

На правах рукописи

МИШАРОВА Алина Павловна

**ВЛИЯНИЕ ИНГИБИТОРА НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНОГО
КОТРАНСПОРТЕРА 2 ТИПА НА МЕТАБОЛИЗМ ЖИРА У
ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА В
СОЧЕТАНИИ С ОЖИРЕНИЕМ**

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» Минздрава России.

Научный руководитель:

Аметов Александр Сергеевич, доктор медицинских наук, профессор

Оппоненты:

Маркова Татьяна Николаевна, доктор медицинских наук, доцент, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, профессор кафедры эндокринологии

Галстян Гагик Радикович, доктор медицинских наук, профессор, ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, руководитель Экспертного центра, заведующий отделением диабетической стопы, главный 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 «9» октября 2024 года 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» Министерства здравоохранения Российской Федерации 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 www.rmapo.ru.

Автореферат разослан «___» _____ 2024 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

Самсонова Л. Н.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы диссертации

Сахарный диабет 2 типа (СД2) хроническое прогрессирующее заболевание, оказывающее влияние на большинство обменных процессов в организме человека. В связи с этим, мы всё чаще обозначаем СД2, как метаболическое состояние. Согласно последним статистическим данным, более чем у 80% пациентов с СД2 диагностированы избыточная массы тела или ожирение [Драпкина О.М. и др. 2021]. Как известно, высокий уровень глюкозы, так называемая, глюкозотоксичность, в комбинации с липотоксичностью являются основными причинами развития неблагоприятных сердечно – сосудистых событий [Аметов А.С. и др, 2019]. Именно поэтому, современные ученые на пути создания инновационных возможностей и методов лечения СД2 и ожирения.

В настоящее время мы понимаем, что смертность пациентов с СД2 продолжает увеличиваться, несмотря на колоссальные усилия, включающие персонифицированный подход к терапии, совершенствование технологий по управлению СД2 и образовательные программы [World Health Organization, 2016]. Согласно данным Международной диабетической федерации (IDF) распространенность СД2 продолжает расти, в связи с этим наблюдается увеличение летальности по причине СД, которая составила 6,7 миллиона человек в 2021 году, хотя в большей степени, это связано с пандемией коронавирусной инфекции, а также с развитием у пациентов кардиоваскулярных и цереброваскулярных осложнений [Diabetes Atlas, 10th ed, 2021].

В 2015 году произошло революционное открытие нового класса лекарственных препаратов, которые доказали снижение риска МАСЕ (смертность по причине сердечно – сосудистых заболеваний (ССЗ), нефатальный инфаркт миокарда и нефатальный инсульт) на 14%, в частности, на фоне приёма эмпаглифлозина [Zinman B. 2015]. Необходимо отметить, что полученные результаты достигнуты при незначительном снижении уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) на – 0,3-0,5%. Основной механизм действия глифлозинов связан с ингибированием натрий – глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ2), что приводит к развитию глюкозурии (выделение около 60-90 г глюкозы в сутки). К тому же, большой интерес связан с тем, что выделение глюкозы с мочой способствует созданию отрицательного энергетического баланса и

потери до 240-320 ккал и воды [Bailey C.J., 2011], и, как следствие, снижению массы тела до 3-4 кг. Это указывает на существование других, ранее неизученных факторов, которые помимо нарушенного гликемического контроля, могут оказывать влияние на риск развития и прогрессирование осложнений, а также на преждевременную смертность пациентов с СД2. Известно, что динамика массы тела может зависеть от процесса «коричневения» жировой ткани, которая напрямую связана с уровнем внутриклеточного протеина – ирисина (FNDC5) [Spigelman B. M., 2013]. Достоверных данных, описывающих процессы «коричневения» жировой ткани, в частности изменение уровня ирисина, на фоне применения глифлозинов недостаточно. Таким образом, потенциал влияния иНГЛТ2 на трансформацию метаболических процессов является актуальной темой.

Степень разработанности темы

По результатам таких опубликованных исследований, как EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, DECLARE-TIMI 58 доказана возможность представителей глифлозинов снижать риск развития кардиоваскулярных и цереброваскулярных осложнений у пациентов с СД2 [Zinman B. et al. 2015; Neal B. et al. 2017; Шестакова М.В. 2019; Wiviott S.D. et al. 2019; Furtado R.H. et al. 2019]. Согласно данным литературы, в последующих работах отмечено положительное влияние одного из глифлозинов – канаглифлозина, на динамику некоторых показателей метаболического синдрома – уровень адипонектина и лептина [Аметов А.С. и др. 2020]. Интересные результаты были продемонстрированы в исследовании по изучению влияния эмпаглифлозина на показатели липидного профиля, а именно, снижение уровня триглицеридов и увеличение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛВП) [Masuda D. et al. 2020; Liping Q. et al. 2008]. Ученые утверждают, что в настоящее время недостаточно работ, посвященных всестороннему изучению динамики маркеров жирового обмена на фоне приема глифлозинов. В связи с этим в рамках нашего исследования проводилась комплексная оценка параметров метаболизма жира у пациентов с СД2 и ожирением на фоне применения эмпаглифлозина.

Цель исследования

Оценить влияние ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2 типа – эмпаглифлозина, на метаболизм жира у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением.

Задачи исследования

1. Оценить динамику метаболизма жировой ткани у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением на фоне приёма эмпаглифлозина и метформина.
2. Оценить показатели углеводного обмена на фоне приёма эмпаглифлозина и метформина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением.
3. Выявить изменения липидного обмена на фоне приёма ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2 типа в комбинации с метформином у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением.
4. Установить динамические изменения состава тела у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением на фоне приёма ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2 типа и метформина.

Объект и предмет исследования

Объект исследования – пациенты с установленным диагнозом сахарный диабет 2 типа и ожирение. Предмет исследования – изучение и динамическая оценка параметров метаболизма жирового, а также углеводного и липидного обменов у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением.

Научная новизна

Впервые в научно-квалификационной работе проведена комплексная оценка влияния эмпаглифлозина в комбинации с метформином на метаболизм жира у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением.

Установлено изменение состава тела не только за счет уменьшения общей массы тела, но снижения массы жировой и увеличения массы скелетно-мышечной тканей у пациентов, получающих комбинированную терапию эмпаглифлозин+метформин.

Доказано, что у пациентов с исходно удовлетворительным контролем гликемии после назначения эмпаглифлозина уменьшение массы тела отрицательно коррелирует с повышением уровня адипонектина сыворотки крови, что свидетельствует об улучшении метаболического здоровья.

Впервые продемонстрировано, что динамика уровня адипонектина ассоциирована со статистически значимым повышением уровня ирисина сыворотки крови, отражающего

процесс ремоделирования жировой ткани, у пациентов с СД2 и ожирением на фоне терапии эмпаглифлозином в сочетании с метформином. Таким образом, полученные результаты доказывают многофакторного влияние эмпаглифлозина на жировой обмен в сторону метаболического здоровья.

