

Роль ингибиторов ДПП-4 в коррекции нарушений жирового обмена у пациентов с СД 2 типа и ожирением

Аметов А.С., Гусенбекова Д.Г.

ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования, Москва
(ректор – академик РАН Л.К. Мошетьева)

Цель. Оценить влияние ситаглиптина в комбинации с метформинном на показатели жирового обмена у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2).

Материалы и методы. В исследование вошли 82 пациента (55,3±9,1 лет), не достигшие целевых уровней HbA_{1c} , с избыточной массой тела, дислипидемией. I группа (42 чел.) получала ситаглиптин 100 мг/сут, в сочетании с метформинном 2,0 г/сут; до включения в исследование пациенты получали монотерапию метформинном 1,5–2,0 г/сут; II группа (40 чел.) получала монотерапию метформинном 2,0 г/сут; до исследования пациенты данной группы находились на диетотерапии. Исходно и через 6 месяцев оценивали уровень ГН (гликемии натощак), ППГ (постпрандиальной гликемии), HbA_{1c} (гликированный гемоглобин), вес, ИМТ (индекс массы тела), ОТ (окружность талии), ОТ/ОБ (окружность талии/окружность бедер), липидный профиль, уровни инсулина, проинсулина, лептина, адипонектина, НОМА IR (индекс инсулинорезистентности), НОМА-β (индекс функциональной активности β-клеток поджелудочной железы). Проводилось МРТ висцерального жира.

Результаты. Через 6 месяцев в обеих группах выявлена достоверная положительная динамика ГН, ППГ и HbA_{1c} . В I группе HbA_{1c} снизился на 18,52% ($p < 0,01$) по сравнению с исходным, во II группе на 8,17% ($p < 0,01$). Уровни ГН и ППГ в I группе снизились в среднем на 21% ($p < 0,01$) и 26,35% ($p < 0,001$) соответственно, во II группе на 1,45% ($p > 0,05$) и 5,31% ($p < 0,05$). НОМА-β увеличился в I группе на 33% ($p < 0,001$), во II группе на 11% ($p > 0,05$). Уровень адипонектина в I группе увеличился на 27,06% ($p < 0,001$), во II группе на 7,16% ($p < 0,001$). Лептин в I группе снизился на 30,47% ($p < 0,001$), во II группе на 5,41% ($p < 0,001$). В I группе отмечалось уменьшение площади висцерального жира на 7,52% ($p < 0,001$) по данным МРТ, во II группе на 1,76% ($p < 0,001$), в то время как в динамике площади подкожного жира достоверной динамики между группами нет.

Выводы. На фоне комбинированной терапии ситаглиптином и метформинном, по сравнению с монотерапией метформинном, получены более выраженные важные негликемические эффекты в виде уменьшения депо висцерального жира, повышения адипонектина и снижения лептина.

Ключевые слова: ситаглиптин; висцеральный жир; жировой обмен; сахарный диабет 2 типа

The role of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in fat metabolism in patients with type 2 diabetes and obesity

Ametov A.S., Gusenbekova D.G.

Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russian Federation

Objective. To evaluate the influence of combined therapy of sitagliptin and metformin on fat metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus.

Methods. The study included 82 patients (age, 55.3±9.1 years) with obesity and lipid metabolism disorders. None of the patients had reached their target glycated haemoglobin levels after metformin and diet therapy. Patients in group 1 (n=42) received 1.5–2-g metformin daily before the study and were switched to a formulation of 100-mg sitagliptin and 2-g metformin once a day. Patients in group 2 (n=40) were on a diet therapy before inclusion and were started on 2-g metformin/day. The following were evaluated at baseline and after 6 months of therapy: fasting glucose levels, postprandial glucose levels, glycated haemoglobin, weight, body mass index, waist circumference and lipid profile; insulin, proinsulin, leptin and adiponectin levels; insulin resistance using the homeostatic model assessment (НОМА) of β-cell function (НОМА-β) and insulin resistance (НОМА-IR). In addition, magnetic resonance imaging was performed to assess the amount of visceral fat for the total cohort.

Results. After 6 months, glycated haemoglobin decreased by 18.52% ($p < 0.001$) in group 1 and by 8.17% ($p < 0.001$) in group 2. Fasting plasma glucose and postprandial glucose levels in group 1 were reduced by 21% ($p < 0.001$) and 26.35% ($p < 0.001$), respectively; the corresponding reductions in group 2 were 1.45% ($p > 0.05$) and 5.31% ($p < 0.05$), respectively. НОМА-β increased by 33% in group 1 ($p < 0.001$) and by 11% in group 2 ($p > 0.05$). Adiponectin levels increased by 27.06% ($p < 0.001$) in group 1 and by 7.16% in group 2 ($p < 0.001$). Leptin levels were reduced by 30.47% ($p < 0.001$) in group 1 and by 5.41% in group 2 ($p < 0.001$). Magnetic resonance imaging showed a 7.52% reduction in visceral fat for group 1 ($p < 0.001$) and a 1.76% reduction for group 2 ($p < 0.01$). The comparison of subcutaneous fat dynamics did not show statistically significant differences between the groups.

Conclusion. *Compared with metformin monotherapy, sitagliptin and metformin combination therapy had a prominent effect on non-glycaemic parameters, with more marked decreases in visceral fat and leptin and increases in adiponectin levels.*

Keywords: *sitagliptin; visceral fat; fat metabolism; type 2 diabetes*

DOI: 10.14341/DM2015385-92

Сахарный диабет 2 типа (СД2) является хроническим прогрессирующим заболеванием, которое возникает в результате сложного патофизиологического процесса, включающего развитие инсулинорезистентности, снижение секреции инсулина и увеличение образования глюкозы в печени [1]. Большое внимание в последние годы уделяется изучению роли жировой ткани в развитии инсулинорезистентности, которая может быть следствием липотоксических эффектов жирных кислот и дисбаланса адипокинов [2]. Среди адипоцитокинов, влияющих на развитие признаков метаболического синдрома, наиболее изучены в настоящее время адипонектин, лептин, фактор некроза опухолей- α [3].

