



<sup>1</sup> Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования

<sup>2</sup> Центральная клиническая больница гражданской авиации

<sup>3</sup> Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи

## Влияние ингибитора дипептидилпептидазы 4 на жировой обмен как один из основных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний: промежуточные данные

П.К. Ахмедова<sup>1</sup>, Н.А. Черникова, к.м.н.<sup>1,2</sup>, Т.Н. Короткова, к.м.н.<sup>3</sup>, А.С. Аметов, д.м.н., проф.<sup>1</sup>

Адрес для переписки: Патимат Камильевна Ахмедова, patimat\_akhmedova\_96@inbox.ru

Для цитирования: Ахмедова П.К., Черникова Н.А., Короткова Т.Н., Аметов А.С. Влияние ингибитора дипептидилпептидазы 4 на жировой обмен как один из основных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний: промежуточные данные. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (46): 22–29.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-46-22-29

**Цель** – проанализировать влияние ингибитора дипептидилпептидазы 4 на жировой обмен у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа как способ снижения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

**Материал и методы.** Обследованы 30 пациентов с СД 2 типа и избыточной массой тела или ожирением, которые не достигли целевой гликемии на фоне монотерапии метформинем или диетотерапии. Средний возраст больных составил 57,9 года.

Участников исследования разделили на две группы. Первая группа включала 18 пациентов, которым была назначена комбинированная терапия метформинем в дозе 2000 мг/сут и гозоглиптинем в дозе 30 мг/сут. Данные пациенты до начала исследования принимали метформин в дозе 1000–2000 мг/сут. Вторая группа состояла из 12 пациентов, которые должны были получать метформин в дозе 2000 мг/сут в виде монотерапии. До включения в исследование данная группа находилась на диетотерапии. У всех участников исследования исходно и через шесть месяцев оценивали антропометрические показатели (рост, массу тела, индекс массы тела, окружность талии и бедер), уровень глюкозы в плазме натощак и гликированного гемоглобина, общего холестерина, триглицеридов, липопротеинов низкой плотности и липопротеинов высокой плотности, инсулина, С-пептида, значения индекса инсулинорезистентности (НОМА-IR) и индекса функциональной активности  $\beta$ -клеток поджелудочной железы (НОМА-В), уровень лептина и адипонектина. Кроме того, с помощью биоимпедансометрии был исследован композиционный состав тела (количество и распределение жировой и безжировой массы).

**Результаты.** Через шесть месяцев в группе комбинированной терапии (гозоглиптин + метформин) была отмечена положительная динамика уровня глюкозы в плазме натощак, гликированного гемоглобина, массы тела, значений индексов НОМА-IR и НОМА-В, процента висцерального жира по данным биоимпедансометрии.

**Заключение.** На основании полученных данных можно сделать вывод, что комбинация гозоглиптина с метформинем характеризуется большей эффективностью в регуляции обмена углеводов и жиров.

**Ключевые слова:** жировой обмен, гозоглиптин, сахарный диабет 2 типа, метаболическая регуляция, инсулинорезистентность, сердечно-сосудистый риск



## Введение

Ожирение стало одной из глобальных эпидемий XXI в., поскольку затронуло миллионы людей в разных странах мира. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), опубликованным в 2016 г., более чем у 1,9 млрд лиц старше 18 лет имела место избыточная масса тела, более чем у 650 млн – ожирение. К 2030 г. ожидается увеличение распространенности данных состояний – до 60% населения, что составляет 3,3 млрд человек. При этом 2,2 млрд будут иметь избыточный вес, 1,1 млрд – страдать ожирением [1].

Развитие ожирения обусловлено множеством факторов, включая генетическую предрасположенность, окружающую среду и образ жизни [2]. Любая форма ожирения представляет угрозу для здоровья, однако особую тревогу вызывает ожирение с преимущественным накоплением висцерального, или абдоминального, жира. В отличие от подкожного жира висцеральная жировая ткань характеризуется повышенной метаболической активностью, что, в частности, проявляется в усиленном синтезе глюкозы и гиперинсулинемии. В свою очередь высокий уровень инсулина стимулирует задержку натрия, что может приводить к повышению артериального давления [3]. Таким образом, именно висцеральное ожирение становится мощным и независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета (СД) 2 типа. На сегодняшний день проведено множество исследований, посвященных этой проблеме. Одним из таких исследований является исследование PEACE, в которое были включены 8290 пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца и фракцией выброса левого желудочка свыше 40%. Средний период наблюдения в исследовании составил 4,8 года. Целью исследования было определить, является ли ожирение самостоятельным фактором риска наступления основных коронарных событий (сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда или повторного инфаркта). Установлено, что в данной когорте 28,5% мужчин и 28,9% женщин страдали ожирением. После учета других факторов был сделан вывод, что ожирение статистически значимо связано с повышенным риском наступления указанных событий преимущественно у мужчин [4]. Избавление от лишнего веса оказывает положительное влияние на артериальную гипертензию. Так, потеря 10% первоначальной массы тела способствовала снижению систолического и диастолического давления примерно на 20%, а также уменьшению потребности в гипотензивных препаратах. При ожирении часто наблюдается увеличение толщины межпредсердной перегородки, так называемая липоматозная гипертрофия. Благодаря тесной анатомической и физиологической связи с сердцем и выраженной способности вызывать воспаление и аритмию эпикардальный жир принимает непосредственное участие в развитии основных сердечно-сосудистых осложнений, связанных с ожирением, таких как ишемическая болезнь сердца, фибрилляция предсердий

и сердечная недостаточность [5]. При прогрессировании жировой инфильтрации возможны различные нарушения сердечной проводимости [6].