Теоретическая и практическая значимость

Решена научная задача по выявлению изменений параметров жирового обмена у пациентов с СД2 и ожирением на фоне приёма эмпаглифлозина и метформина, что позволяет проводить раннюю интенсификацию антигипергликемической терапии эмпаглифлозином при исходно удовлетворительном гликемическом контроле с целью потенциального влияния на состав тела за счет трансформации жировых депо.

Доказана научная концепция многофакторного влияния эмпаглифлозина на важнейшие маркеры метаболического здоровья при исходно удовлетворительном контроле гликемии: снижение массы тела, повышение уровня адипонектина сыворотки крови, снижение уровня лептина сыворотки крови, индекса НОМА-IR, трансформации состава тела, уменьшение активности хронического подострого воспаления, улучшение показателей липидного профиля у пациентов с СД2 и ожирением.

Полученные результаты позволяют расширить спектр показаний для назначения эмпаглифлозина в работе практикующего врача в качестве комплексного управления метаболически ассоциированными нарушениями и интенсифицировать антигипергликемическую терапию до потери гликемического контроля у пациентов с СД2 и ожирением.

Методология и методы исследований

Главная методологическая особенность исследования заключается в комплексном подходе при обследовании пациентов с сахарным диабетом 2 типа в сочетании с ожирением. Применяемые методы исследования выполнены с использованием сертифицированного оборудования. Анализ полученных результатов осуществлен с помощью статистического метода с использованием пакета прикладных статистических программ.

Положения, выносимые на защиту

1. Установлено изменение состава тела за счет уменьшения общей массы тела и ремоделирования жировых депо у лиц с

сахарным диабетом 2 типа и ожирением после назначения эмпаглифлозина в сочетании с метформином.

2. Доказано положительное влияние эмпаглифлозина на динамику маркеров метаболизма жира за счет повышения уровня адипонектина сыворотки крови и снижения уровня лептина сыворотки крови у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением при исходно удовлетворительном контроле гликемии.

3. На фоне терапии эмпаглифлозином в комбинации с метформином у пациентов, страдающих сахарным диабетом 2 типа и ожирением, выявлено повышение уровня ирисина сыворотки крови, отражающего процесс трансформации жировой ткани.

4. Показана положительная динамика параметров липидного обмена за счет снижения уровня общего ХС, триглицеридов и повышения уровня ХС-ЛВП в сыворотке крови у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением на фоне комбинированной терапии эмпаглифлозин+метформин.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов исследования базируется на достаточном количестве клинических наблюдений и проведении комплексного обследования с использованием как общепринятых, так и дополнительных высокоточных лабораторных, инструментальных методов исследования. Степень достоверности также подтверждена современными методами статистического анализа. Выводы и практические рекомендации диссертации логично вытекают из полученных результатов и соответствуют цели и задачам работы.

Проведение диссертационного исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ ДПО РМАНПО Минздрава России от 27 октября 2020 года протокол № 14.

Апробация диссертации состоялась 24.06.2024 года на расширенном заседании кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Протокол № 2.

Основные результаты диссертационной работы доложены в виде научных докладов на мультидисциплинарном научно-практическом Конгрессе, посвященному Всемирному дню борьбы с ожирением с Международным участием (2023 и 2024 гг.), на Международном Конгрессе «Ожирение и метаболические нарушения: Осознанная перезагрузка» (Москва, 2023г.).

Внедрение результатов диссертационной работы

Результаты проведенного исследования внедрены в клиническую практику эндокринологического отделения Частное учреждение здравоохранения «Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина» (акт от 25.04.2024 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

Автор лично провел поиск и анализ научной литературы по теме диссертационного исследования, обосновал степень разработанности темы, сформировал цель и задачи, участвовал в разработке дизайна. Автор самостоятельно осуществлял набор пациентов, сбор анамнеза, физикальный осмотр, последующий скрининг; выполнил обработку полученных данных, по результатам которого подготовил оригинальные и обзорные статьи и доклады на отечественных научных мероприятиях. Автор представил аргументированные выводы и практические рекомендации, которые согласуются с задачами и целью диссертационной работы.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту специальности 3.1.19. Эндокринология (медицинские науки) и направлениям исследования: п. 4. «Развитие представлений об этиологии и патогенезе заболеваний эндокринной системы, метаболических заболеваний и состояний на основе системного анализа, фундаментальных и прикладных исследований» и п. 5 «Разработка научных, методологических и клинических подходов в диагностике заболеваний эндокринной системы с использованием современных клинических, лабораторных, инструментальных, других методов исследования и современных технологий».

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликованы 7 научных работ, из них в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК РФ для публикации результатов диссертационных исследований, – 3.

Структура и объём диссертации

Диссертация представлена на 121 странице компьютерной верстки, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов собственных наблюдений, обсуждения

результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, включающего 203 источника, из них 25 отечественных и 178 зарубежных. Работа оформлена с 23 рисунками и 14 таблицами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Одноцентровое проспективное рандомизированное исследование проведено на базе ГБУЗ Московской области «Домодедовская больница» с марта 2021 год по май 2023 года после подтверждения локальным этическим комитетом ФГБУ ДПО РМАНПО Минздрава России от 27 октября 2020 года протокол № 14. В исследование включено 80 пациентов в соответствии с критериями включения и невключения.

Критериями включения являлись: мужчины и женщины в возрасте от 30 до 75 лет с установленным диагнозом сахарный диабет 2 типа согласно критериям ВОЗ и ИМТ от 30 кг/м² до 45 кг/м²; сахароснижающая терапия представлена таблетированными препаратами с отсутствием в анамнезе опыта приёма препаратов из группы иНГЛТ2; подписанное добровольное согласие на участие в научном исследовании и проведение лабораторного и инструментального обследования.

Критерии невключения: возраст исследуемых менее 30 и более 75 лет; ИМТ менее 30 кг/м² и более 45 кг/м²; приём препаратов из группы иНГЛТ2, препаратов из группы агонистов глюкагоноподобного пептида – 1; инсулинотерапия; сахарный диабет 1 типа; диабетический кетоацидоз; хроническая болезнь почек, СКФ < 45 мл/мин/1,73м²; наличие инфекций мочеполовой системы; беременность и период грудного вскармливания; наследственные нарушения: непереносимость галактозы, недостаточность лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция); психически заболевания, наркомания, алкоголизм; отказ от повторного обследования.