В исследовании Henrike Sell и др. сообщается об идентификации дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) в качестве нового адипокина, который может быть связующим звеном между увеличением массы жировой ткани и ассоциированными с ожирением заболеваниями [4]. Полученные в исследовании данные свидетельствуют, что экспрессия и секреция ДПП-4 выше у пациентов с СД2, ожирением и метаболическим синдромом и способствует развитию инсулинорезистентности адипоцитов и клеток скелетной мускулатуры. Избыточная экспрессия ДПП-4 в висцеральной жировой ткани может быть маркером воспаления жировой ткани, которое, как известно, связано с резистентностью к инсулину.

Кроме того, исследования на животных показали, что ингибирование ДПП-4 предотвращает в жировой ткани развитие воспаления и нарушения толерантности к глюкозе, вызванные ожирением.

В связи с вышеизложенным, целесообразным при сочетании СД2 и висцерального ожирения является одновременное фармакологическое воздействие на оба звена заболевания. Необходимы дальнейшие исследования для изучения роли ДПП-4 в жировой ткани и определения способности ингибиторов ДПП-4 повышать эффективность терапии у больных висцеральным ожирением, для которых свойственна высокая экспрессия и концентрация циркулирующей ДПП-4.

Согласно принятым в большинстве стран мира консенсусам и стандартам по ведению пациентов с СД2, препаратом первого выбора остается метформин [5]. Преимуществами этого препарата являются антигипергликемическая эффективность, снижение веса и инсулинорезистентности, а также положительная роль в отношении онкологических заболеваний. Однако из-за прогрессирования инсулинорезистентности, а также снижения секреции инсулина, а также сочетания их, возникает необходимость интенсификации терапии.

Согласно консенсусу «Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD), 2015» ингибиторы ДПП-4 являются наиболее перспективным терапевтическим подходом в выборе препаратов первой и второй линии терапии [6].

Ситаглиптин является мощным высокоселективным первым (зарегистрирован FDA в 2007 г.) представителем класса ингибиторов ДПП-4 (иДПП-4). Имеет биодоступность 87% и период полураспада от 10 до 12 ч [7]. Селективность имеет важное клиническое значение, так как наряду с блокадой ДПП-4 происходит блокирование ферментов, сходных по строению с ДПП-4, – дипептидилпептидаз других типов. В результате его действия происходит глюкозозависимое увеличение синтеза и секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы и снижение секреции глюкагона α -клетками поджелудочной железы [8]. Терапия иДПП-4 имеет также положительные негликемические эффекты, о чем свидетельствуют продолжающиеся и уже проведенные рандомизированные клинические исследования (РКИ). В их числе: отсутствие влияния на массу тела, положительное влияние на липидный профиль, АД, а также противовоспалительное действие [9]. Изучено использование ситаглиптина в виде монотерапии, в комбинации с метформином, при двойных и тройных комбинациях сахароснижающих препаратов, в комбинации с инсулином [1, 10].

Цель

Оценить влияние комбинированной терапии ситаглиптином и метформином на показатели жирового обмена у пациентов с СД2 и избыточной массой тела.

Протокол исследования был одобрен экспертной комиссией терапевтического факультета ГБОУ «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России по вопросам медицинской этики 14.11.2013 г. (протокол №8 от 14.11.2013 г.).

Материалы и методы

В исследование включено 82 пациента с СД2, не достигшие целевых уровней HbA_{1c} на монотерапии метформином и диетотерапии, с избыточной массой тела различной степени выраженности, дислипидемией, не принимающие статины. Средний возраст пациентов $55,3 \pm 9,1$ лет. I группу составили 42 пациента с СД2 и избыточным весом, на комбинированной терапии метформин 2000 мг/сут + ситаглиптин 100 мг/сут. До включения

Таблица 1

Характеристика групп по основным параметрам

Параметры	Группа 1	Группа 2	P между группами
Всего больных, абс. (%)	42 (100)	40 (100)	-
Мужчины, абс. (%)	10 (23,8)	8 (20)	-
Женщины, абс. (%)	32 (76,1)	32 (80)	-
Средний возраст, годы	55,3±9,1	56,1±5,4	>0,05
Длительность СД2, годы	2,4±2,0	2,4±1,5	>0,05
Гликемия натощак, ммоль/л	9,7±2,79	9,6±2,1	>0,05
Постприандиальная гликемия, ммоль/л	11,01±3,19	9,45±1,96	<0,05
HbA _{1c} %	8,3±1,66	8,35±1,7	>0,05
Общий холестерин, ммоль/л	6,85±0,95	7,11±6,39	>0,05
Адипонектин, мкг/мл	7,63±2,56	7,41±2,43	>0,05
Лептин, нг/мл	23,87±13,43	23,87±9,61	>0,05
ИМТ, кг/м ²	34,78±4,87	35,45±4,3	>0,05
ПВЖ (площадь висцерального жира, L4), см ²	300,73±80,88	334,62±70,55	>0,05
ППЖ (площадь подкожного жира, L4), см ²	375,88±91,55	431,25±54,13	>0,05
Проинсулин, пмоль/л	9,66±10,49	10,02±12,65	>0,05
Инсулин, мкЕд/мл	14,24±9,3	14,72±8,51	>0,05
С-пептид, нг/мл	3,3±1,6	3,2±1,7	>0,05
НОМА-β	40,63±25,99	57,05±35,43	>0,05
НОМА-IR	5,85±4,15	6,32±5,0	>0,05

в исследование пациенты данной группы получали монотерапию метформином в дозе 1500–2000 мг/сут. II группу составили 40 пациентов на монотерапии метформином в дозе 2000 мг/сут. До включения в исследование пациенты находились на диетотерапии.

Все пациенты имели избыточную массу тела и ожирение. Краткая характеристика групп по основным параметрам представлена в таблице 1.