Ожирение опосредованно увеличивает вероятность развития сердечной недостаточности. Так, инсулинорезистентность, часто связанная с ожирением, способна снижать сократительную функцию миокарда и одновременно стимулировать работу ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, что приводит к гипертрофии и гибели кардиомиоцитов, а также к развитию фиброза сердечной мышцы [7].

Результаты крупного проспективного исследования NHS показали, что у женщин, у которых после 18 лет масса тела увеличилась на 8–10 кг, риск смерти от ишемической болезни сердца возрос на 1,64 раза [8].

В ряде работ отмечена заметная положительная динамика липидного и углеводного обменов при снижении веса.

Получены также данные о том, что снижение массы тела в пределах 9–14 кг связано с увеличением продолжительности жизни, уменьшением общей смертности приблизительно на 25%, а также смертности от онкологических заболеваний и сахарного диабета на 30–40% [9, 10].

Висцеральный жир способствует развитию системного воспаления, которое рассматривается как один из главных факторов развития атеросклероза. Повреждение мелких сосудов ассоциировано с повышением индекса массы тела (ИМТ), потеря веса может улучшить функционирование микрососудов в коронарных артериях [11].

Все клетки жировой ткани (адипоциты) являются производными рыхлой соединительной ткани. Ожирение сопровождается гипертрофией и гиперплазией адипоцитов, что приводит к изменению их функции и увеличению продукции воспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли  $\alpha$ , интерлейкины 1, 6 и 8. Активация воспалительных цитокинов приводит к усилению воспаления, развитию инсулинорезистентности и значительным метаболическим изменениям. Воспалительные реакции в жировой ткани ассоциированы с изменением продукции адипокинов, среди которых наиболее изучены лептин и адипонектин. При ожирении физиологическая функция данных адипоцитокинов нарушается: возникает лептинорезистентность и снижается уровень адипонектина [12].

Изучение секреторной активности адипоцитов привело к открытию нового адипокина – дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4), способствующей развитию инсулинорезистентности. В висцеральной жировой ткани содержится большее количество ДПП-4, которая также может быть маркером воспаления жировой ткани.

Ингибиторы ДПП-4 способствуют увеличению концентрации собственного инсулина в организме и уменьшению содержания глюкозагона в плазме крови. Они также снижают образование глюкозы в печени, повышают чувствительность тканей к инсулину



и улучшают работу островковых клеток поджелудочной железы, что в конечном итоге обеспечивает более эффективный контроль уровня глюкозы в крови [13]. Помимо этого, данные лекарственные средства положительно влияют на сосуды, оказывая противовоспалительное и антиатеросклеротическое воздействие. Они помогают снизить артериальное давление и выведение альбумина с мочой, что может играть важную роль в предотвращении развития макрососудистых осложнений при СД 2 типа [14].

Поддержание стабильного уровня глюкозы в крови является ключевым фактором предупреждения развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы.

Согласно результатам исследования ACCORD, в рамках которого наблюдали пациентов с СД 2 типа со средним стажем заболевания около десяти лет, чрезмерно интенсивное лечение, направленное на достижение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) менее 6%, сопровождалось повышением риска развития гипогликемических состояний и смерти от сердечно-сосудистых осложнений [15]. Для большинства ингибиторов ДПП-4 проведены масштабные рандомизированные плацебо-контролируемые исследования сердечно-сосудистой безопасности. В исследовании TECOS было подтверждено отсутствие негативного влияния ситаглиптина на сердечно-сосудистую систему у пациентов с подтвержденными атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Ситаглиптин не увеличивал риск смерти, нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта и госпитализаций из-за нестабильной стенокардии. Безопасность саксаглиптина для сердечно-сосудистой системы оценивалась в исследовании SAVOR-TIMI у пациентов

с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями и/или факторами риска развития таковых. Важно отметить, что в группе саксаглиптина число госпитализаций по причине сердечной недостаточности было на 27% выше, чем в группе плацебо [16–20]. Сердечно-сосудистая безопасность алоглиптина оценивалась в исследовании EXAMINE у больных, недавно перенесших инфаркт миокарда или госпитализированных из-за нестабильной стенокардии, а линаглиптина – в плацебо-контролируемом исследовании CARMELINA и сравнительном исследовании CAROLINA (препарат сравнения – глимепирид), в которые были включены пациенты с высоким сердечно-сосудистым риском [21–23]. Кроме того, было показано, что использование ингибиторов ДПП-4 связано с уменьшением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в долгосрочной перспективе у пациентов с СД 2 типа, у которых было проведено чрескожное коронарное вмешательство [24].

В 2016 г. на территории России был зарегистрирован еще один представитель ингибиторов ДПП-4 – гозглиптин, включенный в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов [25].

На сегодняшний день установлено, что ингибиторы ДПП-4, в частности гозглиптин, эффективно снижают уровень глюкозы в крови у пациентов с СД 2 типа благодаря влиянию на инкретиновые гормоны. Однако их воздействие на жировой обмен и метаболическую регуляцию глюкозы остается предметом активных исследований.

В данной статье рассматриваются промежуточные данные о влиянии гозглиптина на жировой обмен и его потенциальной роли в комплексной терапии для достижения более стабильных показателей углеводного и липидного обменов с целью снижения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

## Цель исследования

Целью настоящего исследования стал анализ влияния ингибитора ДПП-4 на жировой обмен у пациентов с СД 2 типа как способа снижения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

## Материал и методы

Протокол исследования одобрен экспертной комиссией терапевтического факультета ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России по вопросам медицинской этики (протокол № 12 от 10.10.2023).