На **1-ом визите** после сбора жалоб и анамнестических данных, проводился осмотр с измерением роста, массы тела, ОТ и окружности бедер (ОБ) и расчетом ИМТ и внутривенное взятие крови на клинический, биохимический (определение уровня глюкозы, HbA1c, общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛНП), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛВП), триглицеридов (ТГ), мочевины, креатинина, печеночных ферментов (аланинаминотрансфераза (АЛТ),

аспартаминотрансфераза (АСТ), гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТ), мочевого кислоты, общего белка, билирубина общего (Таблица 1)) и гормональный (определение уровня адипонектина, лептина, ирисина, ИЛ-6 (Таблица 2)) анализы, рассчитывали индекс НОМА-IR. Для изучения состава массы тела проводилась биоимпедансометрия с помощью аппарата ABC-02 «МЕДАСС». Забор крови и биоимпедансометрия осуществляли натощак.

Таблица 1. Данные о референсных значениях и анализаторах для показателей биохимического анализа крови

Показатель	Единицы измерения	Референсные значения	Наименование анализатора
Мочевина	ммоль/л	2,8 – 7,2	FURUNO CA 400, Sapphire 400 (Япония), Beckman AU 480 (США)
Креатинин	мкмоль/л	58 – 96	
Глюкоза	ммоль/л	3,9 – 6,4	
HbA1c	%	4 – 6	
Холестерин	ммоль/л	0 – 5,2	
Триглицериды	ммоль/л	0 – 2,3	
ХС – ЛВП	ммоль/л	0,78 – 2,2	
ХС – ЛНП	ммоль/л	0 – 4	

Таблица 2. Лабораторные исследования маркеров жирового обмена

Показатель	Единицы измерения	Референсные значения		Наименование анализатора
		Муж	Жен	
Адипонектин	мкг/мл	1,9–17,1	1,2-25,2	ASSAYPRO Human Adiponectin Elisa Kit
Лептин	нг/мл	2,0–5,6	3,7–1,0	Diagnostics Biochem Canada Inc, ЗАО "БиоХимМак", Leptin Elisa
Ирисин	нг/мл	0,2 – 12,8		DYNEX Technology Lazurite.S/N DSA 3834
ИЛ – 6	пг/мл	0,00 – 10,0		DYNEX Technology Lazurite.S/N DSA 3834

После проведения первичного обследования 10 пациентов исключены из исследования с учетом несоответствия критериям включения и невключения, 70 пациентов рандомизированы методом случайных чисел на 2 группы: основной группе №1 (n=35) рекомендована комбинированная терапия: препарат из группы иНГЛТ2 эмпаглифлозин (Джардинс®) в дозировке 25 мг и метформин в дозировке 2000 мг в сутки с отменой

сахароснижающих препаратов из других лекарственных групп; группе контроля №2 (n=35) рекомендовано продолжить монотерапию метформином в суточной дозировке 2000 мг. Срок наблюдения составил 6 месяцев, в течение которого помимо первичного осмотра выполнено 2 визита через 3 и 6 месяцев. Кроме коррекции антигипергликемической терапии всем пациентам даны рекомендации о необходимости регулярного самоконтроля гликемии, соблюдения режима рационального питания и регулярной физической активности.

На последующих 2-ом и 3-ем визитах, через 3 и 6 месяцев соответственно, оценивалась безопасность проводимой терапии, изучалась динамика изучаемых параметров. После 2-го визита в группе контроля 10 пациентов исключены из исследования с учетом повторной оценки критериев включения и невключения. Таким образом, 35 пациентов завершили исследование в группе №1, в группе контроля №2 – 25 пациентов, суммарно 60 из 80 больных.

Статистическая обработка данных

Статистическая обработка результатов проведена с помощью пакета программ Jamovi Desktop 2.3.21 (США), Microsoft Excel 2016 год. Результаты статистического анализа приведены в виде медианы и интраквартильного интервала (Me; IQR [Q25; Q75]), минимальных (min) и максимальных (max) значений. Так как большинство распределений изучаемых признаков отличалось от нормального, для статистической обработки использовались непараметрические критерии. Достоверность отличий между группами оценивалась с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни, внутри группы с помощью непараметрического статистического теста Т-критерия Вилкоксона. Для изучения взаимосвязи между показателями применялся непараметрический коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Сила корреляции оценивалась по значению коэффициента корреляции (r): $r \leq \pm 0,25$ – слабая корреляция; $\pm 0,25 < r < \pm 0,7$ – умеренная корреляция; $r \geq \pm 0,7$ – сильная корреляция. Значение $p < 0,05$ принято статистически значимым.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В исследование включено 70 пациентов с ранее установленными СД2 и ожирением (Таблица 3).

Таблица 3. Исходные анамнестические и лабораторные параметры

Показатель	Группа № 1 (n = 35), Me, IQR	Группа № 2 (n = 35), Me, IQR	p
Возраст	61,0 [51; 65]	62,0 [57; 64]	0,928
Пол	М - 10	М - 8	
	Ж – 25	Ж – 27	
Длительность СД, годы	3,0 [1; 4,5]	1,5 [1; 3,25]	0,651
Креатинин, мкмоль/л	94 [95,8; 99,5]	90 [82,0; 96,8]	0,310
СКФ (по формуле СКД-ЕРІ), мл/мин/1,73/м ²	63 [53,5; 76,8]	62 [55,8; 72,3]	0,880

Показатели углеводного обмена исходно и в динамике

При изучении исходных показателей углеводного обмена группы сопоставимы (Таблица 4). Среди включенных в исследование 67 (95%) пациентов в качестве антигипергликемической терапии получали метформин в дозе 2000 мг в сутки, 1 (2%) пациент метформин в дозе 2000 мг+линаглиптин 5 мг в сутки, 2 (3%) пациента метформин в дозе 2000 мг+гликлазид 60 мг в сутки. С учетом коррекции антигипергликемической терапии последующий контроль углеводного обмена необходим.

Таблица 4. Исходные показатели углеводного обмена

Показатель	Группа № 1 (n = 35), Me, IQR	Группа № 2 (n = 35), Me, IQR	p
Глюкоза крови натощак, ммоль/л	6,4 [5,5; 7,4]	6,0 [5,5; 6,4]	0,160
HbA1c, %	6,28 [5,75; 6,69]	5,67 [5,48; 6,39]	0,066

В динамике в группе комбинированной терапии эмпаглифлозин+метформин нами получено статистически значимое снижение уровня глюкозы плазмы натощак на 1,0 ммоль/л ($p < 0,001$) через 3 месяца и на 0,8 ммоль/л ($p = 0,008$) через 6 месяцев, а также статистически значимое снижение уровня HbA1c на 0,38% ($p = 0,011$) и 0,45% ($p = 0,047$) через 3 и 6 месяцев соответственно. В группе на монотерапии метформином статистически значимых изменений не было.

Анализ метаболизма жира исходно и в динамике

Анализ исходных параметров показал, что обе группы сопоставимы (Таблица 5).