После формирования сопоставимых клинических групп всем пациентам проведено клиничко-инструментальное, а также лабораторное обследование.

Методы обследования включали сбор анамнеза, измерение антропометрических показателей (рост, масса тела, окружность талии, окружность бедер и их соотношение).

Для оценки углеводного обмена определяли уровень гликемии в плазме крови натощак (ГН), постприандиальную гликемию (ППГ), уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}).

Для изучения жирового и липидного обменов определяли концентрации лептина, адипонектина, общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), аполипопротеина β (апо-β-белок).

Количество и характер распределения жировой ткани оценивали методом магнитно-резонансной томографии (МРТ) висцерального жира на уровне L4. Площадь висцерального жира (ПВЖ) ≥130 см², соотношение ПВЖ/ППЖ (площадь подкожного жира) >0,4 свидетельствовали о наличии висцерального ожирения.

Инсулинорезистентность и функциональную активность β-клеток определяли с использованием индексов НОМА-IR и НОМА-β. Функциональную активность

β-клеток оценивали по формуле Matthews D.R. с соавт. (1985 г.):

$$\text{НОМА-}\beta = (20 \times \text{ИРИ}(\text{мкЕд/мл})) / (\text{Гликемия натощак}(\text{ммоль/л}) - 3,5).$$

Выраженность инсулинорезистентности определяли с помощью индекса НОМА-IR, предложенного Matthews D.R. с соавт. (1985 г.).

$$\text{НОМА-IR} = (\text{Гликемия натощак}(\text{ммоль/л}) \times \text{ИРИ}(\text{мкЕд/мл})) / 22,5.$$

Показатель индекса НОМА-IR <2,77 считали нормальным. ИРИ – иммунореактивный инсулин.

Биохимическое исследование крови проводили на автоматических анализаторах Advia 1800 фирмы Bayer (Германия) и Olympus AU 2700 фирмы Beckman Coulter (США).

Уровень гликированного гемоглобина определяли методом капиллярного электрофореза на аппарате Capillaris 2 фирмы Sebia (Франция).

Исследование содержания адипонектина проводилось методом ИФА (иммуноферментный метод) с тест-системами Bio Vendor (Германия).

Уровень лептина, проинсулина оценивали с использованием наборов DRG для иммуноферментного анализа на анализаторе Multiscan Labsystems (Финляндия).

Уровень инсулина в сыворотке венозной крови – методом хемилюминесцентного иммуноанализа на автоматическом приборе Architect i2000 (Abbot, США).

Уровень С-пептида определяли в сыворотке венозной крови методом хемилюминесцентного иммуноанализа на автоматическом анализаторе Immulite 2000 (Siemens, США).

Для оценки липидного профиля определяли уровни общего холестерина (ХС), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), триглицеридов

Сахарный диабет. 2015;18(3):85-92

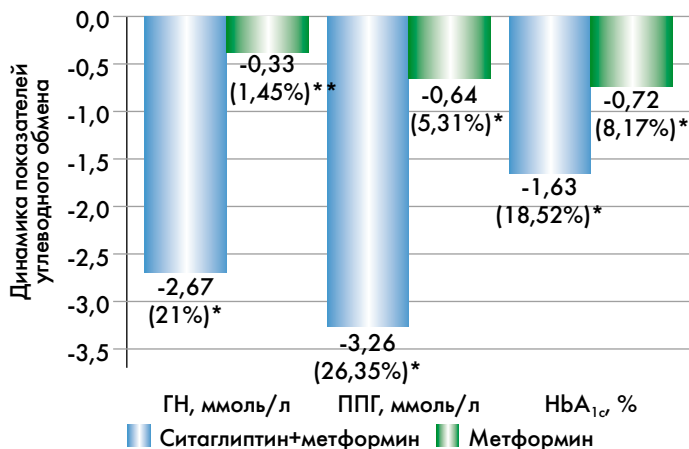


Рис. 1. Динамика показателей углеводного обмена: *p < 0,05; **p > 0,05.

(ТГ) в сыворотке крови, после 12-часового голодания ферментативным колориметрическим методом на автоматических анализаторах Advia 1800.

Аполипопротеин β (апо-β-белок) определяли методом иммунотурбидиметрии на автоматическом анализаторе Olympus AU 400, фирмы Beckman Coulter (США).

До включения в исследование пациенты подписали информированное согласие, прошли обучение в школе диабета, были обеспечены средствами самоконтроля, дневниками самоконтроля.

Статистический анализ данных проводился с использованием пакета программ Statistica 8. Для оценки различия показателей до и после лечения использовался критерий Уилкоксона. Различие динамики в целевой и контрольной группе определялось тестом U-критерия Манна–Уитни. Парные взаимосвязи показателей определялись коэффициентом ранговой корреляции Спирмена. Для проверки статистических гипотез о виде распределения был применен критерий Шапиро–Уилкса. Величину уровня значимости p принимали равной 0,05.

Результаты

Углеводный обмен

Через 24 недели в I группе наблюдалось достоверное снижение всех параметров углеводного обмена. Уровень ГН в I группе снизился в среднем на 2,67±2,37 ммоль/л (21%), p < 0,001, во II группе снижение ГН не достигло статистической значимости, отмечено снижение в среднем на 0,33±1,6 ммоль/л (1,45%), p > 0,05. ППГ снизилась в I группе в среднем на 3,26±2,54 ммоль/л (26,35%), p < 0,001, во II группе в среднем на 0,64±1,2 ммоль/л (5,31%), p < 0,05. Уровень HbA_{1c} снизился в I группе в среднем на 1,63±1,31% (18,52%), p < 0,001, во II группе – в среднем на 0,72±0,47% (8,17%), p < 0,001 (рис. 1).