Нами обследовано 30 пациентов с СД 2 типа и избыточной массой тела или ожирением, которые не достигали целевой гликемии на фоне монотерапии метформином или диетотерапии. Средний возраст больных составлял 57,9 года.

Участники исследования были разделены на две группы. Первую группу составили 18 пациентов, переведенных с метформина в дозе 1000–2000 мг/сут на комбинированную терапию метформином в дозе 2000 мг/сут и гозглиптином в дозе 30 мг/сут (табл. 1).

Таблица 1. Характеристика пациентов двух групп по основным параметрам

Параметр	Первая группа	Вторая группа	p между группами
Количество больных, абс.	18	12	–
Средний возраст, лет	58,8 [51,1; 63,2]	50,6 [47,2; 55,7]	> 0,05
ГПН, ммоль/л	8,11 [7,33; 8,66]	7,60 [7,48; 7,81]	> 0,05
HbA1c, %	8,20 [7,40; 8,61]	7,39 [7,11; 7,79]	> 0,05
ОХ, ммоль/л	5,51 [4,40; 5,81]	5,72 [5,22; 6,34]	> 0,05
ОТ, см	115 [102; 124]	111 [106; 119]	> 0,05
ОБ, см	111 [107; 121]	109 [105; 117]	> 0,05
ЛПНП, ммоль/л	3,66 [3,09; 4,31]	3,73 [3,20; 3,99]	> 0,05
ЛПВП, ммоль/л	0,91 [0,74; 1,10]	1,11 [1,08; 1,19]	> 0,05
ТГ, ммоль/л	1,86 [1,77; 2,31]	1,94 [1,91; 2,35]	> 0,05
Инсулин, мкЕд/мл	14,9 [11,7; 26,2]	16,1 [15,5; 27,4]	> 0,05
С-пептид, нг/мл	3,38 [2,90; 4,23]	3,67 [3,11; 4,08]	> 0,05
НОМА-IR	6,01 [4,23; 9,12]	5,40 [4,98; 9,40]	> 0,05
НОМА-В	52,47 [46,31; 59,99]	55,96 [49,98; 63,81]	> 0,05
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	32,7 [30,3; 37,5]	31,6 [30,1; 35,7]	> 0,05
Жировая масса, %	301 [233; 375]	298 [173; 343]	> 0,05
Тошная масса, %	128 [110; 138]	117 [108; 129]	> 0,05
Общая жидкость, %	129 [112; 134]	121 [111; 133]	> 0,05



Вторая группа состояла из 12 пациентов, переведенных с диетотерапии на метформин в дозе 2000 мг/сут (см. табл. 1).

У всех участников исследования клинико-лабораторные показатели и показатели биоимпедансометрии оценивали исходно и через шесть месяцев.

Были проведены сбор анамнеза, измерение роста, массы тела, окружности талии (ОТ) и окружности бедер (ОБ). Для оценки степени ожирения использовали классификацию ВОЗ.

Для анализа углеводного и жирового обменов определяли уровень HbA1c, глюкозы в плазме натощак (ГПН), лептина и адипонектина.

Липидный профиль оценивали по уровню общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеинов высокой плотности (ЛПВП).

Композиционный состав тела (количество и распределение жировой и безжировой массы) исследовали с помощью биоимпедансометрии.

Инсулинорезистентность определяли с помощью индекса HOMA-IR, а функциональную активность  $\beta$ -клеток поджелудочной железы – с помощью индекса HOMA-B.

Значение индекса HOMA-IR менее 2,77 считали нормальным. Для индекса HOMA-B норма условная – менее 100.

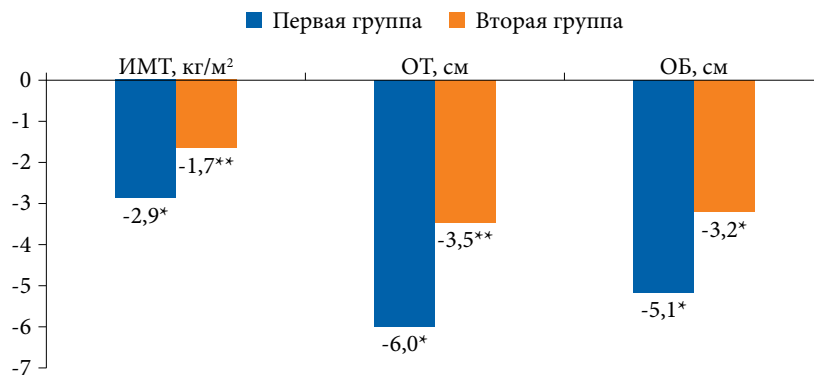
Статистический анализ данных проводили с использованием пакета программ Statistica 8. Проверка результатов на нормальность распределения осуществлялась с помощью критерия Шапиро – Уилка. Поскольку данные частично подчинялись нормальному распределению, для дальнейшего анализа использовали непараметрический критерий Манна – Уитни. Для проверки различий показателей до и после лечения использовали критерий Уилкоксона. Парные связи показателей определяли с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

## Результаты

### Антропометрические данные

При одинаковых рекомендациях по питанию и стилю жизни в первой группе через шесть месяцев наблюдалось статистически значимое снижение ИМТ, ОТ, ОБ по сравнению со второй группой. Так, в первой группе ИМТ исходно составлял 32,7 [30,3; 37,5] кг/м<sup>2</sup>, через шесть месяцев – 29,8 [28,1; 35,1] кг/м<sup>2</sup> ( $p = 0,003$ ), во второй группе – 31,6 [30,1; 35,7] и 29,9 [28,5; 30,7] кг/м<sup>2</sup> соответственно ( $p = 0,059$ ). Окружность талии в первой группе исходно была равна 115 [102; 124] см, через шесть месяцев – 109,0 [97,1; 115,0] см ( $p = 0,002$ ), во второй группе – 111 [106; 119] и 107,5 [100,0; 109,0] см соответственно ( $p = 0,051$ ). Окружность бедер в первой группе исходно составляла 111 [107; 121] см, через шесть месяцев – 105,9 [99,0; 114,0] см ( $p = 0,004$ ), во второй группе – 109 [105; 117] и 105,8 [100,0; 115,0] см соответственно ( $p = 0,049$ ).

