

На правах рукописи

ЖИГАРЕВА Анна Викторовна

**МАРКЕРЫ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ КАК
ПОКАЗАТЕЛИ ЭФФЕКТИВНОСТИ УПРАВЛЕНИЯ
САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА**

3.1.19. Эндокринология (медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2024

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерство Здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

Аметов Александр Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Бирюкова Елена Валерьевна – доктор медицинских наук, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, кафедра эндокринологии и диабетологии, профессор кафедры

Мазурина Наталия Валентиновна – доктор медицинский наук, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Отдел терапевтической эндокринологии, ведущий научный сотрудник

Ведущая организация:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет)

Защита состоится «23» декабря 2024 г. в 12:00 часов на заседании Диссертационного совета Д 21.3.054.06 на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России по адресу: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр.1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России по адресу: 125445, г. Москва, ул. Беломорская, д. 19/38 и на сайте ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России: www.rmapo.ru

Автореферат разослан «__» _____ г

Ученый секретарь

Диссертационного совета

Самсонова Любовь Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

В настоящее время сахарный диабет 2 типа (СД2) и ожирение прочно утвердились в статусе неинфекционных пандемий. Распространенность этих заболеваний прогрессирующе растет, значительно опережая существующие прогнозы. По данным Федерального регистра сахарного диабета общая численность пациентов, состоящих на диспансерном учете с сахарным диабетом (СД) в Российской Федерации на 01.01.2023 г. составила 4 962 762 человек [Дедов И.И. и соавт., 2023].

Известно, что СД2 ассоциирован с огромным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, таких как инфаркт миокарда, инсульт и сердечная недостаточность. Так, например, смертность от инфаркта миокарда среди больных с СД в 6-10 раз выше, чем у людей, не перенесших данное заболевание [Ahmad E., Lim S., Lamptey R. et al., 2022]. Однако, интересно заметить, что применение различных групп сахароснижающих препаратов в течение десятилетий на фоне эффективного глюкозостабилизирующего действия, не улучшало столь эффективно сердечно-сосудистый прогноз до тех пор, пока не были получены ошеломляющие результаты исследования EMPA-REG OUTCOME, продемонстрировавшие снижение комбинированной первичной конечной точки 3Р- MACE (сердечно-сосудистая смертность, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт) на 14%, сердечно-сосудистой смертности на 38%, госпитализации по поводу сердечной недостаточности на 38% на фоне терапии препаратом из группы ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа (иНГЛТ-2) эмпаглифлозином [Леонова Н.В. и соавт., 2017].

Также хорошо известно, что при СД2 чрезвычайно высока распространенность ожирения и избыточной массы тела, которая, по данным отдельных авторов, достигает 90% от числа всех заболевших [Feng Y., Zhao Y., Liu J., Huang Z. et al., 2022]. При этом стоит отметить, что в настоящее время ожирение подразделяют на метаболически здоровое и метаболически не здоровое. Метаболические изменения, которые в классическом представлении ассоциированы с ожирением, не обязательно проявляются у всех людей, имеющих избыточный вес. От 10 до 40 % людей с ожирением не имеют метаболических нарушений [Xu B., Li S., Kang B., Zhou J., 2022]. Эти «метаболически здоровые, но страдающие ожирением»

люди имеют нормальную чувствительность к инсулину и гомеостаз глюкозы, целевое артериальное давление, физиологичные показатели липидного профиля, низкий процент висцерального жира, у них нет жирового гепатоза, несмотря на чрезмерное количество жира в организме. С другой стороны, метаболически здоровое ожирение (МЗО)- состояние нестабильное и может со временем перейти в метаболически нездоровое ожирение (МНО), повышая риск развития СД2 и его осложнений [Bhosle D., Indurkar S., Quadri U. Et al., 2022]. Это связано в первую очередь с развивающимися патологическими изменениями структуры и функции жировой ткани. С одной стороны, хроническое вялотекущее воспаление и активация оксидативного стресса оказывают системное воздействие на чувствительность периферических тканей к инсулину, функциональное состояние бета-клеток. С другой стороны, при МНО происходит увеличение числа и объема жировых клеток, что приводит к чрезмерному накоплению свободных жирных кислот, которые играют ключевую роль в развитии липотоксичности [Yang J., Zhang D. Et al., 2009]. Давно известно, что жировая ткань не только служит энергетическим запасом, но также является мощным гормонально активным органом и обладает способностью взаимодействовать с различными органами и системами, включая и ЦНС, через адипокины.

Исходя из вышеизложенного, наше внимание было направлено на изучение возможности использования жировой ткани в качестве терапевтической мишени при СД2. В настоящей работе рассмотрена возможность комплексной коррекции показателей углеводного и жирового обмена с помощью современного класса препаратов иНГЛТ-2 на примере канаглифлозина в дозировке 300 мг.

Степень разработанности темы

На сегодняшний день не остается сомнений, что иНГЛТ-2 обладают позитивным влиянием на динамику массы тела у пациентов с СД2, опосредованно влияя на структуру висцеральной жировой ткани. Однако, проведенный анализ обзора литературы свидетельствует лишь об одиночных исследованиях, направленных на изучение отдельных метаболических нарушений у пациентов с СД2 при лечении таким широко применяемым препаратом группы иНГЛТ-2, как канаглифлозин [Перепеч Н.Б., Михайлова И.Е., 2021; Kenny H., Abel E., 2019]. Стоит отметить, что отличительной особенностью канаглифлозина от других препаратов группы

иНГЛТ-2, является двойная ингибирующая способность. С одной стороны, как и другие глифлозины, канаглифлозин ингибирует натрий-глюкозный ко-транспортер 2 типа (НГЛТ-2), который является высокоаффинным мощным транспортером и располагается в S-1 и S-2 сегментах проксимального извитого канальца нефрона. С другой стороны, канаглифлозин умеренно ингибирует натрий-глюкозный ко-транспортер 1 типа (НГЛТ-1) в S-3 сегментах проксимального канальца нефрона, что обеспечивает дополнительную экскрецию глюкозы с мочой [Ohgaki R., Wei L., Yamada K. et al, 2016]. Важно отметить, что НГЛТ-1 также локализован на апикальной мембране энтероцитов тонкого кишечника и принимает участие в реабсорбции глюкозы. В связи с этим прием канаглифлозина, преимущественно в дозировке 300 мг, способствует снижению скорости абсорбции глюкозы в кишечнике, оказывая дополнительное влияние на постпрандиальный уровень гликемии [Малолеткина Е.С., Фадеев В.В, 2022]. При этом, в проведенных ранее исследованиях отсутствует комплексный подход к оценке клинической эффективности применения канаглифлозина с позиции взаимосвязи гликемических и негликемических показателей, как параметров «метаболического здоровья». Результаты настоящего исследования позволят оценить влияние канаглифлозина 300 мг на уровень содержания адипокинов и взаимосвязь данного эффекта с изменением других метаболических параметров.