Антропометрические показатели

Через 24 недели терапии в обеих группах отмечалось достоверное снижение всех антропометрических показателей, однако более выраженные статистически значимые различия наблюдались в I группе. ИМТ сни-

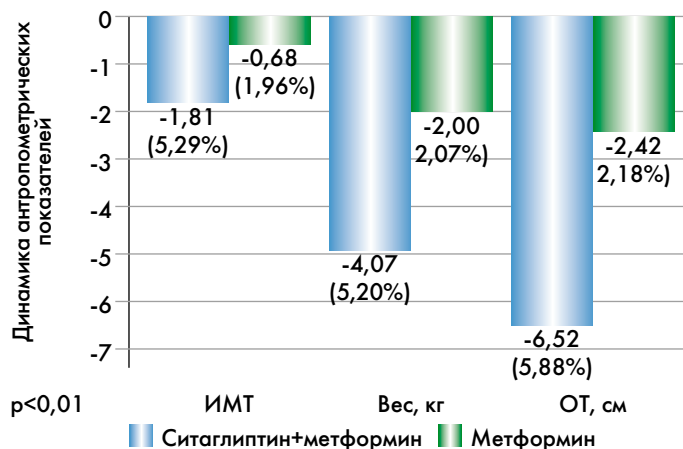


Рис. 2. Динамика антропометрических показателей.

зился в среднем в I группе на 1,81±1,33 (5,29%), p < 0,001, во II группе на 0,68±0,35 (1,96%), p < 0,001. Масса тела в I группе в среднем снизилась на 4,97±3,22 кг (5,2%), p < 0,001, во II группе на 2±0,94 кг (2,07%), p < 0,001. ОТ уменьшилась в I группе в среднем на 6,52±4,71 см (5,88%), p < 0,001; во II группе в среднем на 2,42±1,06 (2,18%), p < 0,001. Соответственно соотношение окружности талии/окружности бедер в I группе уменьшилось с 0,95±0,06 до 0,91±0,05 (3,28%), p < 0,001, во II группе с 0,94±0,03 до 0,93±0,03 (0,98%), p < 0,001 (рис. 2).

Уменьшение ОТ, а также соотношения ОТ/ОБ указывает на снижение количества висцерального жира, а значит, предполагает снижение инсулинорезистентности и гиперинсулинемии – основы метаболического синдрома.

Подкожный и висцеральный жир

С помощью МРТ висцерального жира подтверждено благоприятное перераспределение жира, за счет уменьшения ПВЖ в I группе, в среднем на 20,62±13,54 см² (7,52%), p < 0,001. Во II группе, на монотерапии метформином площадь ПВЖ уменьшилась в среднем на 5,77±3,75 см² (1,76%), p < 0,001. ППЖ в I группе уменьшилась в среднем на 4,51±14,43 см² (1,69%), p < 0,05; во II группе на 1,95±1,05 см² (0,46%), p < 0,05. В динамике ППЖ отмечалась достоверная положительная динамика в обеих

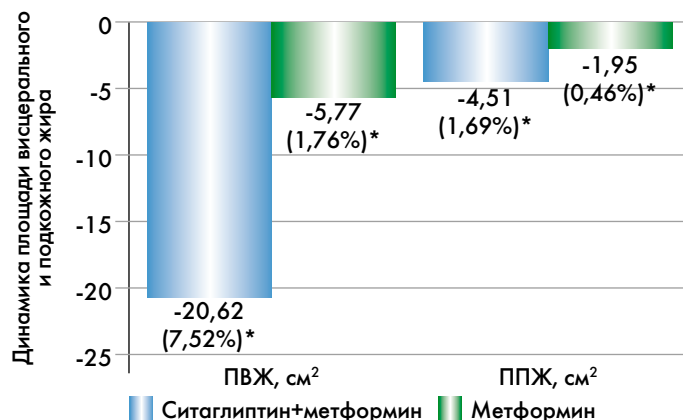


Рис. 3. Динамика площади висцерального и подкожного жира по данным МРТ: **p > 0,05; *p < 0,05.

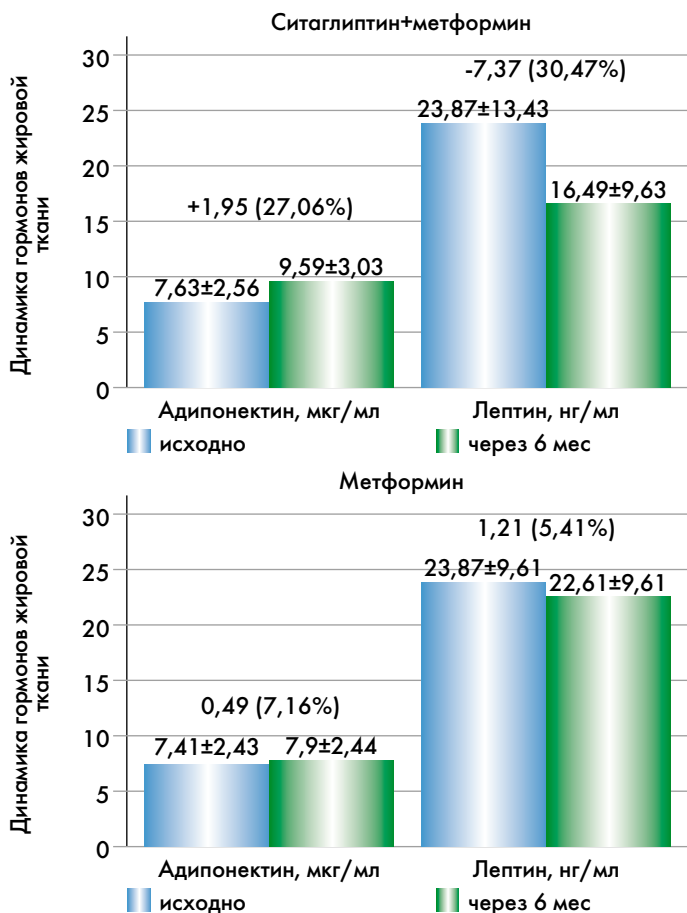


Рис. 4. Динамика гормонов жировой ткани.

