

Гоголева Сайыына Петровна

**ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ ДАПАГЛИФЛОЗИНОМ НА
УГЛЕВОДНЫЙ И ЖИРОВОЙ ОБМЕН У ПАЦИЕНТОВ С
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 учреждении Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Аметов Александр Сергеевич –доктор медицинских наук, профессор.

Оппоненты:

Петунина Нина Александровна –д.м.н., профессор, член-корр. РАН, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), заведующий кафедрой эндокринологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского

Бирюкова Елена Валерьевна – д.м.н., ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры эндокринологии и диабетологии

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «18» декабря 2024 года в 10:00 часов на заседании диссертационного совета 21.3.054.06 при ФГБОУ ДПО «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 «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России по адресу: 125445, г. Москва, ул. Беломорская д. 19/38 и на сайте ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России <http://www.rmapo.ru>

Автореферат разослан « _____ » _____ 2024 года

Ученый секретарь

диссертационного совета Самсонова Любовь Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы диссертации

Сахарный диабет (СД) и преждевременная смертность пациентов, страдающих им, является одной из основных проблем системы здравоохранения. По данным IDF, 537 миллионов человек, то есть каждый десятый представитель взрослого населения, страдает диабетом, преимущественно 2 типа. Несмотря на наличие широкого диапазона антидиабетических лекарственных средств, которые обеспечивают стойкий контроль углеводного обмена, только в 2021 году в результате осложнений СД умерло 6,7 миллионов людей [IDF Diabetes Atlas, 10th edn., 2021]. По сравнению с тем, какие сахароснижающие препараты были доступны всего 20 лет назад, в настоящее время их спектр позволяет обеспечить не только стойкий контроль гликемии, но и кардио- и ренопротекцию. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2) – класс антидиабетических препаратов, имеющих доказанную кардио- и ренопротективную эффективность по результатам ряда клинических исследований. Так, снижение общей смертности пациентов на фоне терапии ингибитором НГЛТ-2 составило 32% по результатам долгосрочного, многоцентрового, рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования EMPA-REG OUTCOME в 2015 году [Zinman B. et al., 2015]. Кроме этого, иНГЛТ-2 впервые продемонстрировали снижение частоты возникновения основных сердечно-сосудистых событий MACE на 11%, частоту госпитализаций по поводу хронической сердечной недостаточности (ХСН) на 31%, а также частоту неблагоприятных ренальных исходов, включая диализ [Zinman B. et al., 2015; Zelniker T.A. et al., 2019; Wiviott S.D. et al., 2019]. Дапаглифлозин по результатам мультинационального проспективного рандомизированного двойного-слепого плацебо-контролируемого исследования DECLARE-TIMI 58 у 17 160 пациентов с СД2 и установленными ССО или множественными факторами риска их развития продемонстрировал снижение комбинированной конечной точки по общей смертности и госпитализации по поводу хронической сердечной недостаточности на 17% [Wilding J. et al., 2016]. Однако известно, что иНГЛТ-2 имеют умеренно выраженную

эффективность в отношении компенсации непосредственно углеводного обмена, снижая HbA1c в среднем на 0,5-0,8% [Mikhail N., 2014]. Таким образом, представляет определенный интерес изучение влияния этого класса препаратов на жировой обмен, в первую очередь в связи с тем, что 85% пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) имеют ожирение [Report СМаМW, 2004]. Известно, что клинически значимое снижение массы тела (МТ) на 5% и более ассоциировано с уменьшением степени инсулинорезистентности (ИР) и, как следствие, ведет к улучшению гликемического контроля [Edwards С.М., 2016], а также положительно влияет на показатели липидного профиля крови, артериального давления (АД), а также снижает степень эндотелиальной дисфункции [National Institute for Health and Clinical Excellence, Лондон, 2006].

Степень разработанности темы

В настоящее время множество работ посвящено изучению влияния ингибиторов НГЛТ-2 на углеводный обмен [Ferrannini E. et al. 2010, van Baar M.J.B. et al. 2018, Rosenstock J. et al. 2015, Dagogo-Jack S. et al. 2018] и кардиоренальные исходы, включая снижение смертности [Nassif M.E. et al, Voors A.A. et al. 2022, Heerspink H.J.L. et al. 2020, Chertow G.M. et al. 2021]. Лишь немногие посвящены изучению механизмов, которые могут лежать в основе этих исходов [Yurista S.R. et al. 2019, Lytvyn Y. et al 2022, Tanaka A. et al. 2023], а роли метаболизма жира посвящено еще меньшее количество исследований [Yokono M. et al. 2014, Breder I. et al. 2022].