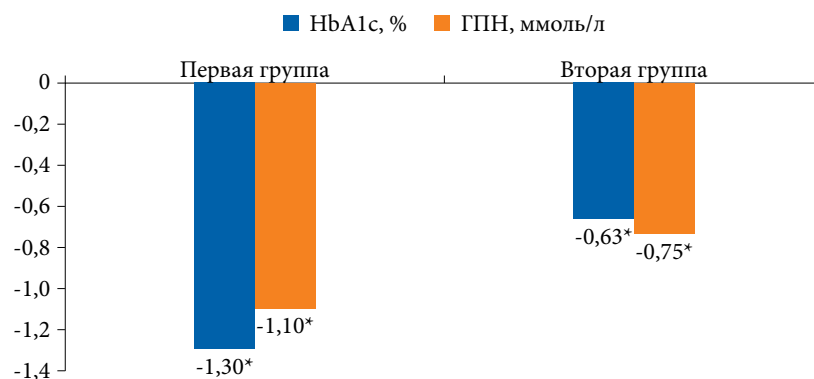
Уменьшение ОТ свидетельствует о снижении количества висцерального жира и, соответственно, инсулинорезистентности (рис. 1).



\*  $p < 0,05$ .

\*\*  $p > 0,05$ .

Рис. 1. Динамика антропометрических показателей



\*  $p < 0,05$ .

Рис. 2. Динамика показателей углеводного обмена

### Показатели углеводного обмена

Через шесть месяцев в обеих группах наблюдалось статистически значимое снижение уровня ГПН и HbA1c, однако наиболее выраженная динамика показателей имела место в первой группе. Уровень HbA1c в первой группе исходно составлял 8,20 [7,40; 8,61]%, через шесть месяцев – 6,90 [6,51; 7,37]% ( $p = 0,005$ ). Во второй группе через шесть месяцев уровень HbA1c снизился с 7,39 [7,11; 7,79] до 6,76 [6,30; 7,12]% ( $p = 0,045$ ). Уровень ГПН в первой группе исходно составлял 8,11 [7,33; 8,66] ммоль/л, через шесть месяцев – 7,01 [6,55; 7,32] ммоль/л ( $p < 0,001$ ), во второй группе – 7,60 [7,48; 7,81] и 6,85 [6,71; 7,18] ммоль/л соответственно ( $p = 0,015$ ) (рис. 2).

Важно отметить, что, согласно анализу данных дневников самоконтроля, а также данных, полученных в ходе беседы с пациентами, эпизоды гипогликемии отсутствовали в обеих группах.

### Липидный профиль

Через шесть месяцев в группе комбинированной терапии получено статистически значимое и более выраженное снижение уровня ОХ, ЛПНП и ТГ по сравнению с группой монотерапии. В первой группе уровень



ОХ исходно составлял 5,51 [4,40; 5,81] ммоль/л, через шесть месяцев – 3,36 [3,00; 3,70] ммоль/л ( $p = 0,004$ ), во второй группе – 5,72 [5,22; 6,34] и 4,41 [3,55; 4,98] ммоль/л соответственно ( $p = 0,051$ ). В первой группе значения ЛПНП исходно составляли 3,66 [3,09; 4,31] ммоль/л, через шесть месяцев – 2,16 [2,01; 3,22] ммоль/л ( $p = 0,003$ ), во второй

группе – 3,73 [3,20; 3,99] и 2,61 [2,23; 3,77] ммоль/л соответственно ( $p = 0,050$ ). Уровень ТГ в первой группе через шесть месяцев снизился с 1,86 [1,77; 2,31] до 1,60 [1,58; 1,83] ммоль/л ( $p = 0,016$ ), во второй группе с 1,94 [1,91; 2,35] до 1,70 [1,65; 1,81] ммоль/л ( $p = 0,021$ ) (рис. 3).