Цель исследования

Повысить эффективность управления СД2 с помощью двойного ингибитора натрий-глюкозного ко-транспортера 1 и 2 типов канаглифлозина.

Задачи исследования

1. Изучить влияние ранней комбинированной сахароснижающей терапии (канаглифлозин 300 мг в комбинации с метформином) и монотерапии метформином на стандартные показатели углеводного обмена: глюкозу плазмы натощак (ГН), постпрандиальную гликемию (ППГ), гликированный гемоглобин (HbA1c) у пациентов СД2 и ожирением.

2. Провести сравнительную оценку динамики традиционных: вес, индекс массы тела (ИМТ), окружность талии (ОТ) и современных: площадь висцерального жира (ПВЖ) маркеров распределения и функции жировой ткани у пациентов с СД2 и

ожирением на фоне комбинированной терапии (канаглифлозин 300 мг в сочетании с метформином) и терапии метформином.

3. Оценить динамику показателей липидограммы на фоне комплексной (канаглифлозин 300 мг в комбинации с метформином) и монотерапии метформином у пациентов с СД2 и ожирением.

4. Проанализировать динамику ключевых адипокинов (высокомолекулярного адипонектина и лептина) у пациентов с СД2 и ожирением при комплексной терапии и монотерапии метформином.

5. Исследовать зависимость параметров углеводного обмена (в процессе лечения комбинированной терапии и монотерапии метформином) от параметров жирового обмена в целях определения маркеров метаболического здоровья как показателей управления СД2.

Объект и предмет исследования

Объект исследования – пациенты с СД2 и ожирение. Предмет исследования – изучение и динамическая оценка параметров метаболического здоровья у пациентов с СД2 и ожирением.

Научная новизна результатов исследования

Показано уменьшение массы висцерального жира по данным биоимпедансного исследования у пациентов с СД2 и ожирением, на фоне сочетанной терапии канаглифлозином 300 мг и метформином.

Установлено повышение уровня высокомолекулярного адипонектина в плазме крови на фоне уменьшения массы тела и площади висцерального жира при использовании комбинированной терапии канаглифлозином 300 мг и метформином.

Установлено снижение уровня лептина на фоне уменьшения массы тела и площади висцерального жира на фоне терапии канаглифлозином 300 мг и метформином.

Подтверждено преимущество комплексной терапии (канаглифлозин 300 мг и метформин) у больных с СД2 и ожирением по сравнению с монотерапией метформином по влиянию на показатели углеводного обмена (ГН, ППГ, HbA1c) и липидограммы.

Разработана комплексная (клиническая, лабораторная, инструментальная) оценка маркеров метаболического здоровья у пациентов с СД2 на фоне комбинированной терапии канаглифлозином 300 мг и метформином.

Доказана высокая эффективность оценки параметров метаболического здоровья (адипонектин, лептин, площадь

висцерального жира) в лечении СД2 на основании высокого коэффициента детерминации (0,88).

Теоретическая и практическая значимость работы

Решена научная задача по выявлению изменений метаболических параметров у пациентов с СД2 и ожирением на фоне сочетанного приема двойного ингибитора НГЛТ-1 и НГЛТ-2 (канаглифлозина 300 мг) и метформина, что может существенно улучшить клинические исходы у пациентов с СД2 и ожирением, связанные с данным заболеванием, обеспечивая эффективное достижение целей терапии.

Разработана научная концепция оценки маркеров метаболического здоровья для эффективного управления СД2.

Полученные результаты позволяют расширить современные представления о влиянии двойного ингибитора НГЛТ-1 и НГЛТ-2 на жировой обмен и расширении терапевтических возможностей выбора сахароснижающей терапии у пациентов с СД2 и сопутствующим ожирением.

Методология и методы исследования

В работе использован комплексный методологический подход по оценке эффективности коррекции метаболических нарушений у пациентов с СД2 на фоне терапии двойным ингибитором НГЛТ-1 и НГЛТ-2 (канаглифлозин 300 мг) с использованием клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования. Применяемые методы исследования выполнены с использованием сертифицированного оборудования. Анализ полученных результатов осуществлен с помощью статистического метода с использованием пакета прикладных статистических программ.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Ранняя комбинированная терапия двойного ингибитора НГЛТ-1 и НГЛТ-2 канаглифлозина 300 мг и метформина у больных с СД2 и ожирением обладает преимуществом в виде уменьшения депо висцерального жира, по сравнению с монотерапией метформином.

2. Уменьшение депо висцерального жира способствует восстановлению адипокинового статуса и улучшению углеводного обмена на фоне применения терапии канаглифлозином 300 мг в сочетании с метформином у пациентов с СД2 и ожирением.

3. Доказана необходимость исследования параметров метаболического здоровья (адипонектин, лептин, площадь

висцерального жира) в целях повышения эффективности управления СД2 на основании высокого коэффициента детерминации (0,88).

Степень достоверности и апробация результатов

Степень достоверности результатов исследования основывается на адекватных и апробированных методах сбора клинического материала (86 пациентов) в рамках одномоментного рандомизированного контролируемого исследования, а также применении современных методов статистической обработки.

Проведение диссертационного исследования одобрено комитетом по этике научных исследований ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России от 28 февраля 2017 года протокол № 3.

Апробация диссертации состоялась 28.06.2024 года на расширенном заседании кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Протокол №3.

Результаты диссертационного исследования представлены на IX (XXVIII) Национальном диабетологическом конгрессе с международным участием «Сахарный диабет и ожирение-неинфекционные междисциплинарные пандемии XXI века» (Москва, сентябрь 2022 года) в виде постерного доклада, а также на онлайн-конференции «Кардиометаболическая медицина» (Москва, ноябрь 2023 года), «Креативная эндокринология: новые технологии в диагностике и лечении эндокринных заболеваний» (Москва, декабрь 2023 года).

Внедрение результатов диссертационной работы

Результаты приведенного исследования внедрены в клиническую практику эндокринологического отделения ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы» (акт от 24.06.2024 г.). Основные научные положения диссертационной работы используются в научно-педагогической работе кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (акт от 24.06.2024 г.).