Таблица 5. Исходные антропометрические параметры пациентов

Показатель	Группа №1 (n = 35), Me, IQR		Группа №2 (n = 35), Me, IQR		p
Масса тела, кг	97,0 [85,5; 103]		92,0 [85; 99]		0,192
ИМТ, кг/м ²	34,7 [32,4; 36,8]		34,5 [33,5; 38,8]		0,699
ОТ, см	М-116,0 [111;120]	Ж-106,0 [101;114]	М -117,0 [112; 120]	Ж-106,0 [103; 112]	0,208
ОБ, см	119,0 [111; 124]		119,0 [113; 125]		0,763

Более, чем у 50% пациентов, значение ИМТ соответствовало 1 ст. ожирения, 23 (32,8%) пациента с ожирением 2 ст., 7 (11,1%) пациентов с ожирением 3 ст.

В группе №1 после назначения эмпаглифлозина положительная статистически значимая динамика антропометрических данных (рис. 1).

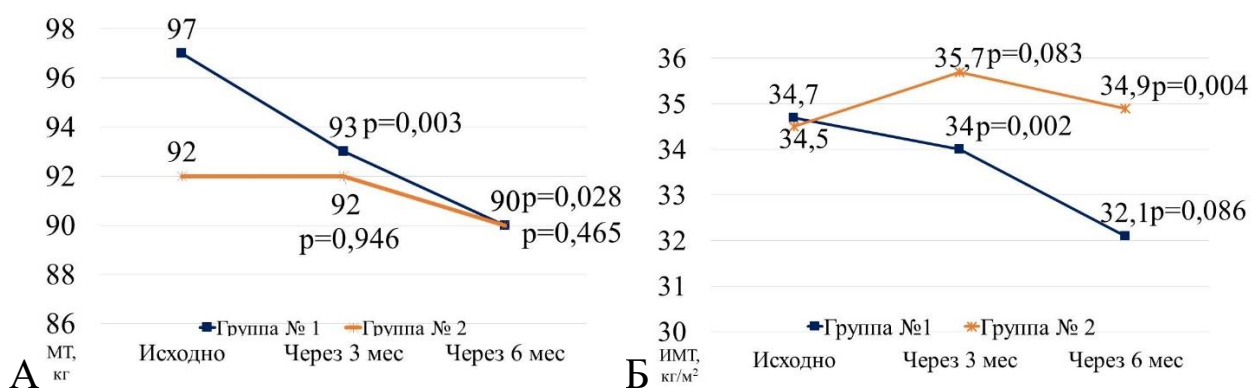


Рисунок 1. Динамика антропометрических показателей в группах: А – масса тела (МТ), кг; Б – индекс массы тела (ИМТ), кг/м²

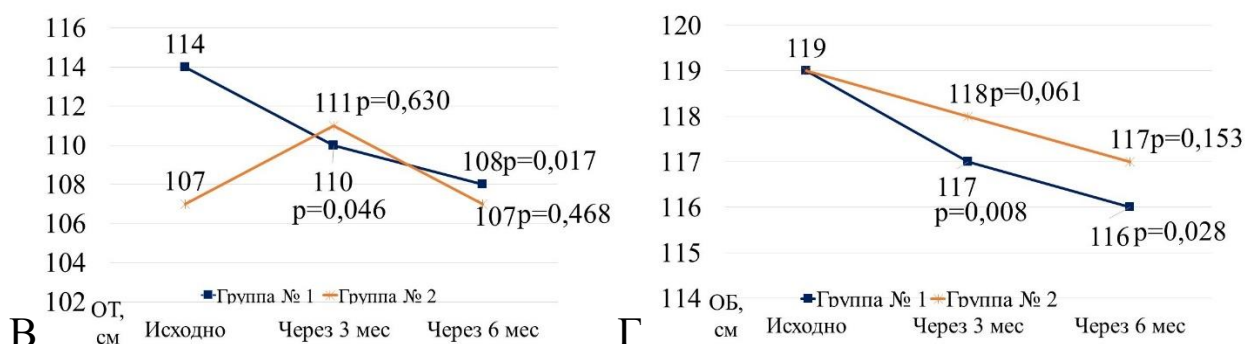


Рисунок 1. Динамика антропометрических показателей в группах: В – окружность талии (ОТ), см; Г – окружность бедер (ОБ), см

В Таблице 6 представлен сравнительный анализ маркеров жирового обмена исходно.

Таблица 6. Исходные показатели жирового обмена

Показатель	Группа №1 (n = 35), Me, IQR	Группа №2 (n = 35), Me, IQR	p
Лептин, нг/мл	36,1 [19,8; 44]	30,1 [26,1; 37,9]	0,325
Адипонектин, мкг/мл	9,47 [8,87; 19,7]	9,42 [5,59; 18,6]	0,645
НОМА-IR	4,0 [2,39; 5,12]	3,0 [2,0; 4,5]	0,140
Ирисин, нг/мл	1,49 [1,08; 2,4]	1,56 [1,05; 2,23]	0,734
ИЛ – 6, пг/мл	2,16 [1,85; 10,0]	1,0 [0,95; 7,5]	0,257

После рандомизации пациентов и коррекции лечения в группе №1 на фоне комбинированной терапии эмпаглифлозин в сочетании с метформином нами получено статистически значимое снижение уровня лептина сыворотки крови (рис. 2). Через 3 месяца уровень лептина снизился на 10,5 нг/мл ($p=0,022$), через 6 месяцев – 11,7 нг/мл ($p=0,016$) от исходного уровня. Необходимо обратить внимание, что в группе №2 на монотерапии метформином не установлено достоверных изменений уровня лептина.

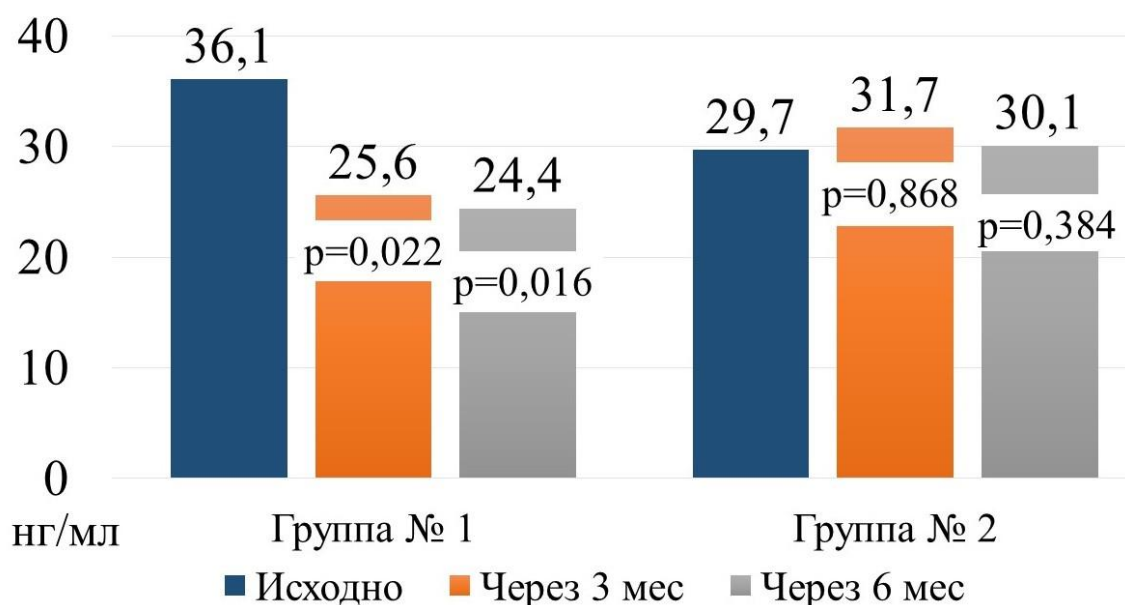


Рисунок 2. Сравнительные результаты уровня лептина сыворотки крови, нг/мл, через 3 и 6 месяцев в группе №1 и №2