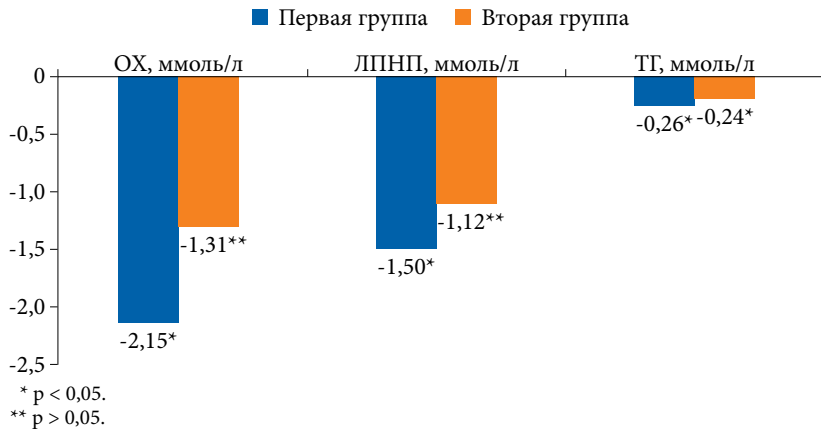


Рис. 3. Динамика показателей липидного обмена

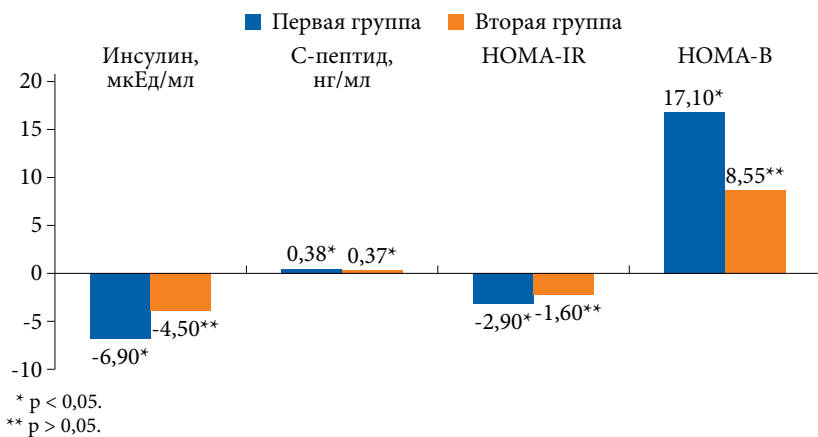


Рис. 4. Динамика показателей инсулинорезистентности и функциональной активности  $\beta$ -клеток поджелудочной железы

Таблица 2. Данные биоимпедансометрии пациентов двух групп (Me; IQR)

Показатель	Первая группа			Вторая группа		
	исходно	через шесть месяцев	p	исходно	через шесть месяцев	p
Основной обмен, ккал	1698; 371	1555; 241	0,030	1546; 169	1521; 197	0,511
Тощая (безжировая) масса, %	128; 28	133; 24	0,005	117; 21	119; 16	0,049
Жировая масса, %	301; 142	260; 90	0,003	298; 170	273; 99	0,050
Общая жидкость, %	129; 22	119; 9	0,007	121; 21	118; 14	0,075
Скелетно-мышечная масса, %	120; 12	125; 7,9	0,033	111; 8,1	108,7; 6,99	0,390
Внеклеточная жидкость, %	104; 8	102; 9,5	0,029	110; 10	109; 11	0,518

Примечание. Me – медиана, IQR – интерквартильный размах.

## Показатели инсулинорезистентности и функциональной активности $\beta$ -клеток поджелудочной железы

В группе комбинированного лечения через шесть месяцев отмечено статистически значимое снижение значения индекса HOMA-IR, уровня инсулина в крови, а также повышение значения индекса HOMA-B, уровня С-пептида по сравнению с группой монотерапии, что свидетельствует об улучшении функциональной активности  $\beta$ -клеток поджелудочной железы и может быть следствием снижения глюкозо- и липотоксичности, а также влияния гозглиптина на  $\beta$ -клетки поджелудочной железы. В первой группе значения индекса HOMA-IR исходно составляли 6,01 [4,23; 9,12], через шесть месяцев – 3,11 [2,66; 5,16] ( $p = 0,003$ ). Во второй группе исходно они составляли 5,40 [4,98; 9,40], через шесть месяцев – 3,80 [3,01; 4,77] ( $p = 0,058$ ). Уровень инсулина в первой группе исходно составлял 14,9 [11,7; 26,2] мкЕд/мл, через шесть месяцев – 8,00 [6,99; 12,6] мкЕд/мл ( $p = 0,003$ ). Во второй группе исходно инсулин был на уровне 16,1 [15,5; 27,4] мкЕд/мл, через шесть месяцев – на уровне 11,6 [10,0; 25,1] мкЕд/мл ( $p = 0,060$ ). Значения С-пептида в первой группе исходно составляли 3,38 [2,90; 4,23] нг/мл, через шесть месяцев – 3,76 [3,19; 4,21] нг/мл ( $p = 0,003$ ), во второй группе – 3,67 [3,11; 4,08] и 4,04 [3,22; 4,40] нг/мл соответственно ( $p = 0,026$ ). В отношении индекса HOMA-B в первой группе исходно получено значение 52,47 [46,31; 59,99], через шесть месяцев – 69,57 [64,79; 78,99] ( $p = 0,004$ ). Во второй группе данный показатель исходно составлял 55,96 [49,98; 63,81], через шесть месяцев – 64,51 [49,90; 68,91] ( $p = 0,055$ ) (рис. 4).

## Данные биоимпедансометрии

При анализе состава тела положительная статистически значимая динамика наблюдалась в первой группе. При этом особого внимания заслуживало уменьшение жировой массы, общей жидкости и увеличение скелетно-мышечной массы (табл. 2). По результатам беседы с пациентами установлено, что они не проводили подсчет калорий, но ограничили употребление простых углеводов и жиров, а также увеличили физическую активность. Таким образом, снижение массы тела могло быть связано с комплексным воздействием питания, физической активности и приема ингибитора ДПП-4, который предотвращает деградацию глюкагоноподобного пептида 1, обладающего анорексигенным действием.

Анализ показателей, выполненный с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена, выявил достоверные корреляционные зависимости. Так, значения ИМТ положительно коррелировали с уровнем



НbA1c, процент жировой массы – со значениями индекса НОМА-IR. При этом масса тела отрицательно коррелировала со значениями индекса НОМА-В, то есть чем выше была масса тела, тем меньше был индекс НОМА-В (рис. 5–8). Полученные данные свидетельствуют о важной роли коррекции нарушений жирового обмена в улучшении показателей углеводного обмена.