группах, однако статистически значимых различий между группами не выявлено (рис. 3). Соотношение ПВЖ/ППЖ достоверно уменьшилось в I группе на $0,18 \pm 0,24$ (15,26%), $p < 0,001$; во II группе на $0,008 \pm 0,008$ (1,14%), $p < 0,001$, что также свидетельствует о более выраженном уменьшении висцерального жира в I группе.

Гормоны жировой ткани

Уменьшение ПВЖ, а также положительная динамика антропометрических показателей происходили на фоне изменения секреции гормонов жировой ткани.

На фоне терапии ситаглиптином и метформином отмечалось более выраженное снижение среднего уровня

лептина с $23,87 \pm 13,43$ до $16,49 \pm 9,63$ нг/мл (30,47%), $p < 0,001$, в то время как на монотерапии метформином средний уровень лептина снизился с $23,87 \pm 9,61$ до $22,66 \pm 9,61$ нг/мл (5,41%), $p < 0,001$.

В исследовании отмечена динамика еще одного адипокина – адипонектина, играющего важную роль в метаболизме глюкозы и липидов [11]. Исходно уровень адипонектина в обеих группах был ниже референсных значений. Через 6 месяцев терапии выявлено более выраженное повышение уровня адипонектина с $7,63 \pm 2,56$ до $9,59 \pm 3,03$ мкг/мл – $1,95 \pm 1,56$ (27,06%), $p < 0,001$ в I группе, по сравнению со II группой, где увеличение произошло с $7,41 \pm 2,43$ до $7,9 \pm 2,44$ мкг/мл ($0,49 \pm 0,26$), (7,16%), $p < 0,001$. Известно, что секреция этого гормона снижена при СД2, а ее восстановление сопровождается улучшением показателей углеводного обмена при СД, снижением атерогенеза и замедлением прогрессирования сосудистых осложнений диабета [12].

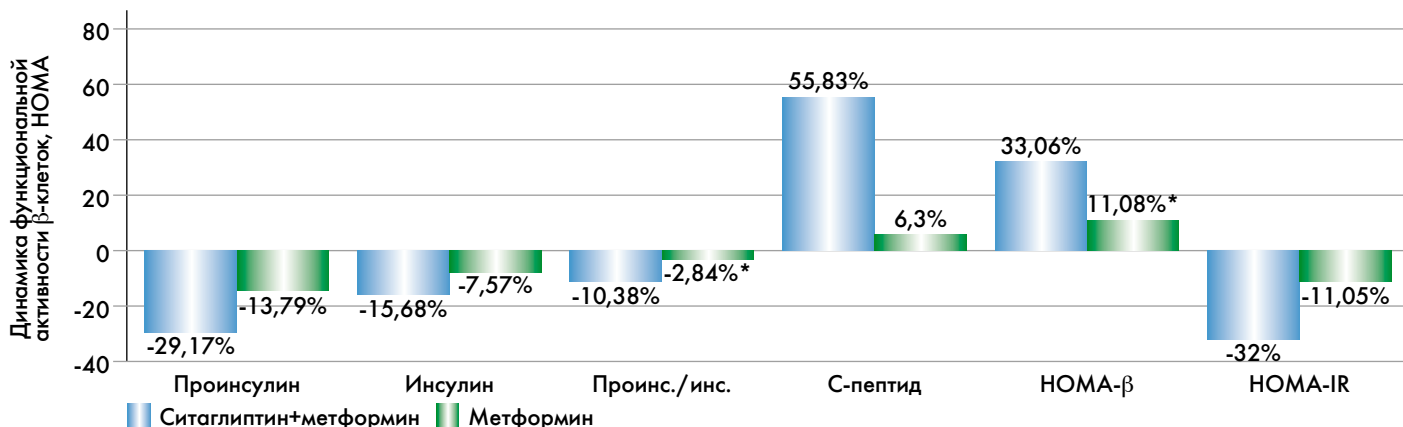
Динамика гормонов жировой ткани представлена на рис. 4.

Липидный профиль

При анализе липидного профиля отмечалась достоверная положительная динамика в обеих группах ОХ, ЛПВП, апо-β-белка, различия между группами отмечались только в динамике ЛПНП и ТГ; ЛПНП в I группе снизились на $0,78 \pm 0,5$ ммоль/л (17,43%), $p < 0,001$, во II группе на $0,37 \pm 0,17$ ммоль/л (9,63%), $p < 0,001$; в I группе ТГ снизились на $1,33 \pm 1,16$ ммоль/л (28,15%), $p < 0,001$, во II группе на $0,63 \pm 0,39$ ммоль/л (15,19%), $p < 0,001$.

Функциональная активность β-клеток и НОМА-IR

Определенный научно-практический интерес представляют данные анализа состояния функции β-клеток поджелудочной железы. Так, в группе комбинированной терапии ситаглиптином и метформином отмечалось достоверное увеличение индекса НОМА-β в среднем на $23,4 \pm 22,6$ усл. ед. (33,06%), $p < 0,0001$, в отличие от группы, получавшей монотерапию метформином, где повышение данного показателя не достигло статистической значимости и составило, в среднем, $4,86 \pm 1,63$ усл. ед. (11,08%), $p > 0,05$.

Рис. 5. Динамика функциональной активности β-клеток, НОМА IR. * $p > 0,05$ (недостоверная динамика).

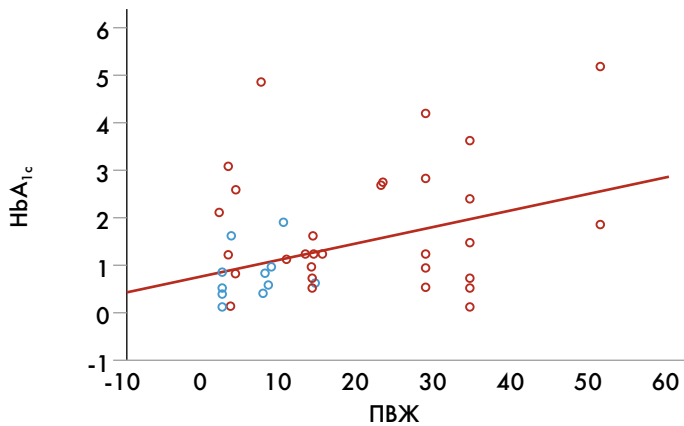


Рис. 6. Корреляционная зависимость динамики ПВЖ и HbA_{1c} .