Адипонектин принято считать одним из важнейших интеграторов метаболического здоровья. В группе №1 исходно максимальный уровень адипонектина сыворотки крови составил 38,6 мкг/мл, минимальный 3,09 мкг/мл (что соответствует нижней границе референсного диапазона). В группе №2 наибольший уровень адипонектина сыворотки крови – 35,6 мкг/мл, наименьший – 4,4 мкг/мл. Гипоадипонектинемии установлено не было.

Через 3 месяца наблюдения в группе №1, получающей комбинированную терапию эмпаглифлозин+метформин, на фоне положительной динамики антропометрических показателей отмечено статистически значимое увеличение концентрации адипонектина от исходного уровня на 11,43 мкг/мл ($p=0,007$), и через 6 месяцев на 4,93 мкг/мл ($p=0,031$). В группе №2 статистически значимой разницы не выявлено (рис. 3).

Исходно признаки ИР выявлены у 23 (65,7%) пациентов в группе №1 и у 10 (28,6%) из группы №2. В группе №1 установлено статистически значимое снижение индекса НОМА-IR на 2,0 ($p=0,003$) через 3 месяца наблюдения и на 1,55 ($p=0,029$) через 6 месяцев от исходного. В группе №2 достоверной динамики не отмечено (рис. 4).

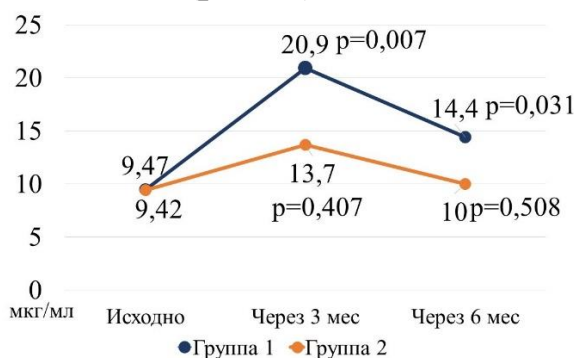


Рисунок 3. Сравнительная динамика уровня адипонектина сыворотки крови, мкг/мл, в группе №1 и № 2

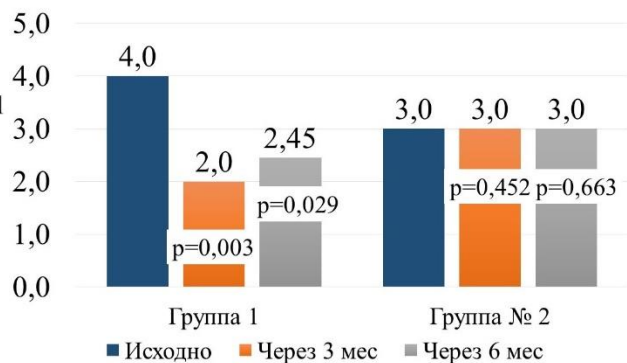


Рисунок 4. Динамика индекса НОМА – IR в группах сравнения

Полученные результаты подтверждают способность эмпаглифлозина улучшать чувствительность к инсулину.

При изучении исходного уровня ирисина в группе №1 значение ниже референсного интервала составило менее 0,2 нг/мл, максимальное значение – 6,13 нг/мл. В группе №2 исходно минимальный уровень ирисина составил 0,296 нг/мл, максимальный – 3,140 нг/мл.

Наряду с положительной динамикой массы тела через 3 месяца наблюдения в группе №1 после назначения эмпаглифлозина получено статистически значимое повышение уровня ирисина, ответственного за процесс трансформации жировой ткани, на 0,94 нг/мл от исходного 1,76 нг/мл ($p=0,016$), в группе монотерапии метформином статистически значимого повышения не было ($p=0,992$) (рис. 5).

До рандомизации пациентов концентрация провоспалительного цитокина ИЛ-6 в обеих группах соответствовала референсному диапазону (норма 0–10,0 пг/мл): в группе №1 минимально – 0,52 пг/мл, максимально 7,65 пг/мл, в группе №2 – 0,52 пг/мл и 5,76 пг/мл соответственно. На фоне статистически значимого повышения уровня ирисина в группе №1, получающей комбинированное лечение – эмпаглифлозин+метформин, установлено статистически значимое снижение уровня ИЛ-6 на 1,16 пг/мл ($p=0,037$) (рис. 6).

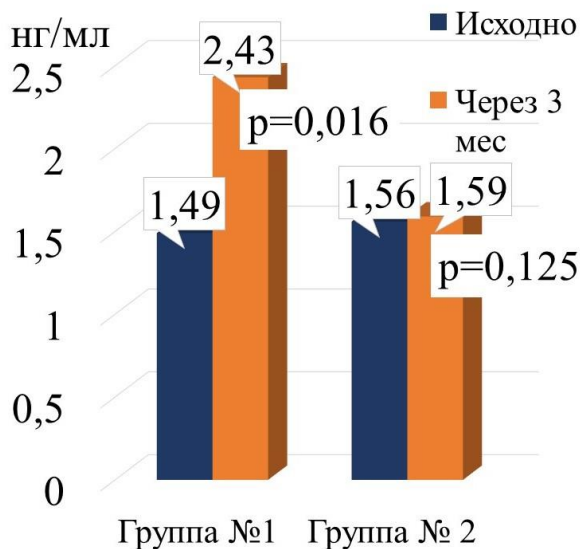


Рисунок 5. Динамика ирисина сыворотки крови, нг/мл, через 3 месяца наблюдения

В группе №2 на монотерапии метформином статистически значимой динамики ИЛ-6 не выявлено (исходно 1,11 пг/мл, через 3 месяца наблюдения – 0,58 пг/мл ($p=0,063$)) (рис 6).

Сравнительный анализ показателей липидного обмена

При изучении исходных характеристик липидного профиля среди 70 пациентов 52 (74,3%) получали гипотензивную терапию, из них 21 (30%) терапию статинами – розувастатин в дозах 5 мг и 10 мг и аторвастатин в дозах 20 мг и 40 мг. По показателям липидограммы исходно обе группы сопоставимы (Таблица 7).