Во многих исследованиях доказана эффективность иНГЛТ-2 в отношении гликемического контроля и снижении массы тела и объема жировой ткани [Scheerer M.F. et al., 2016; Blonde L. et al., 2016], а также артериального давления [Ghosh A. et al., 2022] и уровней адипокинов [Yamakage H. et al., 2020]. Нормализация жирового обмена, одновременно с нормализацией АД, липидного обмена на фоне лечения СД, может также приводить к сокращению полипрагмазии [Redmon J.B. et al. 2010]. К тому же, не стоит забывать о том, что в отличие от многих антидиабетических препаратов (инсулин, препараты сульфонилмочевины), иНГЛТ-2 обеспечивают эффективный контроль HbA1c с минимальным риском

гипогликемии и дополнительным преимуществом в виде снижения веса [Goring S. et al., 2014] именно за счет уменьшения объема жировой ткани [Sugiyama S. et al., 2018; Wolf V.L.W. et al., 2021]. До настоящего времени в России оценивались безопасность терапии, гликемический контроль и динамика массы тела пациентов, без учета изучения состава тела и метаболизма жира [Анциферов М. Б. и др., 2022]. Вместе с тем, комплексное всестороннее исследование динамики показателей углеводного, липидного и жирового обменов на фоне терапии дапаглифлозином представляется перспективным, так как позволяет оценивать эффективность и целесообразность терапии данным препаратом у пациентов с СД2 и сопутствующими липотоксичностью, дислипидемией, ожирением. В связи со всем вышеизложенным представляется необходимым комплексное исследование эффективности терапии дапаглифлозином.

Цель исследования

Провести комплексную оценку влияния на жировой и углеводный обмен ингибитора НГЛТ-2 дапаглифлозина в сочетании с метформином у пациентов с СД2 и ожирением.

Задачи исследования

1. Оценить влияние комбинированной терапии метформином и ингибитором НГЛТ-2 дапаглифлозином на динамику показателей жирового обмена (адипокинов).
2. Определить динамику показателей антропометрии на фоне терапии метформином и дапаглифлозином.
3. Изучить динамику площади жировой ткани с использованием биоимпедансного анализа состава тела (БИАС) на фоне терапии метформином и дапаглифлозином.
4. Провести комплексную оценку жирового обмена и изучить корреляцию адипокинов с данными биоимпедансного анализа состава тела.
5. Оценить динамику показателей углеводного обмена на фоне терапии дапаглифлозином.
6. Изучить динамику показателей липидного профиля у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением на фоне терапии метформином и дапаглифлозином.
7. Установить, возможен ли более эффективный гликемический контроль у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением

при комплексном воздействии как на углеводный, так и жировой обмен.

Объект исследования

60 пациентов с подтвержденным диагнозом сахарного диабета 2 типа и ожирением.

Предмет исследования

Влияние дапаглифлозина в сочетании с метформином на показатели метаболизма жира и углеводного обмена у лиц с сахарным диабетом 2 типа и ожирением.

Научная новизна

Впервые в научно-квалификационной работе проведено комплексное исследование влияния комбинированной терапии дапаглифлозин и метформин на жировой обмен у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением.

Установлено, наряду с достоверным снижением индекса массы тела и окружности талии, уменьшение общей жировой массы и площади висцерального жира на фоне комбинированной терапии.

Установлено изменение состава тела с тенденцией к увеличению мышечной массы по данным биоимпедансного анализа состава тела в ответ на комбинированную терапию ингибитором НГЛТ-2 дапаглифлозином и метформином.

Доказано статистически значимое увеличение уровня адипонектина в плазме крови с тенденцией к увеличению уровня триглицеридов, что в сочетании с данными антропометрии и данными биоимпедансного сканирования состава тела на фоне комбинированной терапии является свидетельством улучшения метаболического здоровья пациентов.

Установлена корреляционная взаимосвязь динамики уровня адипонектина с показателями глюкозы плазмы натощак и индексом массы тела, что подтверждает роль метаболизма жира в течении сахарного диабета 2 типа.

Теоретическая и практическая значимость

Доказана научная гипотеза негликемических эффектов дапаглифлозина в отношении маркеров метаболического здоровья, таких как снижение массы тела, уменьшение висцерального жира, повышение уровня адипонектина и

иризина, снижение уровня лептина, улучшение углеводного и липидного обмена.

Выявлена взаимосвязь повышения уровня основного маркера метаболического здоровья адипонектина с улучшением углеводного обмена, что позволяет расширить имеющиеся на данный момент научные данные о влиянии метаболизма жира на нарушения углеводного обмена.

Разработан подход к лечению ожирения и нарушений жирового обмена при сахарном диабете 2 типа, заключающийся в применении дапаглифлозина для интенсификации терапии СД 2 в сочетании с ожирением.

Методология и методы исследований

Методологической особенностью работы является комплексное всестороннее изучение влияния ингибитора НГЛТ-2 в комбинации с метформином на показатели как углеводного, так и жирового обмена у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с применением современных методов диагностики. Все исследования выполнены на высоком методологическом уровне с использованием сертифицированного оборудования. Для анализа полученных результатов применялся статистический метод с использованием пакета прикладных статистических программ.

Положения, выносимые на защиту

1. Доказано уменьшение массы тела пациентов с СД2 и ожирением за счет потери жировой ткани и уменьшения площади висцерального жира в ответ на назначение дапаглифлозина в комбинации с метформином.
2. Доказано, что у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением терапия дапаглифлозином в сочетании с метформином ассоциировалась с положительной динамикой маркеров жирового обмена в виде увеличения уровня адипонектина и снижения уровня лептина.
3. Доказано, что положительная динамика адипонектина коррелировала со снижением уровня глюкозы плазмы натощак, что подтверждает значение липотоксичности в развитии сахарного диабета 2 типа.
4. Доказано, что терапия дапаглифлозином в сочетании с метформином приводила к улучшению показателей

липидограммы в виде снижения уровня общего холестерина и ЛПНП у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением.