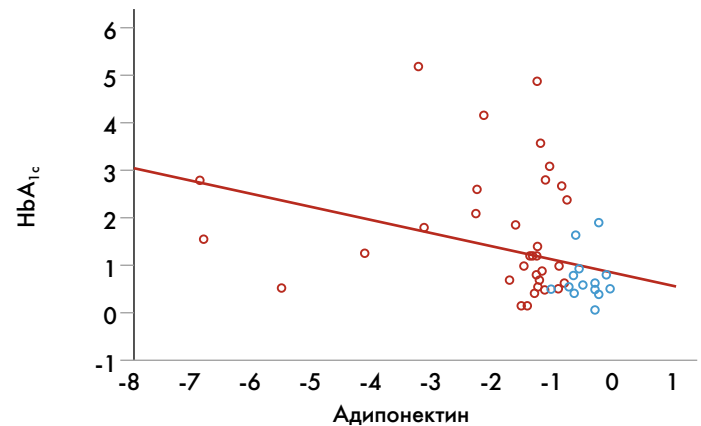


Рис. 8. Корреляционная зависимость между динамикой адипонектина и HbA_{1c} .

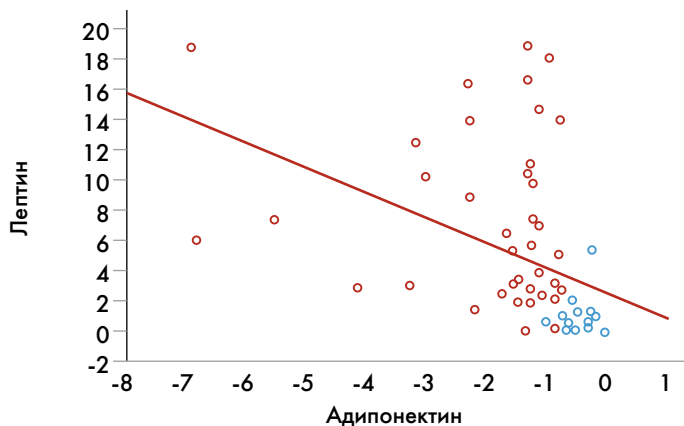


Рис. 7. Корреляционная зависимость между динамикой лептина и адипонектина.

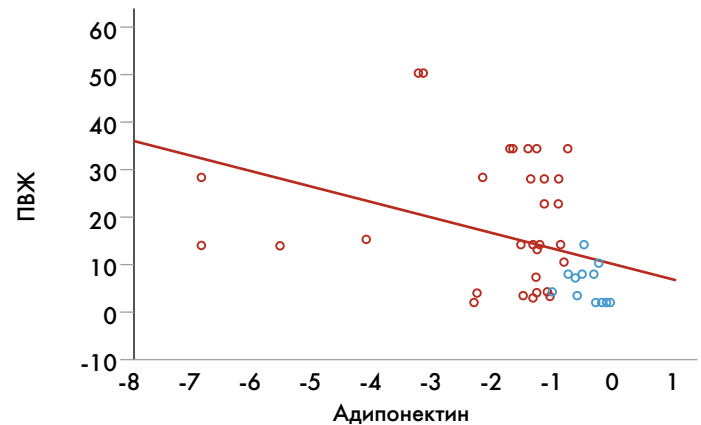


Рис. 9. Корреляционная зависимость между динамикой ПВЖ и адипонектина.

Кроме того, в работе получено статистически значимое снижение уровня базального инсулина в обеих группах. Так, на фоне терапии ситаглиптином в сочетании с метформином уровень инсулина снизился в среднем на $3,45 \pm 5,26$ мкЕд/мл (15,68%), $p < 0,001$, а при использовании монотерапии метформином снижение базального инсулина составило в среднем $1,63 \pm 2,17$ мкЕд/мл (7,57%), $p < 0,001$. До лечения в обеих группах отмечалось повышение уровня проинсулина, через 6 месяцев терапии мы получили достоверное снижение уровня проинсулина в I группе (ситаглиптин+метформин) в среднем на $2,93 \pm 3,02$ пмоль/л (29,17%), $p < 0,001$, во II группе (метформин) на $1,26 \pm 1,1$ пмоль/л (13,79%), $p < 0,001$.

Соотношение проинсулин/инсулин повышается при снижении функциональной активности β -клеток и является маркером более выраженного апоптоза β -клеток поджелудочной железы. Установлено, что на фоне терапии ситаглиптином в комбинации с метформином отмечалось достоверное уменьшение соотношения проинсулин/инсулин на $0,19 \pm 0,79$ (10,38%), $p < 0,05$, в то время как в группе монотерапии метформином уменьшение данного соотношения было недостоверным, на $0,03 \pm 0,2$ (2,84%), $p > 0,05$ (рис. 5). Это следует рассматривать как положительное влияние ситаглиптина на функцию β -клеток поджелудочной железы в долгосрочном плане.

Важно отметить, что уровень С-пептида на фоне комбинированной терапии увеличился на $1,42 \pm 1,62$ нг/мл

(55,83%), $p < 0,0001$, в то время как в группе монотерапии метформином – в среднем на $0,16 \pm 0,13$ нг/мл (6,3%), ($p < 0,05$), что может быть следствием снижения глюкозо- и липотоксичности, а также следствием непосредственного влияния ситаглиптина на функцию β -клеток поджелудочной железы.