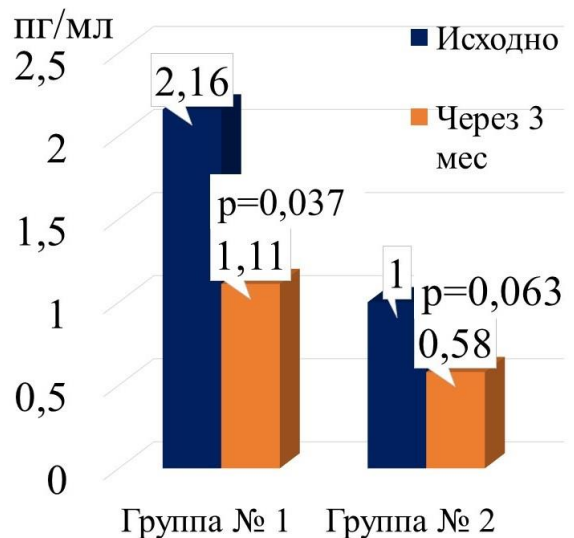


Рисунок 6. Динамика уровня ИЛ-6 сыворотки крови, пг/мл, в группах наблюдения

Таблица 7. Исходные характеристики липидного профиля

Показатель	Группа № 1 (n = 19), Me, IQR	Группа № 2 (n = 20), Me, IQR	p
ХС общий, ммоль/л	5,65 [4,9; 6,6]	5,35 [4,7; 6,03]	0,355
ХС - ЛНП, ммоль/л	3,16 [2,3; 3,79]	3,13 [2,7; 3,57]	0,522
ХС - ЛВП, ммоль/л	1,58 [1,27; 1,77]	1,42 [1,21; 1,65]	0,341
Триглицериды, ммоль/л	1,57 [1,19; 2,2]	1,6 [1,7; 2,01]	0,484

В дальнейшем показатели пациентов, получающих гиполипидемическую терапию, не учитывались. Анализ данных липидного профиля показал статистически значимое улучшение ХС общего, ХС-ЛВП, ТГ через 6 месяцев наблюдения после назначения эмпаглифлозина (рис. 6А).

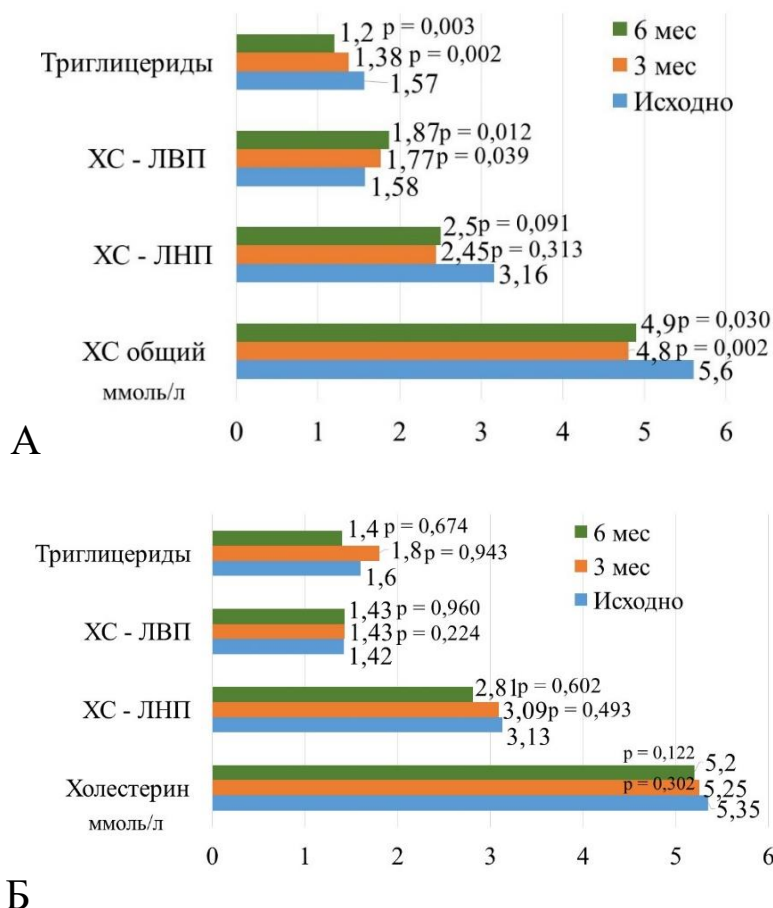


Рисунок 6. Сравнительный анализ динамики липидного профиля: А - комбинированная терапия эмпаглифлозин+ метформин; Б - монотерапия метформином.

В группе №2 в динамике статистически значимых изменений параметров липидограммы на фоне монотерапии метформином не выявлено (рис. 6Б).

Биоимпедансный анализ состава тела

Анализ исходных показателей биоимпедансометрии значимой разницы между группами не показал (Таблице 8).

У пациентов, получающих комбинированную терапию эмпаглифлозин+метформин, в динамике отмечено ремоделирование состава тела за счет снижения жировых депо, общей жидкости и увеличения массы скелетно-мышечной ткани (Таблица 9).

При сравнении в группе №2 на монотерапии метформином статистически значимых изменений не было ($p>0,05$) (Таблица 10).

Таблица 8. Исходные результаты биоимпедансометрии

Показатель	Группа №1 (n = 35), Me, IQR	Группа №2 (n = 35), Me, IQR	p
Основной обмен, ккал	1567[1448;1778]	1447[1397;1485]	0,118
Масса жировой ткани, кг	37,7[32,2;46,9]	39,3[34,5;45,5]	0,629
Масса скелетно-мышечной ткани, кг	21,9 [19,9; 30,8]	21,1 [18,6; 21,9]	0,106
Тощая (безжировая) масса тела, кг	52,6 [49,5; 60,5]	50,3 [47,8; 53,3]	0,910
Общая жидкость организма, кг	38,9 [36,6; 49,4]	36,6 [35,2; 39,0]	0,162
Внеклеточная жидкость, кг	16,6 [15,2; 18,6]	15,7 [15,1; 16,7]	0,156
Удельный основной обмен, ккал/м ²	783 [750; 808]	753 [725; 806]	0,248