Степень достоверности и апробация диссертации

Достоверность результатов исследования, обоснованность выводов и практических рекомендаций базируется на достаточном количестве (число обследованных пациентов = 60) клинических наблюдений и использованием современных лабораторных, инструментальных методов исследования. Для обеспечения доказательности полученных результатов были применены современные инструменты статистического анализа. Проведение диссертационного исследования было одобрено Комитетом по этике научных исследований ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Протокол №1 от 13.01.2020 г.). Апробация диссертации состоялась 24 июня 2024 года на расширенном заседании кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Протокол №2). Результаты исследования доложены и обсуждены на: конференции молодых ученых ФГБОУ ДПО РМАНПО «Трансляционная медицина», г. Москва, 2023 г., VII Международном научном конгрессе «Глобалистика-2023: Устойчивое развитие в контексте глобальных процессов», г. Москва, 2023 г., III Конгрессе, посвященном Всемирному дню борьбы с ожирением с международным участием, г. Москва, 2023 г., Втором всероссийском междисциплинарном конгрессе по непрерывному профессиональному образованию работников здравоохранения, г. Москва, 2023 г., онлайн-конференции «Креативная эндокринология: новые технологии в диагностике и лечении эндокринных заболеваний», г. Москва, 2023 г.

Внедрение результатов диссертационной работы

Результаты проведенного исследования внедрены в клиническую практику отделения эндокринологии Федеральное бюджетное учреждение «Центральная клиническая больница гражданской авиации» (акт от 08.05.2024 г.). Основные научные положения диссертационной работы используются в научно-педагогической работе кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (акт от 27.02.2024 г.).

Личный вклад автора

Научные результаты, приведенные в данной диссертационной работе, получены соискателем Гоголевой С.П. самостоятельно на базе Центральной клинической больницы гражданской авиации. Соискателю принадлежит ведущая роль в составлении плана работы, разработке дизайна исследования, поиске и обработке отечественных и зарубежных источников литературы по теме исследования, набору материала, статистической и аналитической обработке полученных данных. Автором представлены аргументированные выводы и практические рекомендации на основе результатов исследования, что согласуется с задачами и целью диссертационной работы. Формулировка выводов, написание статей и текста диссертации выполнены лично соискателем. Вклад автора заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту специальности 3.1.19. – Эндокринология. Медицинские науки и областям исследования: п. № 4 «Этиология и патогенез эндокринных заболеваний, клинические проявления, методы диагностики заболеваний эндокринной системы с использованием клинических, лабораторных, инструментальных и других методов исследования, дифференциальная диагностика различных форм нарушения гормональной регуляции» и п. № 5 «Лечение эндокринных заболеваний: гормонотерапия, химиотерапия, хирургическая коррекция, лучевая терапия, патогенетическая терапия. Разработка новых методов лечения эндокринных заболеваний (генотерапия, поиск локаторов и стимуляторов секреции гормонов и др.)».

Публикации

По теме диссертации опубликованы 3 научные работы, из них 3 статьи в научных журналах и изданиях, включенных ВАК РФ в перечень Российских рецензируемых научных журналов и изданий для изложения основных научных результатов диссертационных исследований.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 135 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и

методов исследования, результатов исследования и их обсуждения, заключения и списка литературы, включающего 255 источников, из них 13 отечественных и 242 зарубежных. Работа иллюстрирована 14 рисунками и 13 таблицами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В исследование было включено 60 пациентов в возрасте от 39 до 77 лет с сахарным диабетом 2 типа в сочетании с ожирением (24 мужчины, 36 женщин).

Разделение по возрастным группам показало, что количество пациентов в возрасте 39 - 49 лет составило 10% (6 человек), 50 - 59 лет – 43% (26 человек), 60 - 69 лет – 37% (22 человек) и 70 - 74 – 10% (6 человек). Все пациенты ранее получали монотерапию метформином.

Критерии включения:

- Установленный диагноз СД 2 типа;
- Избыточная масса тела или ожирение (ИМТ>27);
- Отсутствие в анамнезе факта терапии иНГЛТ-2 ранее;
- Возраст старше 18 и до 75 лет;
- Пол: мужской и женский;
- Гликемия натощак: от 3,9 до 10 ммоль/л;
- Гликированный гемоглобин от 6,5% до 10%;
- Способность и желание пациента следовать протоколу исследования;
- Подписанная форма информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- Сахарный диабет 1-го типа;
- Тяжелая патология сердечно-сосудистой системы: инфаркт миокарда в последние 6 месяцев, нестабильная стенокардия, некомпенсированная сердечная недостаточность, неконтролируемая артериальная гипертензия (показатели артериального давления (АД)>200/110 мм. рт.ст.);
- ХБП 4-5 ст. (СКФ <30 мл/мин/1,73 м² по формуле MDRD);
- Заместительная почечная терапия;
- Тяжелые нарушения функций печени;
- Наличие абсолютных противопоказаний к терапии иНГЛТ-2:

повышенная чувствительность к действующему веществу и любым другим компонентам препарата,);

- Наличие острых осложнений СД: тяжелый кетоацидоз, диабетическая кома или прекома;
- Беременность, лактация;
- Гестационный диабет;
- Периоперативный период, серьезные операции и травмы
- Наличие противопоказаний к исследуемым препаратам;
- Отказ в подписании формы информированного согласия на участие в наблюдательном исследовании;
- Неспособность посещения запланированных в рамках исследования рутинных визитов в течение 6 месяцев с периодичностью в 12 недель;

Критерии преждевременного исключения из исследования:

- Решение участника прекратить свое участие в исследовании;
- Решение лечащего врача прекратить терапию

Дизайн исследования предполагал определение показателей углеводного обмена, жирового и липидного обмена (масса тела, ИМТ, ОТ, биоимпедансное сканирование состава тела на биоимпедансном анализаторе InBody 770, глюкоза плазмы натощак, гликозилированный гемоглобин, лептин, адипонектин, иризин, интерлейкин-6, общий холестерин, ЛПВП, ЛПНП, триглицериды, липопротеин(а), sЛПНП) исходно до добавления к терапии метформином дапаглифлозина, и повторное исследование вышеуказанных показателей в динамике через 3 и 6 месяцев после добавления к терапии дапаглифлозина в дозе 10 мг.

22 пациента из исследуемой группы ранее не получали гиполипидемическую терапию, и при анализе данных динамики липидного профиля были включены в группу №1 (статинонаивные). 38 человек до включения в исследование получали терапию статинами без достижения целевых значений липидограммы. Они формировали группу №2, и продолжали прием гиполипидемической терапии без изменения дозировок.

Период наблюдения составил 6 месяцев.

Из 60 включенных в исследование пациентов 60 завершили исследование. Дизайн исследования представлен на Рис.1.

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

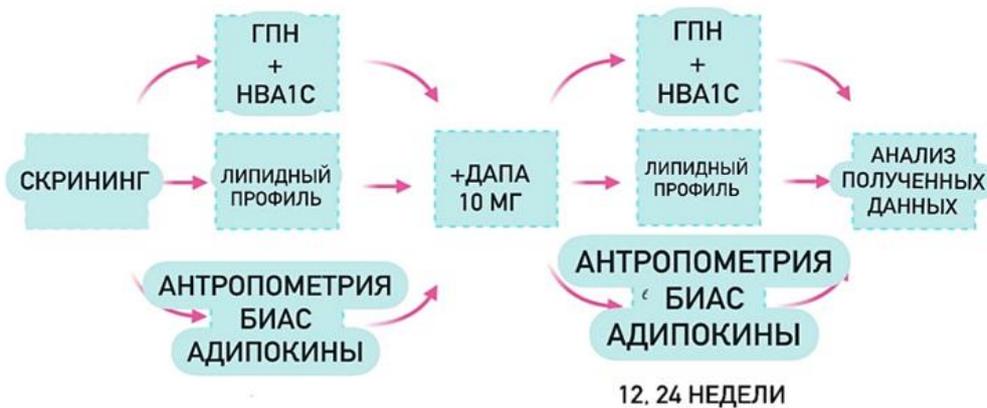


Рис.1. Дизайн исследования.

Статистическая обработка результатов

Результаты статистического анализа приведены в виде медианы и интраквартильного интервала (M ; $IQR [Q25; Q75]$), стандартного отклонения (SD), минимальных (min) и максимальных (max) значений. Достоверность данных по динамике показателей, полученных за период наблюдения, оценивалась с помощью непараметрического статистического теста Т-критерия Вилкоксона. Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Статистическая значимость полученного коэффициента оценивалась при помощи t-критерия Стьюдента. Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Для выявления взаимосвязей между показателями, полученными на начальном этапе исследования, коэффициенты корреляции рассчитывались на основании совокупной выборки ($n = 60$), а для выявления взаимосвязей между изменениями показателей в процессе исследования были рассчитаны коэффициенты корреляции внутри каждой группы. Сила корреляционной связи оценивалась по величине коэффициента корреляции (r). Так, показатель $r \leq \pm 0,5$ соответствовал наличию слабой корреляционной связи, показатель $r \geq 0,5$ – заметная корреляционная связь.

Результаты исследований и их обсуждение

Исходные показатели

Исследуемая группа представлена 60 пациентами (24 мужчины, 36 женщин) с подтвержденным диагнозом СД2 в возрасте от 39

до 77 лет (средний возраст исследуемых $48,2 \pm 8,3$ лет) в сочетании с ожирением (средний ИМТ $31,1 \pm 1,3$ кг/м²) (Таб.1.).