Личный вклад автора

Автором проведен анализ современных источников литературы, сформулирована научная задача, определена степень ее разработанности и, в соответствие с этим, сформулирована цель диссертационной работы и дизайн исследования. Выполнено клиническое обследование пациентов, статистическая обработка полученных данных и на основании этого сформулированы основные положения, выводы, практические рекомендации с

последующим представлением основных результатов исследования в публикациях и докладах.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация полностью соответствует формуле научной специальности 3.1.19. «Эндокринология (медицинские науки)», включающей изучение проблем, связанных с патогенезом, диагностикой, профилактикой и лечением заболеваний эндокринной системы. В представленном диссертационном исследовании продемонстрирована важность комплексной оценки параметров метаболического здоровья с целью эффективного управления СД2. Область диссертационного исследования включает вопросы обоснованности терапии СД2 у пациентов с сопутствующим ожирением при использовании терапии иНГЛТ-2, что соответствует пункту 5 области исследования «Лечение эндокринных заболеваний: гормонотерапия, химиотерапия, хирургическая коррекция, лучевая терапия, патогенетическая терапия». Разработка новых методов лечения эндокринных заболеваний (генотерапия, поиск локаторов гормонов и др.)».

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 6 научных работ, из них в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК РФ для публикации результатов диссертационных исследований, - 5.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 114 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 161 источник, из них 12 отечественных и 149 зарубежных. Работа иллюстрирована 31 рисунком, 2 таблицами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы

Исследование осуществлялось с 2017 г по 2020 г в ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы». Под наблюдением находились 86 пациентов (45 мужчин, 41 женщина) в возрасте 40–70 лет (средний возраст- $59,2 \pm 3,1$ года). Критерии включения в исследование: верифицированный диагноз СД2, проведение регулярной терапии метформином (2000 мг в сутки), нецелевые показатели гликемического контроля (уровень HbA1c) в диапазоне от 6,5 до

9,8%, в среднем - $7,7 \pm 0,8\%$), наличие ожирения по абдоминальному типу (окружность талии > 80 и 94 см у женщин и мужчин соответственно) или ИМТ ≥ 30 кг/м². До включения в исследование пациенты подписали информированное согласие. Далее пациенты были рандомизированы методом случайных чисел на две равнозначные по возрасту, полу, ИМТ, уровням лептина и высокомолекулярного адипонектина крови группы: основной группе №1 (n= 44) рекомендовано к базовой терапии метформином 2000 мг в сутки добавить двойной ингибитор НГЛТ-1 и НГЛТ-2 канаглифлозин 300 мг в сутки; контрольной группе №2 (n=42) рекомендовано продолжить получать только базовую терапию метформином 2000 мг в сутки.

Все пациенты, на старте исследования прошли индивидуальное обучение по коррекции образа жизни при СД2, которое включало основные принципы рационального питания, самоконтроля гликемии и регулярной физической активности. Контроль за выполнением рекомендаций осуществлялся на основании проверки дневников питания и самоконтроля гликемии один раз в 3 месяца.

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

Лабораторная диагностика основывалась на оценке следующих биохимических показателей: уровней HbA1c, ГН, ППГ (на анализаторе DS5 VARIANT II TURBO, Bio-Rad Laboratories, США), общего холестерина (ОХ), липопротеинов высокой и низкой плотности (ЛПВП, ЛПНП), триглицеридов (ТГ) (на аппарате ADVIA 2400, США) с использованием оригинальных коммерческих наборов производства Siemens Healthcare Diagnostics Inc. (США); адипонектина (иммуноферментным методом на анализаторе Adiponectin ELISA, Mediagnost, Германия); лептина с использованием наборов DRG для иммуноферментного анализа Multiskan Labsystems, Финляндия. Исследование инсулина проводилось методом хемилюминесцентного иммуноанализа на аппарате COBAS 6000. Для оценки индекса инсулинорезистентности использовали индекс HOMA-IR, который рассчитывался по формуле:

глюкоза натощак (ммоль/л) x инсулин натощак (мкЕд/мл)

22,5

Наличие инсулинорезистентности считалось при индексе НОМА $-IR \geq 2,7$

Композиционный состав тела с оценкой ПВЖ определяли инструментальными методами- с помощью биоимпедансного анализатора (на аппарате InBody 720, Biospace, Южная Корея). Нормальным уровнем ПВЖ считали менее 130,0 см³.

Комплексное обследование по перечисленным методикам выполнялось до и через 6 месяцев после лечения.

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

Для определения предикторов эффективности терапии СД2 был выполнен регрессионный анализ. Для зависимых переменных непрерывной шкалы измерения применяли уравнение линейной регрессии (метод множественной линейной регрессии), для зависимой переменной бинарной шкалы измерения применяли уравнение пошаговой логистической регрессии.

Для оценки качества регрессионной модели вычисляли коэффициент множественной детерминации (R-квадрат), который показывает, какую долю изменчивости (можно выразить в процентах) зависимой переменной (Y) объясняет независимая переменная (регрессионная модель). Коэффициент детерминации для примененной регрессионной модели вычисляли по формуле:

$$R^2 = \frac{SS_{regression}}{SS_{total}} = \frac{\sum_i (Y_i - \bar{Y})^2}{\sum_i (Y_i - \bar{Y})^2}$$

Под качеством уравнения регрессии понимается степень близости (соответствия) рассчитанных по данному уравнению значений признака результата $f(x)$ фактическим (наблюдаемым) значениям y . Чем ближе R-квадрат к 1, тем выше считали качество регрессионной модели.

Клиническая характеристика больных

Основная группа включала 46 пациентов, которым к базовой терапии метформином 2000 мг в сутки добавлен иНГЛТ-2 канаглифлозин 300 мг в сутки. В контрольную группу включено 42 пациента продолжали получать только базовую терапию метформином 2000 мг в сутки, учитывая средний возраст пациентов и отсутствия тяжелых осложнений.

Таблица 1. Клиническая характеристика больных

Показатели	1 группа канаглифлозин 300 мг + метформин 2000 мг	2 группа Метформин 2000 мг	P
Всего больных, абс (%)	44 (100)	42 (100)	
Мужчины, абс (%)	24(52,2)	21 (50)	
Женщины, абс (%)	20(47,8)	21(50)	
Средний возраст	56,3±2,1	62,09±4,2	p>0,05
Вес, кг	101,3±16,78	99,8±15,36	p>0,05
ИМТ, кг/см ²	35,7±5,1	35,6±4,6	p>0,05
ОТ, см	116,2±12,35	112,4±9.9	p>0,05
ГН, ммоль/л	9,4±1,19	9,0±1,17	p>0,05
ППГ, ммоль/л	10,8±2,5	10,1±2,27	p>0,05
HbA1c,%	7,9±2,2	7,6±1,87	p>0,05
ОХ, ммоль/л	5,7±1,0	6,0±0,93	p>0,05
ЛПНП, ммоль/л	3,7±0,96	3,4±0,74	p>0,05
ЛПВП, ммоль/л	1,03±0,29	1,0±0,31	p>0,05
ТГ, ммоль/л	2,5±1,11	2,38±0,91	p>0,05
Лептин, нг/мл (3,7-11)	18,9±7,18	16,1±6,37	p>0,05
Адипонектин, мкг/мл (11,4-13,6)	5,9±5,53	5,88±4,5	p>0,05
Инсулин, мкМЕ/мл	14,2±5,8	13,4±4,94	p>0,05
Индекс НОМА- IR	5,79±2,68	5,89±2,5	p>0,05