Таблица 9. Динамика состава тела в группе №1

Показатель	Исходно (n = 35), Me, IQR	Через 3 мес (n = 21), Me, IQR, p	Через 6 мес (n = 19), Me, IQR, p
Основной обмен, ккал	1567 [1448;1778]	1532 [1443;1698] 0,018*	1523 [1353;1709] 0,049*
Тощая (безжировая) масса тела, кг	52,6 [49,5;60,5]	51,7 [48,8;53,0] 0,029*	51,8 [48,8;53,8] 0,012 *
Масса жировой ткани, кг	37,7 [32,2; 46,9]	36,5 [32,5;44,7] <0,00*	35,2 [32,7;37,8] <0,001*
Масса скелетно – мышечной ткани, кг	21,9 [19,9; 30,8]	22,9 [20,8;32,5] 0,034*	23,0 [20,9;31,4] 0,046*
Общая жидкость организма, кг	38,9 [36,6; 49,4]	38,0 [36,1;45,4] 0,008*	36,5 [35,3;42,0] 0,030*
Внеклеточная жидкость, кг	16,6 [15,2; 18,6]	16,1 [14,7;18,0] 0,002*	15,9 [15,1;17,4] 0,018*
Удельный основной обмен, ккал/м ²	783 [750; 808]	790 [781;819] 0,062	796 [780;824] 0,017*

Таблица 10. Динамика состава тела в группе №2

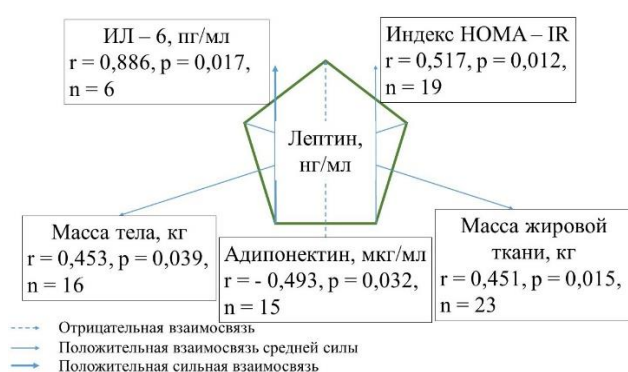
Показатель	Исходно (n = 35), Me, IQR	Через 3 мес (n = 21), Me, IQR, p	Через 6 мес (n = 19), Me, IQR, p
Основной обмен, ккал	1447 [1397; 1485]	1458 [1426; 1509] 0,967	1435 [1390; 1525] 0,535
Тощая (безжировая) масса тела, кг	50,3 [47,8; 53,3]	51,0 [47,6; 54,0] 0,548	50,5 [47,3; 53,6] 0,445
Масса жировой ткани, кг	39,3 [34,5; 45,5]	41,5 [33,6; 44,4] 0,187	38,7 [33,2; 45,1] 0,171
Масса скелетно- мышечной ткани, кг	21,1 [18,6; 21,9]	20,5 [18,4; 23,2] 0,404	21,1 [18,6; 23,4] 0,320
Общая жидкость организма, кг	36,6 [35,2; 39,0]	36,7 [34,7; 39,3] 0,642	37,0 [35,3; 39,3] 0,470
Внеклеточная жидкость, кг	15,7 [15,1; 16,7]	16,0 [15,0; 17,1] 0,514	15,9 [14,7; 16,8] 0,336
Удельный основной обмен, ккал/м ²	753 [725; 806]	770 [739; 795] 0,968	763 [728; 797] 0,678

Примечание. Знаком «*» обозначен статистически значимая разница, $p < 0,05$

Корреляционный анализ между изучаемыми параметрами

Корреляционный анализ показал, что на фоне комбинированной терапии эмпаглифлозин+метформин повышение уровня адипонектина сыворотки крови отрицательно коррелирует со снижением уровня лептина сыворотки крови, снижение уровня лептина сыворотки крови положительно коррелирует с уменьшением массы тела, с уменьшением массы жировой ткани, со снижением индекса НОМА-IR и ИЛ-6 сыворотки крови, предполагающее уменьшение активности хронического подострого воспаления (рис. 7). В группе №2 на монотерапии метформином статистически значимых корреляционных взаимосвязей получено не было.

Результаты нашего исследования показали наличие отрицательной взаимосвязи средней силы между уровнем адипонектина и массой тела; уровнем адипонектина и индексом НОМА-IR, уровнем адипонектина и ТГ, а также сильную положительную взаимосвязь между уровнем адипонектина и уровнем ХС-ЛВП на фоне назначения эмпаглифлозин в комбинации с метформином (рис. 8).



Рисунок

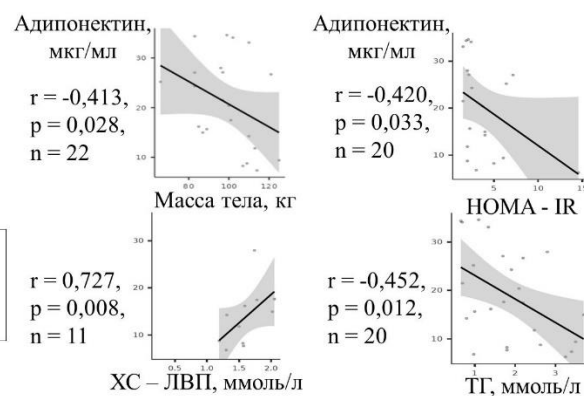
7.

Корреляционный анализ между уровнем лептина сыворотки крови и другими показателями жирового обмена в группе №1, получающей эмпаглифлозин в сочетании с метформином

Корреляционный анализ показал наличие взаимосвязи между уровнем миокина ирисина сыворотки крови и показателями жирового обмена - адипонектин, масса тела, ОТ, ОБ, масса жировой и скелетно-мышечной ткани после назначения эмпаглифлозина в сочетании с метформином (Таблица 11).

В группе №2 на монотерапии метформином статистически значимых корреляционных взаимосвязей между уровнем ирисина и исследуемыми параметрами не установлено.

Таким образом, полученные результаты показывают способность эмпаглифлозина влиять на трансформацию от метаболического нездоровья к метаболическому здоровью за счет многофакторного воздействия на процессы, связанные с нарушением жирового обмена, у пациентов с СД2 и ожирением.



Рисунок

8.

Корреляционный анализ между уровнем адипонектина сыворотки крови и другими показателями жирового обмена в группе №1

Таблица 11. Корреляционный анализ с уровнем ирисина в группе №1

Показатели	r	p	N
Масса тела, кг Ирисин, нг/мл	-0,535	0,044 *	21
ИМТ, кг/м ² Ирисин, нг/мл	-0,222	0,222	14
ОТ, см Ирисин, нг/мл	-0,467	0,046 *	14
ОБ, см Ирисин, нг/мл	-0,496	0,042 *	13
Жировая ткань, кг Ирисин, нг/мл	-0,555	0,041 *	11
Мышечная ткань, кг Ирисин, нг/мл	0,714	0,044 *	7
Адипонектин, мкг/мл Ирисин, нг/мл	0,642	0,017 *	11
ИЛ – 6, пг/мл Ирисин, нг/мл	-0,725	0,052	6

Примечание. Знаком «*» обозначен статистически значимая разница, $p < 0,05$

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В рамках научно-квалификационной работы проведена комплексная оценка влияния эмпаглифлозина в комбинации с метформином на метаболизм жира у пациентов с СД2 и ожирением.