Таб.1. Исходные значения исследуемых показателей ($M \pm SD$)

Показатель	Исходное значение	Референсные значения
НbA1c	$8,1 \pm 1,2\%$	$<6,5\%$
ГПН	$7,9 \pm 0,7$ ммоль/л	4,1-5,9 ммоль/л
Общий холестерин	$5,9 \pm 0,89$ ммоль/л	$<4,5$ ммоль/л по рекомендациям ESC/EAS
Триглицериды	$3,0 \pm 1,85$ ммоль/л	$<1,7$ ммоль/л
ЛПНП	$2,87 \pm 1,0$ ммоль/л	$<1,5$ ммоль/л по рекомендациям ESC/EAS
ЛПВП	$1,01 \pm 0,5$ ммоль/л	$>1,0$ ммоль/л у мужчин $>1,2$ ммоль/л у женщин
sЛПНП	$36,5 \pm 3,4$ ммоль/л	12,0-44,0 ммоль/л
Липопротеин(а)	$12,5 \pm 1,2$ ммоль/л	$<30,0$ мг/дл
ИМТ	$31,1 \pm 1,3$ кг/м ²	$<25,0$ кг/м ²
Окружность талии	$93 \pm 10,4$ см	<94 см у мужчин <80 см у женщин
Масса тела	$78,3 \pm 5,3$ кг	
Лептин	$19,5 \pm 4,4$ нг/мл	2,5-5,6 нг/мл у мужчин 3,7-11,1 нг/мл у женщин
Адипонектин	$14,2 \pm 2,5$ мкг/мл	при ИМТ <25 : 5-37 мкг/мл при ИМТ 25-30: 5-28 мкг/мл при ИМТ >30 : 2-20 мкг/мл
Иризин	$2,47 \pm 1,62$ нг/мл	3,6-4,6 нг/мл
ИЛ-6	$11,3 \pm 4,2$ пг/мл	0-7 пг/мл

Результаты

Углеводный обмен

За 24 недели наблюдения у пациентов отмечалось статистически значимое улучшение показателей углеводного обмена (по критерию Вилкоксона) по сравнению с исходными данными. Медиана снижения уровня HbA1C в группе исследуемых через 12 недель составила -0,4% [-0,9;0], а через 24 недели -0,6% [-1,8;0], ($p=0,08$, тест Манна-Уитни). К концу исследования было отмечено снижение уровня HbA1c с $8,1\pm 1,2\%$ до $7,5\pm 0,7\%$ (данные представлены $M\pm SD$). Показатель глюкозы плазмы натощак по полученным результатам снизился до $7,1\pm 0,7$ ммоль/л (в среднем на $0,8$ ммоль/л) по сравнению с исходным показателем $7,9\pm 0,7$ ммоль/л ($p=0,04$).

Таб.2. Динамика показателей углеводного обмена на фоне терапии дапаглифлозином и метформином в течение 24 недель.

Показатель	Метформин, $M\pm SD$	Метформин+да паглифлозин, $M\pm SD$	Р
ГПН	$7,9\pm 0,7$ ммоль/л	$7,1\pm 0,7$ ммоль/л	0,04
HbA1c	$8,1\pm 1,2\%$	$7,5\pm 0,7\%$	$>0,05$

Таким образом, в исследуемой группе терапия современным сахароснижающим препаратом дапаглифлозином в дополнение к уже ранее проводимой терапии метформином способствовала улучшению показателей углеводного обмена.

Липидный обмен

Сравнение показателей липидного обмена за 24 недели наблюдения

22 пациента из исследуемой группы ранее не получали гиполипидемическую терапию, и были включены в группу №1 (статины-наивные). 38 человек до включения в исследование получали терапию статинами без достижения целевых значений липидограммы. Они формировали группу №2, и продолжали прием гиполипидемической терапии без изменения дозировок. Дапаглифлозин привел к статистически значимому снижению некоторых показателей липидограммы. Уровень общего

холестерина в группе статин-наивных (группа 1) пациентов снизился с $6,1 \pm 0,58$ до $5,0 \pm 0,41$ ммоль/л ($p=0,04$). Уровень триглицеридов снизился у пациентов группы 1 с $3,68 \pm 0,94$ до $2,1 \pm 0,57$ ммоль/л ($p=0,02$). Также уровень ЛПНП снизился с $2,81 \pm 0,72$ до $1,9 \pm 0,14$ ммоль/л ($p=0,02$) в то время, как данных за статистически значимую динамику уровней ЛПВП, липопротеина(а), sЛПНП получено не было.

Таб.3. Динамика показателей липидограммы в группе 1 (n=22).

Показатель	Метформин, Ме, IQR	Метформин+Дап аглифлозин, Ме, IQR	<i>P</i> (vs. исходные значения)
Общий холестерин, ммоль/л	6,1 [5,2; 7,1]	5,0 [4,4; 5,7]	0,04
ЛПНП, ммоль/л	2,81 [1,0; 3,8]	1,9 [1,6; 2,2]	0,02
ЛПВП, ммоль/л	1,18 [0,5; 1,8]	1,7 [0,9; 2,68]	0,61
Триглицериды, ммоль/л	3,68 [0,4; 4,7]	2,1 [0,3; 3,3]	0,02
Липопротеин(а) , мг/дл	16,4 [9,3; 26,4]	15,2 [7,5;19,0]	0,62
sЛПНП, ммоль/л	33,2 [13,0; 29,6]	30,6 [11,2; 25,6]	0,24

За 24 недели наблюдения в группе №2 отмечались следующие изменения: уровень общего холестерина снизился с $5,6 \pm 0,72$ до $4,58 \pm 0,43$ ммоль/л ($p=0,04$). Уровень триглицеридов снизился у пациентов группы 2 с $2,57 \pm 1,87$ до $2,06 \pm 0,53$ ммоль/л ($p=0,08$). Уровень ЛПНП снизился с $2,71 \pm 0,84$ до $1,84 \pm 0,15$ ммоль/л ($p=0,02$). Статистически значимой динамики уровней ЛПВП, липопротеина(а), sЛПНП так же, как и в случае с группой №1 получено не было.