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Влияние терапии на углеводный обмен

На фоне терапии канаглифлозином и метформина достигнуто достоверное снижение всех стандартных показателей гликемии. Отмечалось снижение уровня ГН с $9,4 \pm 1,10$ ммоль/л до $6,5 \pm 1,39$ ммоль/л, на $2,8 \pm 0,2$ ммоль/л, (30,5%, $p < 0,05$), уровня ППГ с $10,8 \pm 2,57$ ммоль/л до $7,58 \pm 1,43$ ммоль/л, на $3,3 \pm 1,14$ ммоль/л, (30,4%, $p < 0,05$). Уровень HbA1c, % снизился на $2,2 \pm 0,43$ %, (25,6%, $p < 0,05$). На фоне монотерапии метформинном также отмечено достоверное снижение всех показателей углеводного обмена. Уровень ГН снизился на $0,94 \pm 0,17$ ммоль/л, (10,3%, $p < 0,05$), уровень ППГ $1,0 \pm 0,28$ ммоль/л, (9,8%, $p < 0,05$), HbA1c, % снизился на $0,75 \pm 0,06$ %, (9,4%, $p < 0,05$). Интересно отметить, что данные позитивные изменения могут быть объяснены дополнительным положительным влиянием изменения образа жизни пациентов в период наблюдения. Динамика показателей гликемического контроля в обеих группах представлена на Рис. 1 и 2.

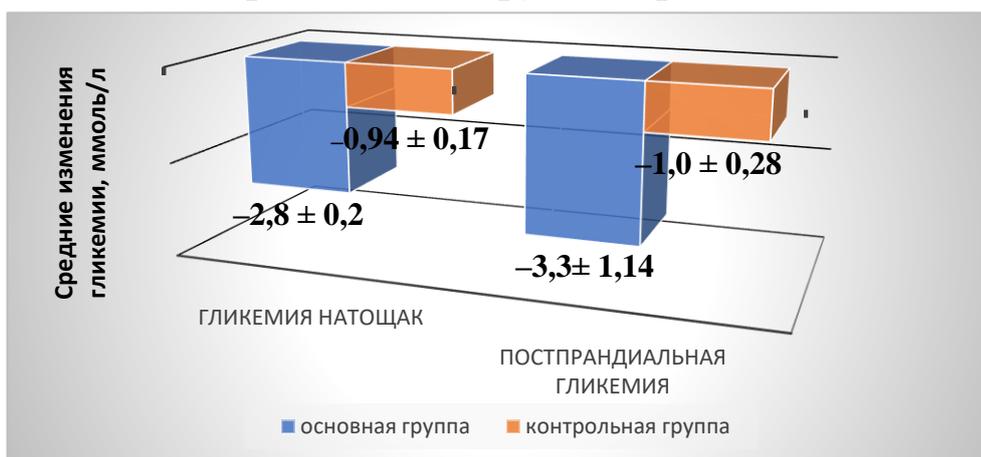


Рис. 1. Динамика уровней гликемии натощак и постпрандиальной гликемии у обследованных пациентов, $p < 0,05$ в обоих случаях

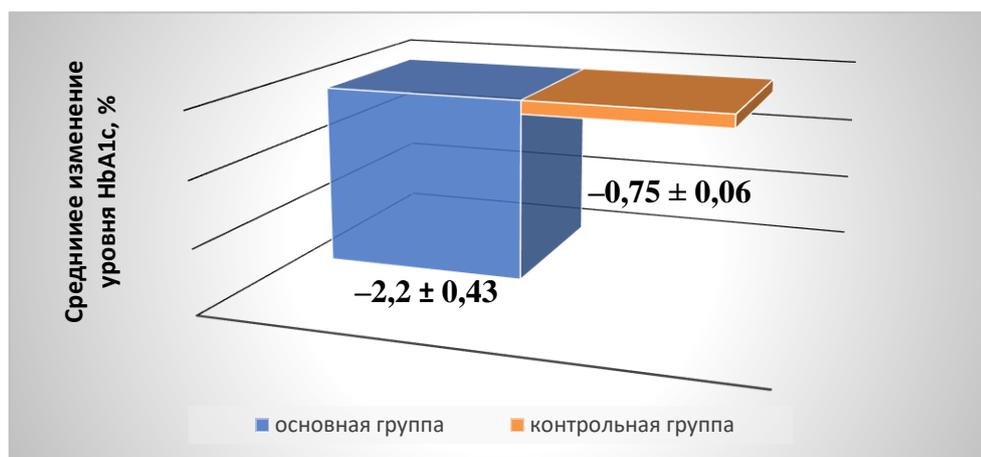


Рис. 2. Динамика уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) у обследованных пациентов, $p < 0,05$ в обоих случаях

Эффект в виде более выраженного гликемического контроля на комбинированной терапии канаглифлозином 300мг и метформином по сравнению с монотерапией метформином связан с уникальным механизмом действия канаглифлозина 300мг, не зависящим от функциональной способности β -клеток. Он является единственным препаратом из этой группы, обладающим двойным механизмом действия. С одной стороны, канаглифлозин ингибирует НГЛТ-2, что приводит к подавлению реабсорбции глюкозы из первичной мочи и выведению ее из организма, снижая уровень глюкозы в крови [Бондаренко В.М.,2013]. С другой стороны, канаглифлозин в дозе 300 мг дополнительно благотворно влияет на постпрандиальную гликемию путем уменьшения абсорбции глюкозы в кишечнике посредством ингибирования НГЛТ-1 [Polidori D. et. al., 2013].

Влияние терапии на жировой обмен

В реальной клинической практике для оценки избытка жировой ткани широко используются стандартные антропометрические показатели. Однако они не позволяют достоверно определить количество висцерального жира, который имеет ключевое значение в развитии метаболических нарушений. Висцеральное ожирение ассоциируется со всеми компонентами метаболического синдрома, а также является патогенетической основой хронического вялотекущего воспаления, которое, в свою очередь, прочно связано с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний [Дзугкоев С.Г. и соавт., 2020]. Поэтому точная визуализация жировой ткани имеет дополнительное преимущество в прогнозировании и оценке риска развития метаболических осложнений.