НОМА-IR снизился достоверно в обеих группах, но статистически значимых различий в динамике между группами не отмечено. В I группе уменьшился на $2,36 \pm 2,49$ усл.ед. (32%), $p < 0,0001$, во II группе – на $2,10 \pm 2,52$ усл.ед. (11,05%), $p < 0,0001$. Снижение индекса инсулинорезистентности свидетельствует об улучшении утилизации глюкозы на периферии.

При корреляционном анализе показателей выявлена корреляционная зависимость между динамикой площади висцерального жира на уровне L4 с динамикой веса ($r=0,58$; $p < 0,05$), динамикой ИМТ ($r=0,58$; $p < 0,05$), ОТ ($r=0,55$; $p < 0,05$), соотношением ОТ/ОБ ($r=0,49$; $p < 0,05$), динамикой лептина ($r=0,33$; $p < 0,05$), адипонектина ($r=-0,54$; $p < 0,05$), динамикой HbA_{1c} ($r=0,34$; $p < 0,05$), а также выявлена корреляционная зависимость динамики адипонектина с динамикой HbA_{1c} ($r=-0,39$; $p < 0,05$); весом ($r=-0,75$; $p < 0,05$); ОТ ($r=-0,62$; $p < 0,05$); ОТ/ОБ ($r=-0,34$; $p < 0,05$); динамики лептина с HbA_{1c} ($r=0,32$; $p < 0,05$), весом ($r=0,45$; $p < 0,05$), ОТ ($r=0,43$; $p < 0,05$), ОТ/ОБ ($r=0,29$; $p < 0,05$), ППЖ ($r=0,41$; $p < 0,05$) (рис. 6–9).

Сравнительная характеристика основных параметров в зависимости от вида терапии

Параметры	Группа 1, ситаглиптин+метформин		Группа 2, метформин		Р между группами
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
НbA _{1c} , %	8,3±1,66	6,66±1,24	8,35±1,75	7,62±1,39	<0,001
ИМТ, кг/м ²	34,78±4,87	32,96±5,04	35,45±4,3	34,76±4,33	<0,001
Адипонектин, мкг/мл	7,63±2,56	9,59±3,03	7,41±2,43	7,9±2,44	<0,001
Лептин, нг/мл	23,87±13,43	16,49±9,63	23,87±9,61	22,66±9,61	<0,001
ПВЖ, см ²	300,73±80,88	280,11±84,16	334,62±70,55	328,85±70,4	<0,001
ППЖ, см ²	375,88±91,55	371,37±98,04	431,25±54,13	429,3±54,52	>0,05
ЛПНП, ммоль/л	4,31±0,73	3,53±0,58	3,89±0,61	3,51±0,61	<0,001
ТГ, ммоль/л	4,28±2,4	2,95±1,73	4,31±2,04	3,68±1,86	<0,05
НОМА-IR	5,85±4,15	3,49±2,44	6,32±5,0	4,32±2,77	>0,05
НОМА-β	40,63±25,99	64,04±29,01	57,05±35,43	61,91±30,82	<0,005

Таким образом, как видно из корреляционно-регрессионного анализа, дополнительный терапевтический эффект в отношении гликемического контроля у больных СД2 и ожирением связан с уменьшением количества висцерального жира, изменением секреции гормонов жировой ткани.

Обсуждение

В исследовании изучено влияние ситаглиптина в комбинации с метформином и монотерапии метформином на углеводный и жировой обмены у пациентов, нуждавшихся в интенсификации терапии. Согласно полученным данным, через 24 недели положительная динамика НbA_{1c} сопровождалась достоверным снижением средних значений гликемии натощак и постпрандиальной гликемии в I группе, в то время как во II группе (на монотерапии метформином) снижение уровня гликемии не достигло статистической достоверности.

Важным преимуществом в нашем исследовании явилось то, что, несмотря на распространенное мнение о нейтральном влиянии ингибиторов ДПП-4 на вес, мы показали, что при добавлении ситаглиптина к метформину наблюдалось более выраженное снижение массы ИМТ, уменьшение депо висцерального жира, по сравнению с группой пациентов, где использовалась монотерапия метформином. Какой «чистый» вклад сочетания ингибитора ДПП-4 + метформин, а какой – изменение стиля жизни в обеих группах, – определить в данной работе невозможно, поэтому требуются дальнейшие проспективные исследования с количественным учетом энергозатрат.

Особый интерес представляло изучение адипокинового статуса, а именно лептина и адипонектина.

Основной функцией лептина является осуществление информационной связи между адипоцитами и головным мозгом [13]. Секреция лептина положительно коррелирует с количеством жировой ткани, что также было показано в нашей работе. Помимо анорексигенного эффекта в регуляции пищевого поведения, лептин стимулирует и потребление энергии. В условиях повышенного поступления энергии, превышающего потребности организма, происходит повышение уровня лептина, которое препятствует дальнейшему потреблению пищи и повы-

шает расход энергии, что приводит к возникновению отрицательного энергетического баланса и восстановлению энергетического баланса. Большинство пациентов, страдающих ожирением, имеют высокий уровень лептина, однако это не приводит к снижению массы тела, подтверждая тот факт, что у больных с ожирением может развиваться резистентность к воздействию лептина. Нарушение действия лептина при ожирении может быть ведущим фактором в развитии инсулинорезистентности и нарушении метаболизма жира и глюкозы.

В нашей работе, на фоне комбинированной терапии ситаглиптином и метформином наблюдалось снижение уровня лептина на 30,47%, а в группе монотерапии метформином – на 5,41%.

В исследовании в обеих группах исходно уровень адипонектина был ниже референсных значений. Через 24 недели терапии в группе, получавшей комбинацию ситаглиптина с метформином, содержание адипонектина в крови увеличилось на 27,06%, а в группе, получавшей монотерапию метформином, – на 7,16%. Адипонектин может являться дополнительной мишенью терапевтического воздействия, благодаря его действию на снижение инсулинорезистентности, которая свойственна больным СД2 и избыточным весом, а также благодаря его противовоспалительным, антидиабетическим и антисклеротическим эффектам.