Таб.4. Показатели липидограммы в течение 24 недель в группе 2 (n=38).

Показатель	Метформин+статины, Me, IQR	Метформин+дапаглифлозин+статины, Me, IQR	P (vs. исходные значения)
Общий холестерин, ммоль/л	5,6 [3,6; 6,8]	4,58 [3,8; 5,7]	0,04
ЛПНП, ммоль/л	2,71 [1,1; 3,7]	1,9 [1,5; 2,3]	0,02
ЛПВП, ммоль/л	1,2 [0,9; 1,8]	1,7 [0,9; 2,6]	0,06
Триглицериды, ммоль/л	2,57 [0,3; 3,4]	2,06 [0,4; 3,7]	0,08
Липопротеин(а), мг/дл	12,2 [11,2; 25,0]	13,1 [8,5; 21,0]	0,63
sЛПНП, ммоль/л	23,2 [12,2; 35,6]	21,5 [11,5; 24,1]	0,32

Сравнение показателей липидного обмена между пациентами, получавшими статины, и пациентами, не принимавшими статины

Сравнительный анализ показателей липидного обмена между двумя группами продемонстрировал, что статистически достоверных отличий по критерию Манна-Уитни между уровнями общего холестерина, триглицеридов, ЛПНП и ЛПВП, а также маркеров атеросклероза (липопротеин(а) и sЛПНП) не наблюдалось.

Таб. 5. Сравнение показателей липидного обмена между двумя группами в конце исследования

Показатель	Метформин+дапаглифлозин (n=22) Me, IQR	Метформин+дапаглифлозин+статины (n=38), Me, IQR	P-value
Общий холестерин, ммоль/л	5,0 [4,4; 5,7]	4,58 [3,8; 5,7]	0,71
ЛПНП, ммоль/л	1,9 [1,6; 2,2]	1,9 [1,5; 2,3]	0,91
ЛПВП, ммоль/л	1,7 [0,9; 2,68]	1,7 [0,9; 2,6]	0,92
Триглицериды	2,1 [0,3; 3,3]	2,06 [0,4; 3,7]	0,91
Липопротеин(а)	15,2 [7,5; 19,0]	13,1 [8,5; 21,0]	0,08
sЛПНП	30,6 [11,2; 25,6]	21,5 [11,5; 24,1]	0,06

Таким образом, на фоне комплексной терапии отмечено статистически значимое снижение некоторых показателей липидограммы как в группе комбинированная терапия + статины, так и без статинов.

Жировой обмен

Сравнение показателей антропометрии на фоне терапии

Сравнение показателей антропометрии (масса тела, ИМТ, ОТ) после начала комбинированной терапии метформином и дапаглифлозином выявило, что снижение массы тела, а также ОТ в группе наблюдения было статистически значимо ($p=0,04$). В среднем по группе потеря массы тела составила 3,3 кг за 6 месяцев, окружность талии пациентов уменьшилась на 4,5 см в

среднем до $88,5 \pm 8,7$ см ($p=0,022$). Динамика ИМТ по данным наблюдения не была статистически значимой ($p>0,05$).

Таб.6. Сравнение показателей массы тела, ОТ и ИМТ в динамике

Показатель	Метформин, M \pm SD	Метформин+д апаглифлозин, M \pm SD	p-value
Δ масса тела, кг	78,3 \pm 5,3	75,0 \pm 2,3	0,04
Δ ИМТ, кг/м ²	31,1 \pm 1,3	29,9 \pm 2,6	0,06
Δ ОТ, см	93 \pm 10,4	88,5 \pm 8,7	0,02

Таким образом, в исследуемой группе добавление к терапии современного сахароснижающего препарата дапаглифлозина в дополнение к уже ранее проводимой терапии метформином сопровождалось снижением показателей массы тела, ИМТ и окружности талии.

Жировой обмен

Сравнение показателей биоимпедансного сканирования состава тела на фоне терапии

Дальнейшее проведение биоимпедансного сканирования состава тела выявило статистически значимое уменьшение общей массы жировой ткани. Так, жировая масса снизилась с $28,8 \pm 4,4$ кг ($36,2 \pm 3,3\%$) до $25,8 \pm 3,0$ ($34,4 \pm 2,9\%$) кг ($p=0,03$). При этом обращает внимание уменьшение площади висцерального жира, со $146,0 \pm 15,7$ см² до $126,2 \pm 13,6$ см² ($p=0,04$).

Мышечная масса в ответ на комплексную терапию метформин+дапаглифлозин статистически не значимо увеличилась с $36,7 \pm 2,8$ кг до $37,6 \pm 1,6$ кг ($p=0,05$).