Согласно полученным результатам, наряду с улучшением гликемии, показано многофакторное влияние эмпаглифлозина на ключевые маркеры метаболического здоровья: повышение уровня адипонектина сыворотки крови, изменение состава тела за счет уменьшения общей массы, массы жировой и увеличения массы скелетно-мышечной тканей, снижение уровня лептина сыворотки крови, уменьшение выраженности ИР, активности подострого воспаления, улучшение показателей липидного профиля у пациентов с СД2 и ожирением. Таким образом, необходимо расширить спектр показаний для назначения эмпаглифлозина в работе практикующего врача в качестве комплексного управления метаболически ассоциированными нарушениями у пациента с СД2 и ожирением.

ВЫВОДЫ

1. Назначение эмпаглифлозина пациентам с сахарным диабетом 2 типа и ожирением при исходно удовлетворительном контроле гликемии способствует изменению состава тела – уменьшению массы жировой ($p=0,026$) и увеличению массы скелетно-мышечной тканей ($p = 0,022$) на фоне снижения общей массы ($p=0,028$).

2. Выявлена положительная корреляционная взаимосвязь между уменьшением массы тела и снижением уровня лептина ($p = 0,039$) и отрицательная корреляционная взаимосвязь между уменьшением массы тела и повышением уровня адипонектина ($p=0,028$) сыворотки крови в сочетании с улучшением контроля гликемии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением после назначения эмпаглифлозина, что свидетельствует об улучшении метаболического здоровья.

3. Показано, что динамика адипонектина положительно коррелирует со статистически значимым повышением уровня ирисина сыворотки крови ($p=0,016$), отражающего процесс ремоделирования состава тела, преимущественно, за счет увеличения массы скелетно-мышечной ткани в группе пациентов, получающих комбинированную терапию эмпаглифлозин+метформин.

4. Установлена положительная динамика параметров липидного обмена за счет снижения уровня общего холестерина ($p=0,030$), триглицеридов ($p=0,003$) и повышения уровня холестерина липопротеинов высокой плотности ($p=0,012$), что позволяет предотвратить прогрессирование дислипидемии у пациентов, страдающих сахарным диабетом 2 типа и ожирением.

5. В группе, получающей комбинированную терапию эмпаглифлозин + метформин, показано, что статистически значимое ($p=0,007$) повышение уровня адипонектина сыворотки крови отрицательно коррелирует с индексом HOMA-IR ($p=0,033$), динамикой триглицеридов ($p=0,012$) и положительно с повышением уровня холестерина липопротеинов высокой плотности ($p=0,008$) через 3 месяца наблюдения, что подтверждает активацию плеiotропных эффектов интегратора метаболического здоровья.

6. Корреляционный анализ показал, что статистически значимое ($p=0,022$) снижение уровня лептина сыворотки крови взаимосвязано со снижением уровня ИЛ-6 ($p=0,017$) на фоне терапии

эмплаглифлозином в сочетании с метформином, что свидетельствует об уменьшении хронического подострого воспаления.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Пациентам с СД2 и ожирением для потенциального влияния на состав тела за счет трансформации жировых депо рекомендуется ранняя интенсификация антигипергликемической терапии эмплаглифлозином при исходно удовлетворительном гликемическом контроле.

Назначение ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2 типа – эмплаглифлозина рекомендовано пациентам с СД2 и ожирением для комплексного воздействия на процессы, связанные с нарушением жирового обмена, и трансформации к метаболическому здоровью.

Определение уровня адипонектина сыворотки крови рекомендуется использовать в качестве основного маркера метаболического здоровья у пациентов с СД2 и ожирением.

В качестве маркера ремоделирования жировой ткани рекомендуется определение уровня миокина – ирисина в сыворотке крови в комбинации с биоимпедансным анализом состава тела у пациентов с СД2 и ожирением.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Влияние эмплаглифлозина на метаболизм жирового обмена у пациентов с СД2 и ожирением требует дальнейшего изучения на большей выборке пациентов с учетом наличия и/или отсутствия метаболически ассоциированных заболеваний в долгосрочной перспективе.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Мишарова А.П. Метаболические эффекты эмплаглифлозина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением. / Мишарова А.П., Кондратьева Л.В., Короткова Т.Н // Доктор.Ру. – 2023. – Т. 22. - № 4. – С. 47–52. 6/2 с. ИФ – 0,669.

2. Аметов А.С. Роль эмплаглифлозина в процессе коричневления жировой ткани у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением. / Аметов А.С., Мишарова А.П. // Фармакология & Фармакотерапия. – 2023. – Т. 4. С. 42–47. 6/3 с. ИФ – 0,14.

3. Мишарова А.П. Особенности жирового обмена у пациентов с сахарным диабетом 2 типа на комбинированной терапии с эмпаглифлозином по сравнению с монотерапией метформином /Мишарова А.П., Аметов А.С., Кондратьева Л.В., Короткова Т.Н. // Эндокринология: новости, мнения, обучение. – 2024. – Т. 13. - №1. – С. 76 – 84. 9/2,2 с. ИФ – 0,526.

4. Мишарова А.П. Роль цитокинов в метаболизме жирового обмена у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением на фоне комбинированной терапии эмпаглифлозином с метформином. / Мишарова А.П., Аметов А.С., Кондратьева Л.В., Короткова Т.Н. // XXXI Российский Национальный конгресс «Человек и лекарство». Сборник тезисов. – 2024. – Т. 23. - № 6S. – С. 44-45. 2/0,7 с.

5. Мишарова А.П. Метаболические эффекты эмпаглифлозина. / Мишарова А.П. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Российский национальный конгресс кардиологов. – 2023. – С. 436. 1 с. ИФ – 1,997.

6. Мишарова А.П. Особенности влияния эмпаглифлозина на трансформацию жирового обмена. / Мишарова А.П., Аметов А.С. // Вопросы питания. Материалы XVIII Всероссийского конгресса с международным участием. – 2023. – Т. 92. - № 5. – С. 151. 1/0,5 с. К-1.

7. Мишарова А.П. Возможность влияния эмпаглифлозина на пластичность жировой ткани у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением / Мишарова А.П., Аметов А.С. // Международный конгресс «Ожирение и метаболические нарушения: осознанная перезагрузка». Сборник тезисов. – 2023. – С. 38. 1/0,5 с.

Список сокращений

ИЛ – интерлейкин	ТГ – триглицериды
ИМТ – индекс массы тела	ХС – холестерин
иНГЛТ2 -ингибитор натрий- глюкозного контраспортера 2 типа	ХС – ЛВП – липопротеиды высокой плотности
ИР – инсулинорезистентность	ХС – ЛНП – липопротеиды низкой плотности
ОБ – окружность бедер	НbA1с – гликированный гемоглобин
ОТ – окружность талии	НОМА – IR – индекс инсулинорезистентности
СД – сахарный диабет	
СКФ – скорость клубочковой фильтрации	
ССЗ – сердечно – сосудистые заболевания	