolism toward lipid utilization, moderately increases LDL cholesterol levels through reduced LDL catabolism. *Diabetes.* 2016;65(7):2032-8. doi:10.2337/db16-0049.
49. Davies M, Trujillo A, Vijapurkar U, et al. Effect of canagliflozin on serum uric acid in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab.* 2015;17(4):426-9. doi:10.1111/dom.12439.
50. Shyangdan D, Uthman O, Waugh N. SGLT-2 receptor inhibitors for treating patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open.* 2016;6(2):e009417. doi:10.1136/bmjopen-2015-009417.
51. González N, Moreno-Villegas Z, González-Bris A, et al. Regulation of visceral and epicardial adipose tissue for preventing cardiovascular injuries associated to obesity and diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2017;16(1):44. doi:10.1186/s12933-017-0528-4.
52. Prattichizzo F, La Sala L, Ryden L, et al. Glucose-lowering therapies in patients with type 2 diabetes and cardiovascular diseases. *Eur J Prev Cardiol.* 2019;26(2S):73-80. doi:10.1177/2047487319880040.
53. Ferrannini G, Hach T, Crowe S, et al. Energy Balance After Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition. *Diabetes Care.* 2015;38(9):1730-5. doi:10.2337/dc15-0355.
54. Verma S. Potential Mechanisms of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitor-Related Cardiovascular Benefits. *Am J Cardiol.* 2019;124(1S):36-44. doi:10.1016/j.amjcard.2019.10.028.
55. Deol H, Lekakou L, Viswanath A, et al. Combination therapy with GLP-1 analogues and SGLT-2 inhibitors in the management of diabetes: the real-world experience. *Endocrine.* 2017;55(1):173-8. doi:10.1007/s12020-016-1125-0.
56. Guo M, Gu J, Teng F, et al. The efficacy and safety of combinations of SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes or obese adults: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine.* 2020;67(2):294-304. doi:10.1007/s12020-019-02175-6.