В связи с этим, для комплексной оценки избытка жировой ткани наряду со стандартными антропометрическими показателями необходимо исследовать непосредственно область висцерального жира с оценкой ПВЖ.

Через 6 мес терапии в обеих группах наблюдалось значимое снижение всех антропометрических показателей. Однако более выраженная динамика отмечалась в основной группе. Так, достигнуто достоверное снижение массы тела с $101,9 \pm 16,64$ кг до $91,5 \pm 15,65$ кг, на $9,8 \pm 1,18$ кг, (9,7%, $p < 0,05$), ИМТ с $37,8 \pm 5,1$ кг/м² до $31,9 \pm 4,55$ кг/м², на $3,79 \pm 0,55$ кг/м², (10,5%, $p < 0,05$), ОТ с $116,2 \pm 12,36$ см до $107,6 \pm 11,4$ см, на $8,5 \pm 0,86$ см, (7,4%, $p < 0,05$).

Оценка динамики жировой массы с помощью биоимпедансного исследования продемонстрировала позитивное перераспределение

жира за счет уменьшения ПВЖ. Более значимые изменения были в основной группе- ПВЖ уменьшилась с $168,3 \pm 49,9$ см³ до $135,5 \pm 45,04$ см, на $32,7 \pm 4,92$ см³, (19,5%, $p < 0,05$), тогда как в группе монотерапии метформином ПВЖ уменьшилась с $140,7 \pm 44,96$ см³ до $134,3 \pm 44,85$ см, на $6,4 \pm 0,11$ см³, (4,6%, $p < 0,05$). Динамика клинических и инструментальных показателей жировой ткани у пациентов обеих групп представлена на рисунках 3 (А,В,С) и 4.

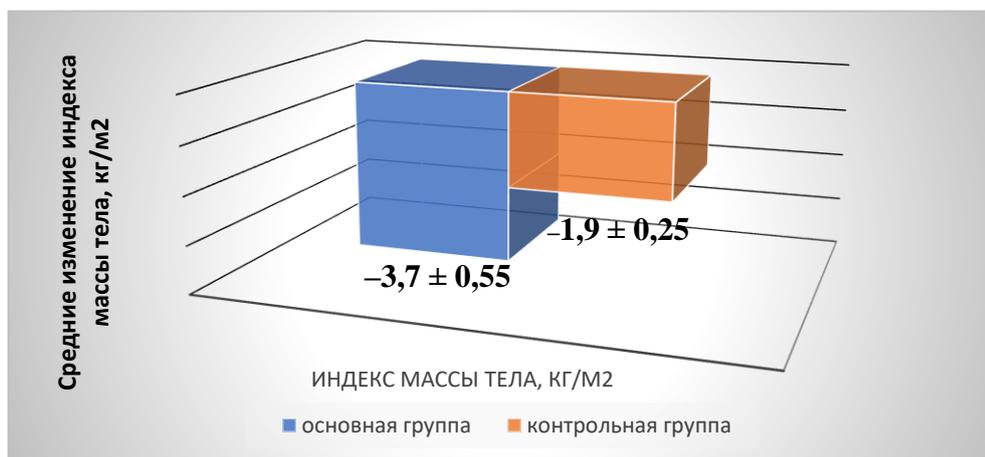


Рис. 3 (А) Динамика ИМТ у обследованных пациентов, $p < 0,05$ в обоих случаях

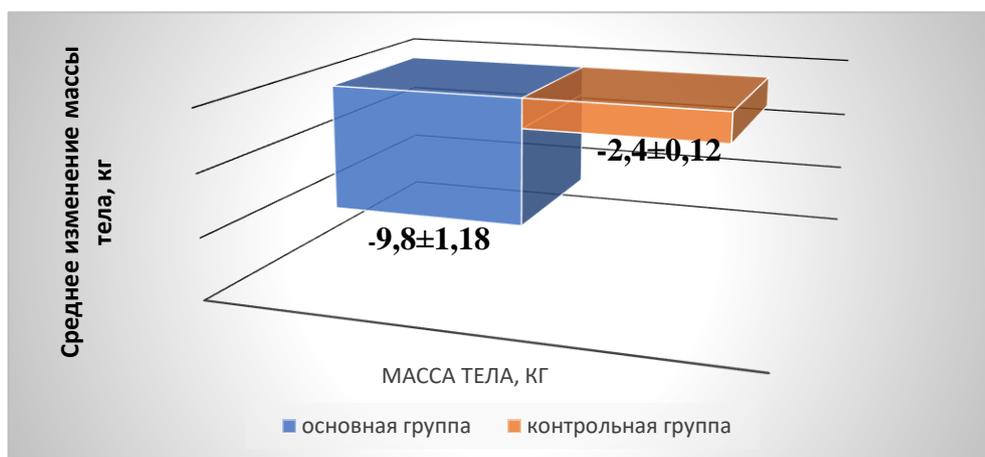


Рис. 3 (Б) Динамика массы тела у обследованных пациентов, $p < 0,05$ в обоих случаях

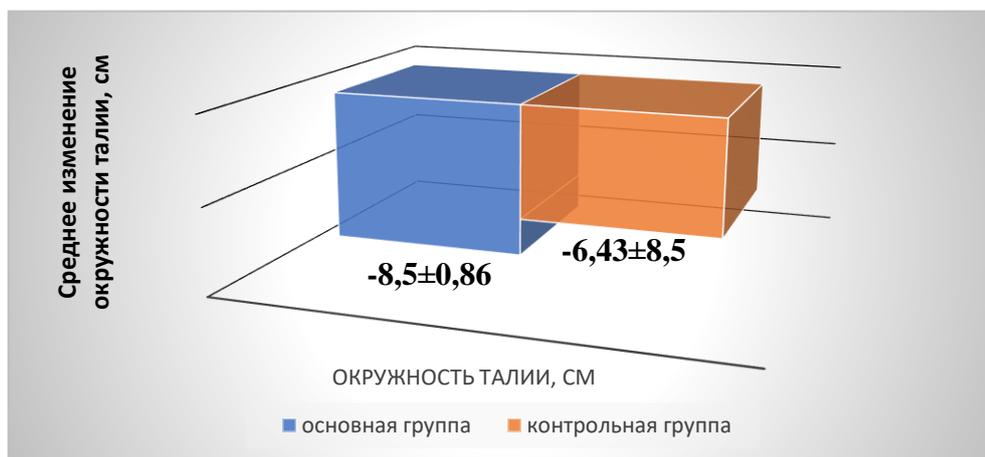


Рис. 3 (В) Динамика окружности талии у обследованных пациентов, $p < 0,05$ в обоих случаях