Корреляционный анализ показал взаимосвязь гликемического контроля у больных СД2 и ожирением, с уменьшением количества висцерального жира, восстановлением секреции гормонов жировой ткани.

Кроме того, в исследовании показано достоверное улучшение функциональной активности β-клеток поджелудочной железы на фоне комбинированной терапии ситаглиптином и метформином, что подтверждалось повышением индекса НОМА-β, уменьшением соотношения проинсулин/инсулин, в отличие от монотерапии метформином, где изменение данных показателей не достигло статистической значимости.

Выводы

1. В результате интенсификации терапии путем добавления ситаглиптина к метформину, у больных

СД2 и ожирением, по сравнению с монотерапией метформином, получены более выраженные, важные негликемические эффекты в виде уменьшения депо висцерального жира, повышения концентрации адипонектина и снижения концентрации лептина, что является ведущим патогенетическим механизмом улучшения гликемического контроля.

- Использование комбинированной терапии ситаглиптином и метформином у больных СД2 и ожирением привело к улучшению функциональной активности β -клеток поджелудочной железы, в виде повышения индекса НОМА- β и уменьшения соотношения проинсулин/инсулин.

Заключение

Наше исследование продемонстрировало важную роль коррекции нарушений жирового обмена в улучшении гликемического контроля у больных СД2 и ожирением. Регрессия висцерального жира по результатам МРТ сопровождалась восстановлением уровней гормо-

нов-адипокинов, что привело к улучшению показателей углеводного и жирового обменов. Вопреки распространенному мнению, ситаглиптин рассматривается нами как препарат, способствующий снижению веса. Работа демонстрирует, что в конечном итоге уменьшение депо висцерального жира играет ключевую роль в коррекции нарушений углеводного обмена. Показатели липидного профиля и гликемического контроля значительно улучшаются по мере патогенетического воздействия на массу тела пациента, а также структуру его жировой ткани. Восстановление таких показателей, как НОМА-IR и НОМА- β доказывают возможность обратимости заболевания.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование проведено на личные средства авторского коллектива.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанных с изложенными в статье данными.

Список литературы

- Derosa G, Carbone A, Franzetti I. Effects of a combination of sitagliptin plus metformin vs metformin monotherapy on glycemic control, β -cell function and insulin resistance in type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract.* 2012;98(1):51-60. doi: 10.1016/j.diabres.2012.05.022
- Unger RH. Diseases of liporegulation: new perspective on obesity and related disorders. *FASEB J.* 2001;15(2):312-21. doi: 10.1096/fj.00-0590
- Бутрова С.А. Метаболический синдром. В кн: Ожирение. Под редакцией Дедова И.И., Мельниченко Г.А. – М.: 2004. [Butrova SA. Metabolic syndrome. In: *Obesity*. Ed by Dedov I.I., Melnichenko G.A. Moscow; 2004. (In Russ)]
- Sell H, Bluher M, Kloting N, et al. Adipose Dipeptidyl Peptidase-4 and Obesity: Correlation with insulin resistance and depot-specific release from adipose tissue in vivo and in vitro. *Diabetes Care.* 2013;36(12):4083-4090. doi: 10.2337/dc13-0496
- Анциферов М.Б., Аметов А.С. Инновационная сахароснижающая терапия: новая стратегия для старой проблемы. // Фарматека. – 2013. – Т. 258. – №5 – С. 1-9. [Antsiferov MB, Ametov AS. Innovative diabetic drugs: a new strategy for an old problem. *Farmateka.* 2013;258(5):1-9. (In Russ)].
- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centred approach. Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia.* 2015;58(3):429-442. doi: 10.1007/s00125-014-3460-0
- St Onge EL, Miller S, Clements E. Sitagliptin/Metformin (Janumet) as combination therapy in the treatment of type-2 diabetes mellitus. *P T.* 2012;37(12):699-708.
- Дедов И.И., Шестакова М.В. Инкретины: новая веха в лечении СД 2 типа. – М.: 2010. [Dedov II, Shestakova MV. *Incretin: a new milestone in the treatment of type 2 diabetes.* Moscow; 2010. (In Russ.)]
- van Genugten RE, Möller-Goede DL, van Raalte DH, et al. Extra-pancreatic effects of incretin-based therapies: potential benefit for cardiovascular-risk management in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2013;15(7):593-606. doi: 10.1111/dom.12050
- Aschner P, Chan J, Owens DR, et al. Insulin glargine versus sitagliptin in insulin-naïve patients with type 2 diabetes mellitus uncontrolled on metformin (EASIE): a multicentre, randomised open-label trial. *Lancet.* 2012;379(9833):2262-2269. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60439-5.
- Ametov A, Gusenbekova D. The influence of DPP-4 inhibitors on fat metabolism in type 2 diabetes patients. EASD 2014. ePoster #927. Available from: <http://www.easdvirtualmeeting.org/resourcegroups>
- Клебанова Е.М., Балаболкин М.И. Гормоны жировой ткани и их роль в патогенезе сахарного диабета 2 типа. // Лечащий врач. – 2010. – №11 – С. 27. [Klebanova EM, Balabolkin MI. Hormones of adipose tissue and their role in the pathogenesis of diabetes mellitus type 2. *Lechashchii vrach.* 2010;(11):27. (In Russ)].
- Аметов А.С. Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения. Т. 2. 3-е издание. – М.: 2015. [Ametov AS. *Diabetes type 2. Problems and solutions.* Vol. 2. 3rd ed. Moscow; 2015. (In Russ.)].

Аметов Александр Сергеевич

д.м.н., проф., зав. кафедрой эндокринологии и диабетологии ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования, Москва, Российская Федерация

Гусенбекова Динара Гаджимагомедовна

аспирант кафедры эндокринологии и диабетологии, ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования, Москва, Российская Федерация

E-mail: drdinara@yandex.ru