Показатель активной клеточной массы также увеличился с $37,9 \pm 8,0$ кг до $40,7 \pm 8,7$ кг ($p=0,05$). Показатель фазового угла импеданса в начале исследования составил $5,8 \pm 0,6$ градусов, и в результате 6 месяцев наблюдения было отмечено увеличение показателя до $6,0 \pm 0,8$ градусов ($p>0,05$). Следовательно, комплексная терапия метформином и дапаглифлозином

способствовала ремоделированию жировой ткани за счет уменьшения общей жировой массы со статистически значимым уменьшением площади висцеральной жировой массы, а также увеличением мышечной массы.

Влияние дапаглифлозина на динамику адипокинов

После изучения динамики стандартных показателей жирового обмена, таких как данные антропометрии и исследование состава тела, были исследованы маркеры метаболического здоровья - адипокины. Так, были получены данные о статистически значимом увеличении уровня адипонектина в плазме крови в среднем на 1,6 мкг/мл. Показатель увеличился с $14,2 \pm 2,5$ мкг/мл до $15,8 \pm 2,05$ мкг/мл ($p=0,04$). Так же были получены данные об увеличении уровня иризина в среднем на 1,33 пг/мл, показатель увеличился с $2,47 \pm 1,62$ до $3,8 \pm 1,78$ нг/мл ($p=0,05$), что корреспондировало с данными, полученными при исследовании динамики антропометрических данных и данных биоимпедансометрии.

Статистически значимой динамики других адипокинов зарегистрировано не было. Так, уровень лептина снизился в среднем на 0,7 нг/мл ($p>0,05$). Показатель составлял $19,5 \pm 4,4$ пг/мл до назначения комбинированной терапии и снизился до $18,8 \pm 2,8$ нг/мл. Также было отмечено статистически незначимое снижение уровня ИЛ- 6 с $11,3 \pm 4,2$ до $11,1 \pm 3,4$ пг/мл ($p>0,05$).

Таб.7. Сравнение показателей адипокинов в динамике до и после назначения дапаглифлозина через 24 недели терапии

Параметры	Метформин, M \pm SD	Метформин + дапаглифлозин, M \pm SD	P-value
Лептин, нг/мл	19,5 \pm 4,4	18,8 \pm 2,8	0,06
Адипонектин, мкг/мл	14,2 \pm 2,5	15,8 \pm 2,05	0,04
Иризин, нг/мл	2,47 \pm 1,62	3,8 \pm 1,78	0,05
ИЛ-6, пг/мл	11,3 \pm 4,2	11,1 \pm 3,4	0,08

Таким образом, добавление к терапии метформином дапаглифлозина ассоциировалось с положительной динамикой маркеров, отражающих состояние жирового обмена: отмечалось статистически значимое увеличение уровня адипонектина, а также тенденция к снижению уровня лептина.

Исследование взаимосвязи уровня адипонектина с показателями углеводного обмена

Учитывая то, что адипонектин в современной литературе трактуется как высокоинформативный маркер метаболического здоровья [Younghye C., Sang Y.L., 2023; Stefan N., Stumvoll M., 2006] наибольший интерес представляют данные в отношении корреляции его уровня с показателями углеводного, жирового и липидного обмена.

В таблице 8 приведены данные о корреляции уровня адипонектина с показателями углеводного обмена.

Таб.8. Взаимосвязь между адипонектина и показателями углеводного обмена

Параметры	Адипонектин, мкг/мл	
	r	P
ГПН, ммоль/л	-0,671	0,02
НbA1c, %	-0,353	0,04

Жирным выделены показатели, соответствующие наличию заметной взаимосвязи. Для определения степени корреляции использовался коэффициент Пирсона.

Таким образом, адипонектин при анализе полученных результатов имел обратную среднюю взаимосвязь с уровнем ГПН ($p=0,02$). Наличие корреляции с уровнем гликированного гемоглобина подтверждено не было.

Исследование взаимосвязи уровня адипонектина на фоне комбинированной терапии с показателями липидного обмена

По результатам анализа была выявлена средняя по силе обратная корреляционная связь уровня адипонектина с КА ($p=0,05$).

Таб.9. Взаимосвязь между уровнями адипонектина и показателей липидного обмена

Параметры	Адипонектин, мкг/мл	
	r	P
Общий холестерин, ммоль/л	-0,425	0,06
ЛПНП, ммоль/л	-0,498	0,03
ЛПВП, ммоль/л	0,484	0,04
Триглицериды, ммоль/л	-0,481	0,04
КА	-0,509	0,05

Жирным выделены показатели, соответствующие наличию заметной взаимосвязи. Для определения степени корреляции использовался коэффициент Пирсона.

Исследование взаимосвязи уровня адипонектина на фоне терапии с показателями жирового обмена

При анализе полученных результатов была выявлена средняя обратная взаимосвязь адипонектина с показателем ИМТ ($p=0,04$), и средняя прямая взаимосвязь с мышечной массой в кг ($p=0,02$). Данных, свидетельствующих о наличии убедительной взаимосвязи между остальными показателями состояния жирового обмена зарегистрировано не было. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о наличии корреляции уровня адипонектина с мышечной массой, а также об обратной корреляции уровня адипонектина с ИМТ.