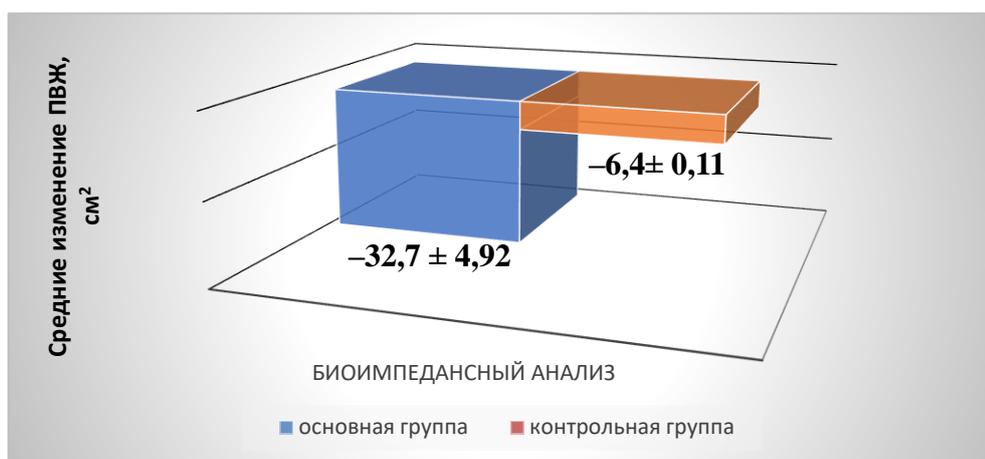


Рис. 4. Динамика площади висцерального жира (ПВЖ) у обследованных пациентов, $p < 0,05$ в обоих случаях

Выраженная динамика веса на фоне терапии двойного ингибитора НГЛТ-1 и НГЛТ-2 канаглифлозина 300 мг и метформином связана с синергичным действием терапии, изменением образа жизни и активного мониторинга пациентов. Важно отметить, что корреляционный анализ выявил наличие положительной связи ОТ с HbA1c ($r=0,44$; $p<0,05$). Таким образом, работа демонстрирует, что снижение ОТ играет существенную роль в компенсации углеводного обмена.

Известно, что висцеральная жировая ткань является не только местом хранения и накопления энергии, но и представляет собой сложный гормонально активный орган, который синтезирует гормоноподобные вещества - адипокины. Важнейший адипокин - высокомолекулярный адипонектин. В многочисленных исследованиях продемонстрировано антиатерогенное и глюкозостабилизирующее действие адипонектина. Так, подавляя

глюконеогенез в печени, он снижает эндогенную выработку глюкозы печенью и активирует окисление жирных кислот. Помимо этого, адипонектин улучшает чувствительность периферических тканей к инсулину, тем самым влияя на основные патогенетические звенья СД2, в то время как гипoadипонектинемия становится независимым фактором риска развития СД2 [Henning R., 2018; Taylor S., Yazdi Z., 2021].

Интересно отметить, что до исследования, в обеих группах уровень адипонектина был снижен, что согласуется с вышеперечисленными данными. Через 6 мес на фоне комбинированной терапии канаглифлозином и метформином отмечено достоверное повышение уровня адипонектина с $5,94 \pm 5,52$ мкг/мл до $12,0 \pm 8,84$ мкг/мл, на $6,08 \pm 3,31$ мкг/мл, (102,3%, $p < 0,05$). В КГ уровень адипонектина увеличился с $5,8 \pm 4,55$ мкг/мл до $6,7 \pm 4,6$ мкг/мл, на $0,86 \pm 0,05$ кг, (14,7%, $p < 0,05$). Динамика уровней адипонектина у пациентов обеих групп представлена на рис.5. Важно подчеркнуть, что повышение уровня адипонектина в ОГ происходило на фоне регрессии ПВЖ, что подтверждено отрицательной корреляционной связью адипонектина ($r = -0,37$; $p < 0,05$) с ПВЖ.



Рис. 5. Динамика уровня адипонектина у пациентов обеих групп, $p < 0,05$

Не менее важным с практической точки зрения адипокином является лептин, который служит ключевым регулятором пищевого поведения. При наличии висцерального ожирения возникает компенсаторное снижение чувствительности гипоталамуса к центральному действию лептина, что приводит к гиперлептинемии, лептинорезистентности и, как следствие, к развитию СД2 [Perry R., Shulman G., 2020]. В ОГ уровень лептина достоверно снизился с $18,8 \pm 7,18$ нг/мл до $10,7 \pm 5,45$ нг/мл, на $8,1 \pm 1,64$ нг/мл, (43,4%, $p < 0,05$), в

то время как в КГ уровень лептина снизился с $16,1 \pm 6,37$ нг/мл до $12,8 \pm 5,83$ нг/мл, на $3,3 \pm 0,54$ нг/мл, (20,3%, $p < 0,05$). Динамика уровня лептина у пациентов представлена на Рис. 6.

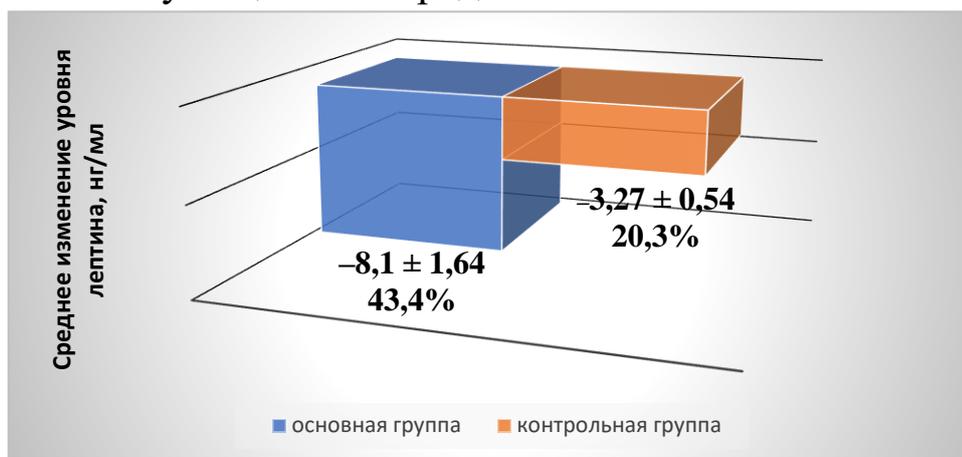


Рис. 6. Динамика уровня лептина у обследованных пациентов, $p < 0,05$ в обоих случаях

Динамика показателей липидного профиля

Не менее важными показателями оценки метаболического здоровья являются параметры липидного профиля. В обеих группах выявлена положительная динамика всех показателей липидограммы-ОХ, ТГ, ЛПНП, ЛПВП. В ОГ уровень ОХ снизился на $0,9 \pm 0,42$ ммоль/л, (15,6%, $p < 0,05$), уровень ТГ снизился на $0,65 \pm 0,37$ ммоль/л, (26%, $p < 0,05$), уровень ЛПНП снизился на $0,7 \pm 0,14$ ммоль/л, (19%, $p < 0,05$), уровень ЛПВП повысился на $0,31 \pm 0,18$ ммоль/л, (30,3%, $p < 0,05$). В КГ также отмечалось улучшение параметров липидограммы. Динамика показателей липидограммы у обследованных пациентов представлены на рис. 7.