### Обсуждение

Настоящая работа представляет собой промежуточный анализ данных, полученных при оценке влияния ингибитора ДПП-4 гозоглиптина на жировой обмен и его роли в улучшении показателей углеводного обмена. Нами установлено, что комбинированная терапия метформинем и гозоглиптином оказывает положительное воздействие на ряд ключевых метаболических параметров.

Наблюдаемое нами улучшение показателей углеводного обмена, включая снижение уровня глюкозы в крови и НbA1c, согласуется с ранее опубликованными данными об эффективности ингибиторов ДПП-4 в контроле гликемии у пациентов с СД 2 типа. Данный эффект обусловлен ингибированием ДПП-4, что приводит к увеличению концентрации инкретинов – глюкагоноподобного пептида 1 и глюкозозависимого инсулинотропного полипептида. Повышение уровня инкретинов стимулирует глюкозозависимую секрецию инсулина, подавляет секрецию глюкагона и улучшает чувствительность тканей к инсулину.

Важно отметить, что в нашем исследовании зафиксировано положительное влияние комбинированной терапии на жировую ткань, о чем свидетельствует значительное снижение ИМТ, ОТ и ОБ. Подтверждением тому служит и улучшение композиционного состава тела, зафиксированное с помощью биоимпедансометрии, хотя детали изменений и их статистическая значимость нуждаются в дальнейшем анализе и представлении в полной публикации.

Зафиксированные улучшения липидного профиля, вероятно, являются следствием комплексного воздействия гозоглиптина на углеводный и жировой обмен. Снижение инсулинорезистентности, подтвержденное изменением значений индекса НОМА-IR, в совокупности с повышением секреции инсулина, подтвержденным оценкой уровня С-пептида и индекса НОМА-В, свидетельствует об улучшении функции  $\beta$ -клеток поджелудочной железы и чувствительности периферических тканей к инсулину.

Полученные данные позволяют предположить, что гозоглиптин оказывает комплексное воздействие на метаболическую регуляцию глюкозы, затрагивая не только углеводный, но и жировой обмен. Улучшение функции жировой ткани, по-видимому, играет важную роль в повышении чувствительности тканей к инсулину и снижении инсулинорезистентности, что в свою очередь способствует более эффективно-му контролю гликемии.

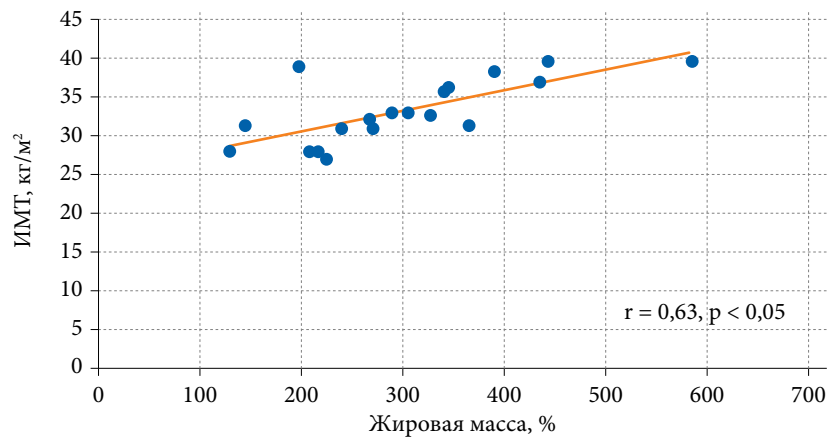


Рис. 5. Корреляционная зависимость между ИМТ и содержанием жировой массы по данным биоимпедансометрии