Таб.10. Взаимосвязь между уровнем адипонектина и показателями антропометрии и состава тела

Параметры	Адипонектин, мкг/мл	
	r	P
ИМТ, кг/м ²	-0,519	0,04
ОТ, см	-0,435	0,03
Жировая масса, кг	-0,488	0,05
Висцеральная жировая ткань, см ²	-0,493	0,04
Мышечная масса, кг	0,512	0,02

Жирным выделены показатели, соответствующие наличию заметной взаимосвязи. Для определения степени корреляции использовался коэффициент Пирсона.

Заключение

В научно-квалификационной работе проведен комплексный анализ динамики показателей углеводного и жирового обмена в ответ на терапию дапаглифлозин в комбинации с метформином у пациентов с СД₂ и ожирением. По результатам, полученным в ходе работы, улучшение показателей углеводного обмена сопровождалось улучшением показателей метаболического здоровья, таких, как уменьшение массы тела за счет потери жировой ткани и уменьшения площади висцерального жира, увеличение уровня адипонектина и иризина, уменьшение уровня лептина и ИЛ-6, увеличение массы скелетно-мышечной ткани. Таким образом, полученные данные позволяют расширить спектр показаний для применения дапаглифлозина не только в качестве сахароснижающего препарата, но также препарата для многофакторного комплексного управления СД 2 типа в сочетании с ожирением.

ВЫВОДЫ

1. Комплексная терапия дапаглифлозин с метформином у пациентов с СД 2 типа и ожирением ассоциировалась с положительной динамикой маркеров метаболического здоровья: увеличение уровня адипонектина и иризина,

- а также снижение уровня лептина и ИЛ-6.
2. Установлена положительная динамика антропометрических показателей - снижение показателей массы тела ($p=0,04$), ИМТ и окружности талии ($p=0,02$) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением после назначения дапаглифлозина.
 3. Добавление дапаглифлозина пациентам с сахарным диабетом 2 типа и ожирением ассоциировалось с изменениями состава тела по данным биоимпедансного анализа – уменьшением массы жировой ткани ($p=0,03$), площади висцерального жира ($p=0,04$) и увеличением мышечной массы.
 4. Доказана положительная корреляционная связь динамики адипонектина с увеличением уровня мышечной массы у пациентов с СД 2 и ожирением на фоне комбинированной терапии дапаглифлозин + метформин.
 5. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением комплексная комбинированная терапия дапаглифлозином и метформином на фоне улучшения показателей метаболического здоровья способствовала улучшению показателей углеводного обмена: снижению уровня глюкозы плазмы натощак ($p=0,04$) и HbA1c.
 6. Отмечено статистически значимое снижение уровней общего холестерина и ЛПНП как в группе, получавшей статины в дополнение к комбинированной терапии метформин+дапаглифлозин, так и без статинов.
 7. Выявлена отрицательная корреляция уровня адипонектина с уровнем глюкозы плазмы натощак ($p=0,02$), что свидетельствует о положительном влиянии данного основного маркера метаболического здоровья на контроль углеводного обмена.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Применение дапаглифлозина можно рассмотреть у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением с целью достижения нормализации нарушений метаболизма жира и более эффективного контроля углеводного обмена.

Перспективы дальнейшей разработки темы

По результатам исследования у пациентов с сахарным диабетом

2 типа и ожирением применение дапаглифлозина 10 мг в сутки в дополнение к уже проводимой терапии метформином сопровождалось тенденцией к улучшению показателей метаболизма жира. Полученные результаты представляет большой интерес для дальнейшего, более детального, изучения негликемических эффектов дапаглифлозина.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Гоголева С.П. **Влияние дапаглифлозина на жировой и углеводный обмен у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.** / Гоголева С.П., Аметов А.С., Шабалина А.А. // Доктор.Ру. – 2023. – Т. 22. - № 4. – С. 40–46. 7/2,3 с. ИФ – 0,669.
2. Гоголева С.П. **Влияние дапаглифлозина на маркеры метаболического здоровья при сахарном диабете 2 типа** / Гоголева С.П., Аметов А.С., Шабалина А.А., Антонова К.В. // Эндокринология: новости, мнения, обучение. – 2023. – Т. 12. – №4. – С. 8-15. 8/2 с. ИФ – 0,526.
3. Гоголева С.П. **Динамика показателей липидного обмена на фоне терапии дапаглифлозином у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа.** / Гоголева С.П., Аметов А.С., Черникова Н.А., Шабалина А.А., Антонова К.В., Хайкина М.Б., Черницкая Е.Р., Кушнир Н.В., Сташевская В.Н. // Лечебное дело. – 2023. - № 4. – С. 32–37. 6/0,6 с. ИФ – 0,558.

Список сокращений

БИАС – биоимпедансное сканирование состава тела	ОТ - объем талии
ИЛ – интерлейкин	СД2 - сахарный диабет 2 типа
ИМТ - индекс массы тела	ТГ - триглицериды
иНГЛТ-2 - ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа	НbA1c - гликозилированный (гликированный) гемоглобин
ЛПВП - липопротеины высокой плотности	IDF - Международная диабетическая федерация
ЛПНП - липопротеины низкой плотности	sЛПНП - малая атерогенная субъединица липопротеинов низкой плотности
МТ - масса тела	
ОБ - объем бедер	