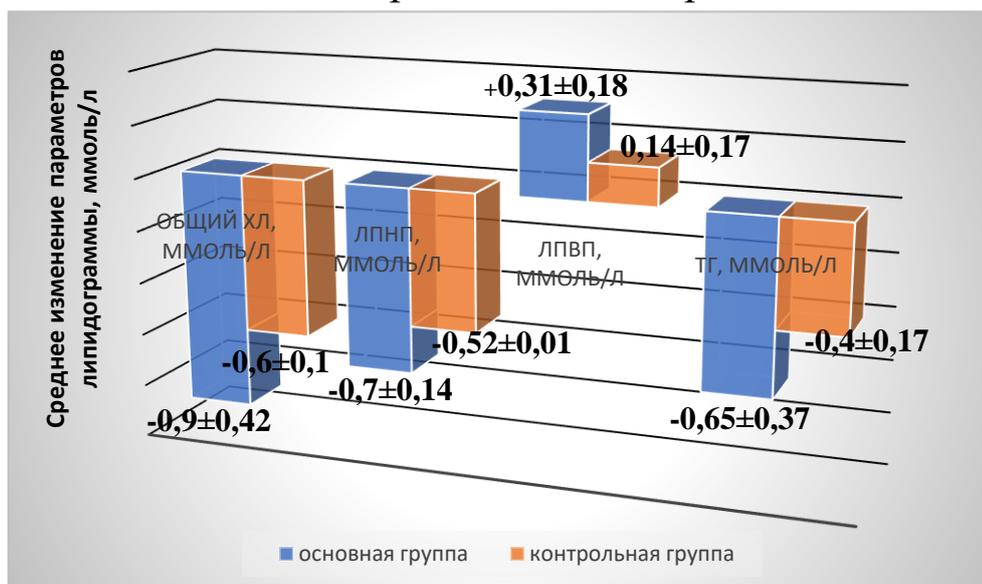


Рис. 7. Динамика показателей липидограммы у обследованных пациентов, $p < 0,05$ в обоих случаях

Динамика инсулина и НОМА-IR

Комплексное влияние на параметры углеводного и жирового обмена, сопровождалось, улучшением чувствительности к инсулину. Сочетанное влияние терапии канаглифлозином 300мг и метформином, привело к достоверному снижению НОМА-IR в среднем на $3,2 \pm 1,0$ усл.ед., (55,13%), ($p < 0,001$), а также к снижению тощакового инсулина с $14,2 \pm 5,84$ до $10,0 \pm 4,4$ МкЕд/мл в среднем на $4,1 \pm 1,4$ МкЕд/мл, (29,12%), ($p < 0,001$). Тогда как в группе монотерапии метформином НОМА-IR снизился в среднем на $0,88 \pm 0,28$ усл.ед., (14,96%), ($p < 0,001$), уровень тощакового инсулина снизился на $1,89 \pm 0,53$ МкЕд/мл, (14,07%), ($p < 0,001$), (рис.8). Таким образом, улучшение чувствительности к инсулину на фоне комбинированной терапии двойным ингибитором НГЛТ-1 и НГЛТ-2 и метформином, позволяет эффективно улучшить качество гликемического контроля при СД2.

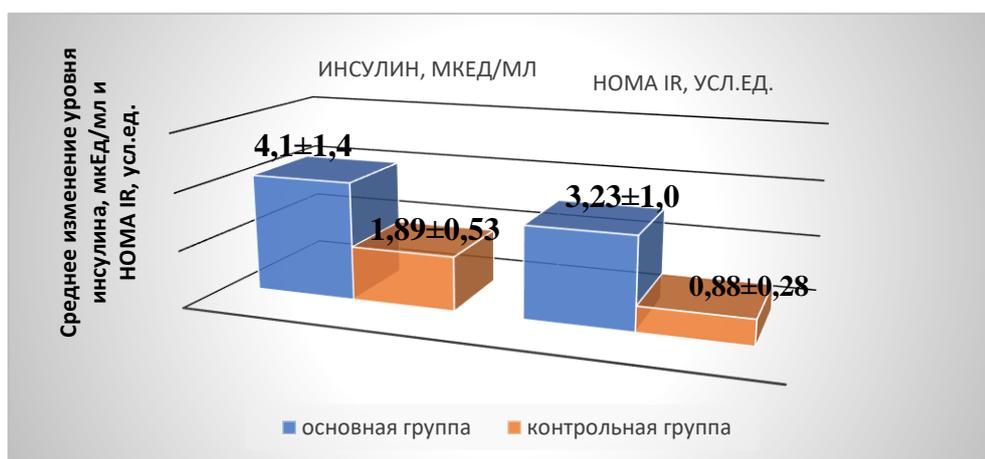


Рис. 8. Динамика показателей инсулина и НОМА-IR у обследованных пациентов, $p < 0,001$ в обоих случаях

Основные маркеры метаболического здоровья

Для определения предикторов эффективности терапии СД2 был выполнен регрессионный анализ с построением прогностической модели зависимости уровня HbA1c (в процессе лечения комплексной и традиционной сахароснижающей терапии) от антропометрических параметров, состояния жировой ткани, показателей базального инсулина, липидного профиля и адипокинового статуса. Для оценки качества регрессионной модели вычисляли коэффициент множественной детерминации (R-квадрат). Чем ближе R-квадрат к 1, тем выше считали качество регрессионной модели.

На основании проведенного анализа (с высоким (0,88) уровнем предсказания зависимой переменной) установлен высокий уровень

прогнозирования величины HbA1c от комплекса исследуемых показателей, где ведущую роль играют лептин, адипонектин, ПВЖ и ГН (коэффициенты детерминации составляют 0,95 ($p=0,0005$); 0,93 ($p=0,0008$); 0,39 ($p=0,002$) и 0,31 ($p=0,009$) соответственно), что позволяет рассматривать данные показатели в качестве маркеров метаболического здоровья в целях управления СД2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования позволяют внести вклад в повышение эффективности управления СД2 и сопутствующим ожирением.