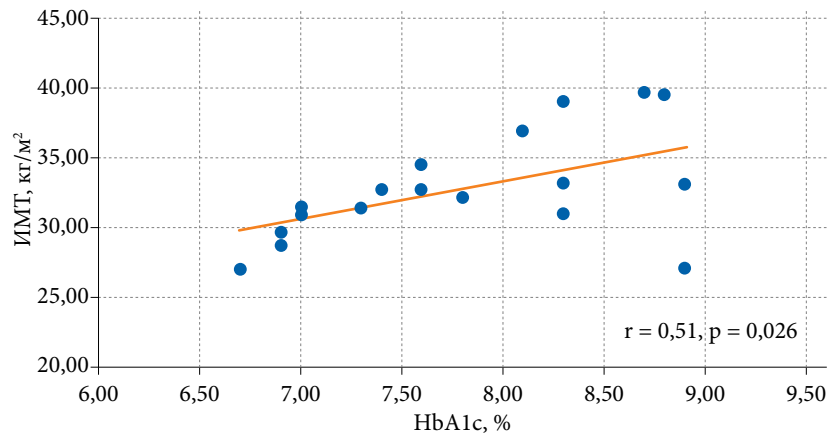


Рис. 6. Корреляционная зависимость между уровнем НbA1c и значением ИМТ

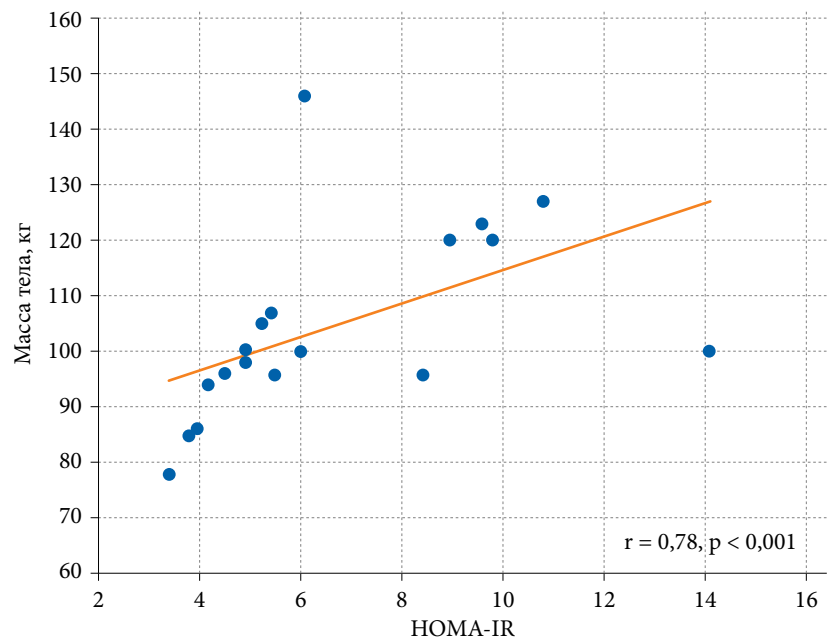


Рис. 7. Корреляционная зависимость между значениями индекса НОМА-IR и массы тела

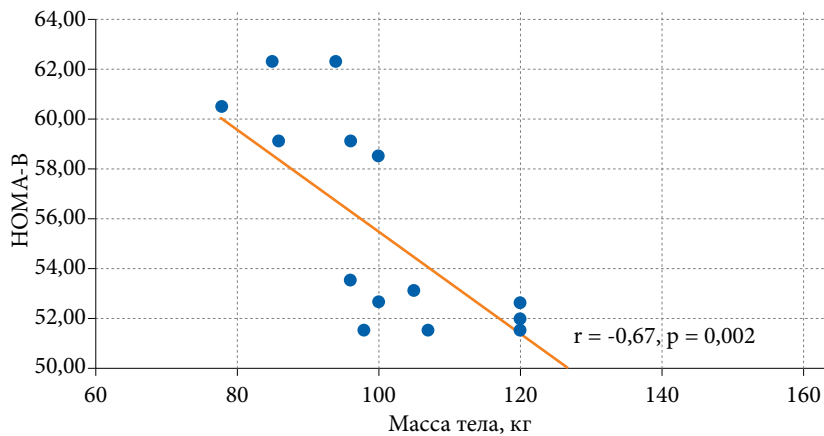


Рис. 8. Корреляционная зависимость между значениями индекса НОМА-В и массы тела

Поскольку в данной работе представлен промежуточный анализ данных, окончательные выводы можно будет сделать после завершения исследования и получения полных результатов.

### Заключение

Промежуточные результаты исследования свидетельствуют о том, что комбинированная терапия метформином и гозоглиптином оказывает положительное влияние на углеводный и жировой

обмены у пациентов с СД 2 типа. Улучшение показателей жирового обмена в свою очередь сопровождается благоприятными изменениями углеводного обмена, липидного профиля и инсулинорезистентности, что способствует снижению риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Гозоглиптин, по-видимому, играет важную роль в метаболической регуляции глюкозы, оказывая комплексное воздействие на разные звенья метаболического синдрома. Полученные данные позволяют рассматривать гозоглиптин как перспективный препарат для комплексного лечения СД 2 типа и улучшения метаболического контроля с целью снижения риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы. Результаты промежуточного анализа способствуют более глубокому пониманию механизмов действия препарата и, как следствие, рассмотрению возможности его применения для оптимизации терапии метаболических нарушений. Для подтверждения полученных результатов и определения места гозоглиптина в клинической практике необходимы дальнейшие исследования.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

### Литература

1. Клинические рекомендации по ожирению / под ред. И.И. Дедова, Н.С. Бордан. М., 2024.
2. Вербовой А.Ф., Пашенцева А.В., Шаронова Л.А. Ожирение и сердечно-сосудистая система. Клиническая медицина. 2017; 95 (1): 31–35.
3. Sugerman H.J. The pathophysiology of severe obesity and the effects of surgically induced weight loss. Surg. Obes. Relat. Dis. 2005; 1 (2): 109–119.
4. Маматов А.У., Орозматов Т.Т., Мадаминов Ж.Б. и др. Ожирение и риск развития сердечно-сосудистых заболеваний: взгляд на современную проблему. The Scientific Heritage. 2021; 64: 27–35.
5. Ye Y., Perez-Polo J.R., Aguilar D., et al. The potential effects of anti-diabetic medications on myocardial ischemia-reperfusion injury. Basic Res. Cardiol. 2011; 106 (6): 925–952.
6. Бондаренко И.З., Шпагина О.В. Патогенетические основы развития сердечно-сосудистых заболеваний при ожирении: трудности диагностики и лечения. Ожирение и метаболизм. 2015; 12 (4): 47–51.
7. Cozzolino D., Grandone A., Cittadini A., et al. Subclinical myocardial dysfunction and cardiac autonomic dysregulation are closely associated in obese children and adolescents: the potential role of insulin resistance. PLoS One. 2015; 10 (4): e0123916.
8. Manson J.E., Willett W.C., Stampfer M.J., et al. Body weight and mortality among women. N. Engl. J. Med. 1995; 333 (11): 677–685.
9. Фомина И.Г., Георгадзе З.О., Покровская А.Е., Шепелева Е.В. Влияние ожирения на сердечно-сосудистую систему. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008; 7 (2): 91–97.
10. Бутрова С.А. Современная фармакотерапия ожирения. Consilium Medicum. 2004; 6 (9): 669–675.
11. Дружилов М.А., Дружилова О.Ю., Бетелева Ю.Е., Кузнецова Т.Ю. Ожирение как фактор сердечно-сосудистого риска: акцент на качество и функциональную активность жировой ткани. Российский кардиологический журнал. 2015; 4: 111–117.
12. Kosygina A.V., Vasyukova O.V. New evidence for the pathogenesis of obesity: adipokines are adipose tissue hormone. Probl. Endokrinol. (Mosk.). 2009; 55 (1): 44–50.
13. Аметов А.С., Черников Н.А., Кнышенко О.А. Ингибиторы дипептидилпептидазы 4 в современной отечественной практике. Медицинский совет. 2020; 7: 14–18.
14. Оскола Е.В., Шубина А.Т., Карпов Ю.А. Ангиопротективные свойства сахароснижающих препаратов из группы ингибиторов дипептидилпептидазы-4. Терапевтический архив. 2013; 85 (9): 107–112.