Согласно полученным результатам, сочетанная терапия двойным ингибитором ИГЛТ-1 и ИГЛТ-2 (канаглифлозином) и метформином способствует комплексной коррекции гликемических и метаболических показателей за счет восстановления секреции адипокинов, уменьшения площади висцерального жира и улучшения показатели липидного профиля у пациентов с СД2 и ожирением. При этом оценка метаболического здоровья должна обязательно включать исследование ключевых адипокинов-лептина и адипонектина, глюкозы плазмы крови, а также визуализацию области висцерального жира.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением сочетанная терапия канаглифлозином 300мг и метформином, способствовала значительному улучшению показателей гликемического контроля (снижение гликированного гемоглобина на $2,2\pm 0,43\%$; гликемии натощак на $2,8\pm 0,2$ ммоль/л; постпрандиальной гликемии на $3,3\pm 1,14$ ммоль/л) по сравнению с монотерапией метформином ($0,75\pm 0,06\%$, $0,94\pm 0,17$ ммоль/л и $1,0\pm 0,28$ ммоль/л соответственно). Выраженная динамика углеводного обмена обусловлена дополнительным преимуществом канаглифлозина 300 мг в виде двойного механизма действия в отношении ингибирования натрий-глюкозного ко-транспортера 1 типа и ингибитора натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа.

2. Установлена положительная динамика показателей липидограммы за счет снижения общего холестерина на $0,9\pm 0,42$ ммоль/л, (15,6%, $p<0,05$), триглицеридов на $0,65\pm 0,37$ ммоль/л, (26%, $p<0,05$), липопротеинов низкой плотности на $0,7\pm 0,14$ ммоль/л, (19%, $p<0,05$), повышения липопротеинов высокой плотности на $0,31\pm 0,18$ ммоль/л, (30,3%, $p<0,05$).

3. Через 6 мес терапии канаглифлозином в сочетании с метформином у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением отмечалось повышение адипонектина в плазме крови на 102%, снижение уровня лептина на 43%.

4. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением в основной группе через 6 мес отмечалось достоверное ($p < 0,05$) снижение массы тела на $9,8 \pm 1,18$ кг, индекса массы тела на $3,7 \pm 0,55$ кг/м², окружности талии на $8,5 \pm 0,86$ см по сравнению с исходными параметрами.

5. Комбинация канаглифлозина 300 мг и метформина за 6 мес терапии привела к уменьшению площади висцеральной жировой ткани на $32,7 \pm 4,92$ см³ по данным биоимпедансного анализатора.

6. На основании оценки регрессионного анализа прогностической модели (с высоким (0,88) уровнем предсказания зависимой переменной) установлена взаимосвязь величины гликированного гемоглобина от комплекса исследуемых показателей, где ведущую роль играют лептин, адипонектин, площадь висцерального жира и гликемия натощак - коэффициенты детерминации составляют 0,95 ($p = 0,0005$); 0,93 ($p = 0,0008$); 0,39 ($p = 0,002$) и 0,31 ($p = 0,009$) соответственно, что позволяет рассматривать данные показатели в качестве маркеров метаболического здоровья в целях управления сахарным диабетом 2 типа.

Практические рекомендации

При оптимизации сахароснижающей терапии у пациентов с СД2 и ожирением следует учитывать положительные метаболические эффекты канаглифлозина 300мг.

С целью повышения эффективности терапии пациентов с СД2 и ожирением в реальной клинической практике рекомендуется комплексная оценка жирового метаболизма, включая количественную оценку висцерального жира.

С целью повышения эффективности терапии пациентов с СД2 и ожирением в реальной клинической практике рекомендуется оценка динамики высокомолекулярного адипонектина и лептина.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Влияние двойного ингибитора НГЛТ-1 и НГЛТ-2 на основные параметры метаболического здоровья у пациентов с СД2 и ожирением требует дальнейшего изучения на большей выборке пациентов с учетом исследования динамики других адипокинов и массы скелетно-мышечной ткани.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Жигарева А.В. Роль и место ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа в многофакторном управлении сахарным диабетом 2 типа/ А.С. Аметов, Е.Ю. Пашкова, А.С. Шарафетдинов, А.В. Жигарева // Эндокринология: Новости. Мнения. Обучение. 2019. №1 (26). С.8-16. 8/2 с. ИФ – 0,526.

2. Жигарева А.В. Влияние терапии ингибитором натрий-глюкозного котранспортера 2 на углеводный и жировой обмен у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и висцеральным ожирением/ А.С. Аметов, А.В. Жигарева, Е.Ю. Пашкова, З.Д. Рамазанова // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 22. С. 34-38. 5 /1,25с. ИФ – 0,288.

3. Жигарева А.В. Влияние ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа в комбинации с метформинном на различные параметры метаболического здоровья пациентов с сахарным диабетом 2 типа и висцеральным ожирением/ А.С. Аметов, А.В. Жигарева, Е.Ю. Пашкова, Х.Х. Шарафетдинов // Эндокринология: Новости. Мнения. Обучение. 2020. №3 (32). С.14-20. 7/1,75с. ИФ – 0,526.

4. Жигарева А.В. Коррекция метаболических нарушений у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с помощью ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2 типа. А.С. Аметов, Х.Х. Шарафетдинов, Е.Ю. Пашкова // Доктор.Ру. 2023. №4. С. 53-58. 6/1,5с. ИФ – 0,718.

5. Каськова А.В. Устранение глюкозо- и липотоксичности в дебюте сахарного диабета типа 2 при использовании современной терапии ингибитором натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа // /Материалы конференции молодых ученых «Актуальные вопросы эндокринологии» Эндокринология: Новости. Мнения. Обучение. 2018. №3 (24). С. 125-126. 2 с. ИФ – 0,526.

6. Жигарева А.В. Возможности коррекции углеводного и жирового обмена на фоне терапии ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и висцеральным ожирением на Терапевт. 2019. №9. С. 29-34. 6 /2с.

Список сокращений

ГН – гликемия натощак	МЗО – метаболически здоровое ожирение
ИМТ – индекс массы тела	МНО - Метаболически нездоровое ожирение
иНГЛТ-1 – ингибитор натрий-глюкозного ко- транспортера	ОТ – окружность талии
ОХ – общий холестерин 1 типа	ПВЖ – площадь висцерального жира
иНГЛТ-2 – ингибитор натрий-глюкозного ко- транспортера 2 типа	ППГ – постпрандиальная гликемия
ЛПВП – липопротеины высокой плотности	СД – сахарный диабет
ЛПНП – липопротеины низкой плотности	СД2 – сахарный диабет 2 типа
	ТГ – триглицериды
	НbA1c – гликированный гемоглобин
	НОМА-IR – Индекс инсулинорезистентности