15. Schwartz A.V., Margolis K.L., Sellmeyer D.E., et al. Intensive glycemic control is not associated with fractures or falls in the ACCORD randomized trial. *Diabetes Care* 2012; 35 (7): 1525–1531.
16. Ye Y., Keyes K.T., Zhang C., et al. The myocardial infarct size-limiting effect of sitagliptin is PKA-dependent, whereas the protective effect of pioglitazone is partially dependent on PKA. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol* 2010; 298 (5): H1454–1465.
17. Sun M., Tan Y., Rexiati M., et al. Obesity is a common soil for premature cardiac aging and heart diseases – role of autophagy. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis. Dis.* 2019; 1865 (7): 1898–1904.
18. Nakajima T., Fujioka S., Tokunaga K., et al. Noninvasive study of left ventricular performance in obese patients: influence of duration of obesity. *Circulation*. 1985; 71 (3): 481–486.
19. Iacobellis G. Epicardial fat links obesity to cardiovascular diseases. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2023; 78: 27–33.
20. Green J.B., Bethel M.A., Armstrong P.W., et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373 (3): 232–242.
21. White W.B., Cannon C.P., Heller S.R., et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369 (14): 1327–1335.
22. Rosenstock J., Perkovic V., Johansen O.E., et al. Effect of linagliptin vs placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk: the CARMELINA randomized clinical trial. *JAMA*. 2019; 321 (1): 69–79.
23. Mathieu C., Barnett A.H., Brath H., et al. Effectiveness and tolerability of second-line therapy with vildagliptin vs. other oral agents in type 2 diabetes: a real-life worldwide observational study (EDGE). *Int. J. Clin. Pract.* 2013; 67 (10): 947–956.
24. Scirica B.M., Bhatt D.L., Braunwald E., et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369 (14): 1317–1326.
25. Андрианова Г.Н., Петров А.Л., Ковтун О.П. Рекомендации о включении препарата гозоглиптин в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, 2018.

### Effects of Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitor on Fat Metabolism as One of the Main Risk Factors for Developing Cardiovascular Diseases: Interim Data

P.K. Akhmedova<sup>1</sup>, N.A. Chernikova, PhD<sup>1,2</sup>, T.N. Korotkova, PhD<sup>3</sup>, A.S. Ametov, PhD, Prof.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Russian Medical Academy of Continuing Professional Education

<sup>2</sup> Central Clinical Hospital of Civil Aviation

<sup>3</sup> Federal Research Centre for Nutrition, Biotechnology and Food Safety

Contact person: Patimat K. Akhmedova, patimat\_akhmedova\_96@inbox.ru

**Objective** – to analyze the effect of a dipeptidyl peptidase 4 inhibitor on fat metabolism in order to reduce the risk of developing cardiovascular diseases in patients with type 2 diabetes mellitus (DM).

**Material and methods.** 30 patients with type 2 DM and overweight or obese who did not reach the target values of glycemia on the background of metformin monotherapy or diet therapy were examined. The average age of the patients was 57.9 years.

The study participants were divided into two groups. The first group included 18 patients on combination therapy with metformin (2000 mg/day) and gosogliptin (30 mg/day); before the start of therapy, this group took metformin (1000–2000 mg/day). The second group consisted of 12 patients receiving metformin (2000 mg/day) monotherapy; before inclusion in the study, this group was on diet therapy. After creating the corresponding groups, the dynamics of the following parameters were studied in each participant at baseline and after 6 months: anthropometric data (height, body weight, body weight index, waist circumference and hip circumference), fasting plasma glucose and glycated hemoglobin, total cholesterol, triglycerides, low-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, insulin, C-peptide, insulin resistance indice (HOMA-IR) and indice pancreatic  $\beta$ -cell functional activity (HOMA-B), leptin, and adiponectin. Body composition (amount and distribution of fat and lean body mass) was assessed using bioimpedance analysis.

**Results.** After 6 months in the combined therapy group (gosogliptin + metformin), there is a positive trend in fasting glucose, glycated hemoglobin, body weight, HOMA-IR and HOMA-B, as well as a decrease in the percentage of visceral fat according to bioimpedance measurements.

**Conclusion.** Based on the collected data, it can be concluded that the combination of gosogliptin and metformin demonstrates higher efficacy in regulating carbohydrate and lipid metabolism.

**Keywords:** lipid metabolism, gosogliptin, type 2 diabetes mellitus, metabolic regulation, insulin resistance, cardiovascular risk